

UNIVERSITE DE LIMOGES
ECOLE DOCTORALE Science-Technologie-Santé
FACULTE de MEDECINE

Année 2007

Thèse N°

Thèse
pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LIMOGES

Discipline : Pharmaco-épidémiologie

présentée et soutenue publiquement

le 26 septembre 2007

par Marie-Laure LAROCHE

née 18 septembre 1974 à Saint-Quentin (02)

**LE RISQUE IATROGENE
CHEZ LA PERSONNE AGEE :
A PROPOS DES MEDICAMENTS
POTENTIELLEMENT INAPPROPRIES**

M le Professeur Jacques DANGOUMAU
M le Professeur Jean-Louis MONTASTRUC
M le Professeur François PIETTE
M le Professeur Louis MERLE
M le Docteur Jean-Pierre CHARMES

Président
Rapporteur
Rapporteur
Directeur
Invité

*A TOI,
A ta générosité,
Avec toute ma reconNaissance
Et ma gratitude.*

*Toujours maigre restera le don de la main. Le don du cœur est le véritable bien.
K. Gibran, Le Prophète*

Remerciements

A notre Président de Thèse, Monsieur le Professeur Jacques DANGOUMAU

Département de Pharmacologie

CHU de Bordeaux – Université Bordeaux 2

Vous nous faites l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Veuillez trouver ici toute notre gratitude et notre grande considération.

A notre Rapporteur de Thèse, Monsieur le Professeur Jean-Louis MONTASTRUC

Service de Pharmacologie Clinique, Centre de Pharmacovigilance, de Pharmaco-épidémiologie et d'Information sur le Médicament

CHU de Toulouse

Votre vision de la pharmacovigilance, de la pharmaco-épidémiologie et de la pharmacologie sociale sont pour nous des voies de réflexion sur le Médicament à l'heure où son évaluation est repensée. Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger ce travail. Soyez assuré de notre admiration et de notre grande reconnaissance.

A notre Rapporteur de Thèse, Monsieur le Professeur François PIETTE

Service de Médecine Interne et Gériatrie

AP-HP Charles-Foix, Ivry-sur-Seine

Au quotidien, vous êtes confronté à la difficulté de la prescription médicamenteuse aux malades âgés. Vous nous faites part de votre expérience en acceptant de participer à notre travail et en jugeant cette thèse. Soyez assuré de notre grande gratitude et de notre reconnaissance.

A notre Directeur de Thèse, Monsieur le Professeur Louis MERLE
Service de Pharmacologie-Toxicologie-Centre Régional de Pharmacovigilance
CHU de Limoges

Le chemin parcouru à vos côtés nous a permis, petit à petit, de prendre de l'assurance dans une discipline qui doit répondre avec justesse aux enjeux de notre société. Le risque raisonné peut-il être raisonnable ? Peut-être un début de réponse se dessinera-t-il à travers ce sujet sur les médicaments chez les personnes âgées...

Mais c'est surtout quand la flamme de l'espoir vacillait que votre gentillesse, votre écoute et votre confiance m'ont été révélées. Et soudain ? ????? ??afa??eta?; cette thèse avec. Aujourd'hui, le chapitre se termine mais le Livre se poursuit...

Croyez à ma sincère et profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Jean-Pierre CHARMES
Département de Gériatrie Clinique
CHU de Limoges

Sans cette amitié de longue date entre la gériatrie et la pharmacologie, nos travaux sur la thérapeutique chez les personnes âgées n'auraient pas pu exister. Votre enseignement au lit du malade nous a permis également de mieux appréhender ce travail. Espérant nous être montrée digne de votre confiance, soyez assuré de toute notre gratitude et de notre grande reconnaissance.

A toutes les personnes qui ont participé directement ou indirectement à ce travail.

Ainsi, un grand merci à Monsieur le Docteur Yves NOUAILLE qui m'a vu œuvrer tout en mettant en application ses conseils prodigués il y a trois ans..., *avec mon amical souvenir.*

A mes amis du Centre de Pharmacovigilance de Limoges : Anny, Anne, Agnès, Claire, Christiane, Sabrina, et ceux en transit..., *merci pour votre bonne humeur.*

A tous les experts qui ont accepté de participer à l'avancée de la connaissance sur les problèmes médicamenteux chez les personnes âgées.

A mes « petits » étudiants, à mes « associés » qui m'aident à poursuivre ce travail.

A mes grands-parents, *merci pour votre soutien tellement perceptible malgré le vide laissé sur mon rocher lingon. Ce travail est d'abord pour vous. Soyez assurés de toute ma profonde affection.*

A mes parents, à ma sœur et à mon beau-frère.

A ma famille.

A mes amis.

And for the rose of the little Prince...

Résumé

Les effets indésirables médicamenteux chez les personnes âgées sont fréquents et souvent graves ; la qualité de la prescription est donc importante. Les médicaments potentiellement inappropriés sont définis comme des médicaments ayant un rapport bénéfice/risque défavorable ou une efficacité discutable alors même qu'il existe des alternatives thérapeutiques plus sûres. Nos travaux ont permis de proposer une liste de médicaments potentiellement inappropriés chez les personnes âgées de 75 ans et plus, adaptée à la pratique médicale française, et s'appuyant sur la méthode de consensus Delphi. Il s'agit d'une liste de 34 critères explicites, établie à des fins épidémiologiques. Les médicaments de cette liste sont à éviter d'une manière générale et dans la mesure du possible chez les personnes âgées. Compte tenu des alternatives thérapeutiques proposées, cette liste peut être aussi utilisée par les médecins comme une aide à la prescription. Cette liste ne peut toutefois être considérée comme un unique outil de lutte contre la iatrogénie médicamenteuse. En effet, nous avons constaté que les médicaments inappropriés n'étaient pas les principaux pourvoyeurs d'effets indésirables. En revanche, le nombre de médicaments prescrits est un facteur de risque de consommation de médicaments potentiellement inadaptés et de survenue d'effets indésirables chez les personnes âgées. Nous avons montré que l'hospitalisation dans un service de gériatrie permet de réduire d'une part le nombre total de médicaments et d'autre part le nombre de médicaments inappropriés. Cette étude montre aussi la différence de perception du risque d'effets indésirables entre les gériatres et les médecins traitants. La prise de conscience de la spécificité de la prescription chez la personne âgée doit passer par des formations répétées auprès des médecins et par une sensibilisation de la population. Enfin, dans la recherche épidémiologique comme dans l'aide à la prise en charge des patients âgés, il est nécessaire de combiner à la fois les approches objectives et subjectives pour mieux comprendre et réduire la iatrogénie médicamenteuse.

Mots-clefs : Effets indésirables, Iatrogénie médicamenteuse, Médicaments potentiellement inappropriés, Polymédication, Gériatrie, Personnes âgées, France

Abstract

Adverse drug reactions in older people are frequently encountered and are at times serious; the quality of geriatric prescription is thus a main issue. Potentially inappropriate drugs are medications with an unfavourable benefit/risk ratio or a questionable efficacy while other and safer therapeutic alternatives are available. We propose a list of potentially inappropriate medications for patients aged 75 years or over, adapted to the French medical practice, and established with the use of a Delphi consensus method. The list includes 34 explicit criteria established for an epidemiological purpose. Medications from this list should generally be avoided when possible in the aged. As therapeutic alternatives are put forward, the list could be considered as a prescription aid. However it should not be regarded as a unique tool for reducing adverse drug effects. Actually we have shown that inappropriate medications are not the main source of adverse effects. The number of drugs prescribed is a risk factor of both potentially inappropriate medication use and of adverse effect occurrence in the elderly. We have shown that admission to a hospital geriatric unit allows a reduction of the overall number of medications and especially that of inappropriate drugs. Our study also addresses the differing points of view between geriatricians and general practitioners. Prescription in the aged should be regarded with a particular attention and should be helped by periodical continuous medical education. Moreover, the general population awareness about this topic is to be enhanced. When regarding both epidemiological studies and elderly patient treatments, objective and subjective approaches are necessary in order to understand better drug induced iatrogenic effects and reduce their prevalence.

Keywords: adverse drug reaction, potentially inappropriate medications, polypharmacy, elderly people, France.

TABLE DES MATIERES

Remerciements	3
Résumé	6
Abstract	7
INTRODUCTION	13
PARTIE 1 : LE RISQUE IATROGENE MEDICAMENTEUX CHEZ LA PERSONNE AGEE	16
I- UNE PERSONNE AGEE, DES PERSONNES AGEES.....	16
I.1- Définition de la personne âgée	16
I.2- Démographie gériatrique.....	17
II- LES EFFETS INDESIRABLES MEDICAMENTEUX EN GERIATRIE	19
III- POLYPATHOLOGIE DE LA PERSONNE AGEE	22
IV- POLYMEDICATION DE LA PERSONNE AGEE	24
V- TRAVAUX PERSONNELS PRELIMINAIRES	27
VI- NOTION DE «FRAGILITE»	59
PARTIE 2 : UTILISATION DE MEDICAMENTS POTENTIELLEMENT INAPPROPRIES CHEZ LES PERSONNES AGEES	60
I- INTRODUCTION.....	60
II- CRITERES EXPLICITES POUR L'ESTIMATION DE LA CONSOMMATION DES MEDICAMENTS POTENTIELLEMENT INAPPROPRIES	61
II.1- Les critères de BEERS	61
II.2- Les critères de McLEOD.....	64
III- REVUE DE LA LITTERATURE CONCERNANT L'UTILISATION DES MEDICAMENTS POTENTIELLEMENT INAPPROPRIES EN GERIATRIE.....	65
III.1- Les pays Nord-Américains.....	65
III.2- En Europe.....	74
III.3- Autres pays.....	80
III.4- Impact de la prescription des médicaments potentiellement inappropriés.....	82
PARTIE 3 : TRAVAUX PERSONNELS	85
I- IMPACT DE L'HOSPITALISATION SUR LA CONSOMMATION DES MEDICAMENTS POTENTIELLEMENT INAPPROPRIES	86
II- LISTE DE MEDICAMENTS INAPPROPRIES ADAPTEE A LA PRATIQUE FRANCAISE : UN CONSENSUS D'EXPERTS	101
III- RELATION ENTRE MEDICAMENTS POTENTIELLEMENT INAPPROPRIES ET EFFETS INDESIRABLES.....	112
DISCUSSION GENERALE	126
CONCLUSION	134
ANNEXES	145

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Evolution de l'espérance de vie à 60 ans, 75 ans et 85 ans par sexe de 1950 à 2020, France, source INSEE.	18
Tableau 2: Espérance de vie totale et sans incapacité, France, source INSEE	18
Tableau 3 : Etudes de prévalence de la consommation des médicaments potentiellement inappropriés aux Etats-Unis et au Canada.....	68
Tableau 4 : Prévalence de la consommation des médicaments potentiellement inappropriés selon la classification de ZHAN.	74
Tableau 5 : Etudes de prévalence de la consommation des médicaments potentiellement inappropriés en Europe.....	77
Tableau 6 : Etudes de prévalence de la consommation des médicaments potentiellement inappropriés en Asie et au Moyen-Orient.	81
Tableau 7 : Relation positive entre la consommation de médicaments potentiellement inappropriés et le devenir des patients.	83

LISTE DES FIGURES

- Figure 1: Evolution de la morbidité prévalente déclarée selon l'âge et le sexe, de 1970 à 1991 :
enquêtes décennales sur la santé et les soins médicaux 1970-1980-1991. Source : INSEE-CREDES.
..... 23
- Figure 2: Taux de consommateurs de pharmacie selon l'âge. Source : CREDES-SPS 2000..... 24

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Liste de médicaments potentiellement inappropriés chez des personnes de 65 ans et plus, BEERS 1991.....	146
Annexe 2 : Liste de médicaments potentiellement inappropriés chez des personnes de 65 ans et plus, BEERS 1997.....	147
Annexe 3 : Liste de médicaments potentiellement inappropriés chez des personnes de 65 ans et plus, BEERS 2002.....	150
Annexe 4 : Liste de médicaments potentiellement inappropriés chez des personnes de 65 ans et plus, ZHAN 2001	154
Annexe 5 : Liste de médicaments potentiellement inappropriés chez des personnes de 65 ans et plus, Mc LEOD 1997	155
Annexe 6 : Liste française des médicaments potentiellement inappropriés chez des personnes de 75 ans et plus.	159
Annexe 7 : Liste des publications et communications scientifiques	166

LISTE DES ABREVIATIONS

AFSSaPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

CETAF : Centre Technique d'appui et de formation des centres d'examen de santé

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CREDES : Centre de Recherche, d'Etudes et de Documentation en Economie de la Santé

CREDES-SPS : Centre de Recherche, d'Etudes et de Documentation en Economie de la Santé-
Santé Protection Sociale

DGS : Direction Générale de la Santé

ENEIS : Enquête Nationale sur les Evénements Indésirables liés aux Soins

GTNDO : Groupe Technique National de Définition des Objectifs

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

INSEE : Institut Nationale de la Statistique et des études économiques

MDRD : Modification of Diet in Renal Disease

OR : Odds Ratio

PAQUID : Personnes Agées Quid

INTRODUCTION

Les progrès de la médecine et de la thérapeutique, notamment dans le domaine du médicament, ont contribué à l'augmentation de l'espérance de vie. Les personnes âgées bénéficient plus facilement qu'auparavant d'un accès aux soins et à des thérapeutiques efficaces, ce qui contribue à améliorer leur état de santé et leur qualité de vie. Avec le vieillissement, le nombre de pathologies chroniques concomitantes augmente, et de façon parallèle la consommation de médicaments augmente également. De plus, les modifications pharmacologiques rencontrées chez les personnes vieillissantes ainsi que l'augmentation du risque d'interactions médicamenteuses favorisent la survenue d'effets indésirables médicamenteux, d'une manière plus fréquente et plus grave.

La iatrogénie médicamenteuse chez les personnes âgées est un problème de santé publique, inscrit dans la loi de Santé Publique du 9 août 2004. Cette iatrogénie a des origines multiples : l'une d'elles est la qualité de la prescription chez la personne âgée. Ceci a conduit à définir la notion de médicaments potentiellement inappropriés : il s'agit de médicaments ayant un rapport bénéfice/risque défavorable ou une efficacité discutable alors qu'il existe des alternatives thérapeutiques plus sûres. Aux Etats-Unis, BEERS fut le premier à introduire cette notion en 1991. La liste de médicaments potentiellement inappropriés ainsi mise au point par consensus d'experts fut régulièrement mise à jour (1997, 2002). Plusieurs études, dans de nombreux pays, ont été ensuite menées pour mesurer l'ampleur et les facteurs de risque de la prescription des médicaments inappropriés. La prévalence de la consommation des médicaments inappropriés varie entre 3% et 46,5% aux Etats-Unis, 5,8% et 41,4% en Europe, 11,6% et 70% en Asie et 9,8% et 27,6% au Moyen-Orient. En France, la problématique des médicaments potentiellement inappropriés n'a été étudiée qu'à travers une seule étude s'appuyant sur la Cohorte 3C. La prévalence de la consommation d'au moins un médicament inapproprié chez des personnes âgées de 65 ans et plus

vivant à domicile a été estimée à 40 %, à partir de la liste de BEERS 1997 adaptée à la pratique française. Cette prévalence élevée était en partie expliquée par la forte consommation de vasodilatateurs cérébraux. Le risque d'une consommation de médicaments inappropriés était augmenté pour les femmes et les sujets avec un faible niveau socio-économique.

Actuellement aux Etats-Unis, les critères de BEERS sont utilisés comme un référentiel des médicaments à éviter chez les personnes âgées. Mais l'impact réel de l'exposition à ce type de médicaments sur le devenir des patients est largement débattu. Plusieurs études montrent un lien entre la consommation des médicaments inappropriés et le recours aux soins (hospitalisations, consultations médicales, admissions dans un service d'Urgences) mais ne montrent pas clairement de lien avec la mortalité. En effet, un problème de santé survenant chez une personne âgée n'est pas nécessairement un effet indésirable induit par un médicament. Le postulat sur lequel repose la définition du médicament inapproprié demande à être exploré par une étude de pharmacovigilance qui permettraient de vérifier que ces médicaments sont bien les principaux pourvoyeurs d'effets indésirables en gériatrie.

Dans un certain nombre de cas, plus particulièrement chez les personnes âgées, les effets indésirables ne sont pas seulement dus aux médicaments en eux-mêmes. D'autres facteurs de risque ont été mis en évidence pour lesquels certaines mesures peuvent être prises. On peut citer brièvement, à titre d'exemple, la lutte contre la polymédication, la réévaluation régulière de l'ensemble du traitement, la hiérarchisation du traitement, l'adaptation des posologies à la fonction rénale - malheureusement encore mal estimée et exploitée en gériatrie - pour prévenir les surdosages médicamenteux. Par ailleurs, lors d'une hospitalisation, le traitement d'un malade peut être remis en question. Plusieurs études rapportent des réponses contradictoires en termes de quantité de médicaments consommés ; l'impact de l'hospitalisation sur la qualité de la prescription des médicaments, et notamment sur les médicaments potentiellement inappropriés, reste à évaluer.

L'objectif de notre travail a été d'explorer la notion de consommation de médicaments potentiellement inappropriés chez les personnes âgées. Nous développerons ceci dans trois parties successives.

Dans une première partie, nous avons réalisé un état des connaissances sur le risque iatrogène médicamenteux chez la personne âgée. Face au problème de la diminution de la fonction d'élimination du rein au cours du vieillissement, nous avons étudié plus particulièrement le

problème de l'estimation de la fonction rénale dans une population gériatrique. A l'issue de cette mise au point, il est apparu que la prescription de médicaments « inappropriés » pouvait être un facteur de risque de iatrogénie chez les personnes âgées qui nécessitait d'être mieux étudié.

Dans une deuxième partie, nous avons fait le point sur la notion de médicaments potentiellement inappropriés. Nous avons revu les différents critères explicites qui ont été proposés dans la littérature pour estimer la consommation de tels médicaments en gériatrie. Nous avons ensuite réalisé une synthèse des différents points qui ont été soulevés dans les études menées aux Etats-Unis, au Canada, en Europe et dans d'autres pays du monde.

Dans une troisième partie, nous avons conduit trois travaux sur cette notion de médicaments potentiellement inappropriés.

Aucune étude, en France comme ailleurs dans le monde, n'avait mesuré l'impact de l'hospitalisation dans un service de gériatrie sur la consommation des médicaments potentiellement inappropriés. Nous avons réalisé cette étude sur une population de personnes âgées hospitalisées dans le Service de Médecine Gériatrique du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Limoges en utilisant la liste de BEERS 1997 adaptée à la pratique française. Ceci nous a permis de donner une nouvelle estimation de la consommation des médicaments potentiellement inappropriés chez les personnes âgées en France.

Toutefois, la liste utilisée jusqu'alors en France avait des limites. Pour y remédier, nous avons organisé un consensus d'experts basé sur la méthode Delphi afin de proposer une liste française de médicaments potentiellement inappropriés.

La méthode de consensus utilisée pour mettre au point ces listes de médicaments inappropriés est critiquable, notamment du fait que l'élaboration de ces listes est faite sur la base d'une opinion d'experts et non sur une méthodologie basée sur les preuves. Nous avons alors vérifié que les médicaments potentiellement inappropriés étaient effectivement les principaux pourvoyeurs d'effets indésirables chez les personnes âgées.

Nous terminerons par une discussion générale sur la notion de médicaments potentiellement inappropriés chez les personnes âgées, et nous évoquerons les perspectives de développement possibles.

PARTIE 1 : LE RISQUE IATROGENE MEDICAMENTEUX CHEZ LA PERSONNE AGEE

I- UNE PERSONNE AGEE, DES PERSONNES AGEES

I.1-Définition de la personne âgée

Le vieillissement, défini par l'effet de l'écoulement du temps sur l'organisme, expose progressivement l'individu à une diminution des diverses capacités fonctionnelles et d'adaptation de son organisme face aux agressions. Cependant, le vieillissement se manifeste différemment d'un individu à l'autre. Certains vont rester longtemps en forme (*fit*, en anglais) ; d'autres vont devenir fragiles (*frail*, en anglais). Les personnes vieillissantes constituent donc un groupe d'individus hétérogène pour ce qui est des conséquences du vieillissement mais homogène pour ce qui est de l'exposition à des problèmes identiques, comme c'est le cas par exemple avec les médicaments.

En conséquence, l'âge à partir duquel un individu est qualifié d'agé reste difficile à définir.

Depuis l'Antiquité, l'Homme réfléchit sur l'âge de la vieillesse, sans finalement s'accorder sur le nombre d'années à partir duquel on devient vieux. Ainsi, l'âge de début de la vieillesse était fixé à 56 ans pour Hippocrate (VI^e siècle av JC), 60 ans pour Saint-Augustin (354-430), 40 ans pour le dictionnaire de Trévoux (XVIII^e siècle). Ces auteurs ont subdivisé également la vieillesse en différents stades : de la première vieillesse (ou vieillesse « verte et crue ») à la grande vieillesse (ou vieillesse « décrépite »). De nos jours, nous parlons des personnes du troisième âge, du quatrième âge (ou grand âge). En anglais, on trouve les termes de *young-old*, *old-old*.

L'Organisation Mondiale de la Santé retient le critère d'âge de 65 ans et plus. Cette valeur est une moyenne qui s'applique à tous les pays du monde, quel que soit leur niveau socio-économique.

Une définition sociale utilise l'âge de cessation d'activité professionnelle, c'est-à-dire 60 ans légalement. Mais ce paramètre subit une certaine variabilité : de 55 ans pour certaines professions à 65 voire 70 ans pour d'autres. Le débat social et les réformes sur le financement des retraites font actuellement évoluer cet âge social de la vieillesse.

Pour le calcul des taux d'équipements et de services destinés aux personnes âgées, c'est l'âge de 75 ans qui est retenu.

L'âge moyen constaté dans les institutions gériatriques est d'environ 85 ans, un âge reflétant le handicap et la perte d'autonomie de la personne.

Enfin, la perception subjective de la notion de vieillesse par l'individu lui-même ou par la société peut rendre fluctuant l'âge d'entrée dans la vieillesse.

Finalement, on peut retenir que l'âge de la vieillesse est variable d'un individu à un autre et dépend essentiellement de sa vulnérabilité. Au niveau d'une population, il n'existe pas de consensus : cet âge dépend de la question abordée. En médecine, de nombreuses publications prennent l'âge de 65 ans ; l'expérience clinique montre que le seuil pourrait être plutôt placé à 75 ans.

I.2-Démographie gériatrique

Ce n'est qu'à partir de 1872 qu'apparaissent les premières statistiques de répartition de la population. On trouve 3 groupes définis : les jeunes (moins de 20 ans), les adultes (20 à 59 ans) et les vieillards (60 ans et plus). L'accroissement du nombre de personnes âgées, depuis la fin du 19^{ème} siècle, fut considéré comme une bonne chose témoignant des progrès sociaux et médicaux dont bénéficiait la population. En 1928, Alfred Sauvy invente la notion de « vieillissement de la population ». Dans les années 70, avec l'augmentation de l'espérance de vie, le seuil de 65 ans remplace celui de 60 ans. Dans les années 80, un nouveau critère apparaît : l'espérance de vie sans incapacité, autrement dit la durée moyenne de vie en bonne santé.

La population française est estimée en 2004 à 61,7 millions d'habitants (métropole et départements d'Outre-mer compris). Les personnes de 65 ans et plus représentent 16,2 % de la population, contre 14,6 % en 1994. La population des 85 ans et plus était de 200 000 personnes en 1950, de 1 075 000 en 2004 et devrait dépasser les 2 millions en 2020. Le nombre de centenaires augmente aussi de façon importante : de quelques centaines dans les années 60, il devrait dépasser les 21 000 en 2020.

Le Limousin est la région française où la proportion de personnes âgées est la plus élevée, avec 23,9 % de personnes de 65 ans et plus et 11,9 % de 75 ans et plus contre respectivement 16,7 % et 7,9 % en France. On compte 89 149 hommes et 119 892 femmes de plus de 60 ans au dernier

recensement de l'INSEE en 1999. Cette situation en Limousin préfigure depuis plusieurs années ce que l'on observera à l'échelle de la France vingt ans plus tard.

L'espérance de vie a augmenté considérablement au cours de la deuxième moitié du XX^e siècle. L'espérance de vie des femmes est passée entre 1950 et 2003 de 69,2 ans à 82,9 ans, et pour les hommes de 63,4 ans à 75,8 ans (source INSEE). L'espérance de vie aux âges élevés a également fortement progressé.

Tableau 1 : Evolution de l'espérance de vie à 60 ans, 75 ans et 85 ans par sexe de 1950 à 2020, France, source INSEE.

Sexe	Age	1950	1980	1990	2000	2010	2020
Masculin	60	15,4	17,3	19,0	20,3	21,6	22,8
	75	7,0	8,3	9,4	10,1	10,8	11,6
	85	3,7	4,5	4,9	5,2	5,6	5,9
Féminin	60	18,4	22,4	24,2	25,7	27,1	28,4
	75	8,4	10,7	12,0	13,0	14,0	14,9
	85	4,4	5,4	6,0	6,5	7,1	7,6

Cette augmentation de l'espérance de vie s'accompagne d'une augmentation de la survie sans incapacité.

Tableau 2 : Espérance de vie totale et sans incapacité, France, source INSEE

	1981	1991	Evolution
Hommes			
Espérance de vie totale	70,4	72,9	2,5
Espérance de vie sans incapacité	60,8	63,8	3,0
Femmes			
Espérance de vie totale	78,6	81,1	2,5
Espérance de vie sans incapacité	65,9	68,5	2,6

II- LES EFFETS INDESIRABLES MEDICAMENTEUX EN GERIATRIE

La iatrogénie est un problème de Santé Publique, en raison des conséquences importantes en termes de morbi-mortalité et des coûts directs et indirects induits. L'Etude Nationale sur les Evénements Indésirables liés aux Soins (ENEIS), réalisée en 2004 dans un échantillon d'établissements de santé en France, a montré que 39% des événements indésirables graves étaient dus à des médicaments (MICHEL et al., 2005).

La lutte contre la iatrogénie fut inscrite dans la loi du 9 août 2004, appelée aussi loi de Santé Publique (Ministère de la Santé, 2004). Elle préconisait notamment de tendre vers une réduction d'un tiers de la fréquence des effets indésirables dus aux médicaments chez les personnes âgées en 5 ans. Cet objectif spécifique était motivé notamment par la fréquence et la gravité plus importante des effets indésirables médicamenteux dans une population fragile et de plus en plus nombreuse.

En effet, les accidents iatrogènes sont en moyenne deux fois plus fréquents chez les personnes âgées de plus de 65 ans (LAMY, 1990 ; WALKER et WYNNE, 1994). Dans une étude conduite en France par les 31 centres de Pharmacovigilance, la proportion d'effets indésirables augmentait avec l'âge : 1,9 % pour les moins de 16 ans, 2,6 % pour la tranche d'âge 16-64 ans et 4,1 % pour les plus de 64 ans (POUYANNE et al., 2000). CARBONIN (1991) a observé 3,3 % d'effets indésirables médicamenteux chez les moins de 50 ans, 6,5 % chez les 70-79 ans et 5,8 % chez les plus de 80 ans. Cependant, l'âge ne semble pas être un facteur de risque de survenue d'effets indésirables (GURWITZ et AVORN, 1991). En effet, après ajustement sur le nombre de médicaments consommés par tranche d'âge, la fréquence de survenue des effets indésirables est quasi constante avec l'âge. Ceci laisse supposer que le principal facteur de risque d'effets indésirables est le nombre de médicaments donnés et non l'âge en lui-même (BEGAUD et al., 2002).

L'incidence des effets indésirables augmente exponentiellement avec le nombre de médicaments prescrits : un effet indésirable survient annuellement chez 4 % des patients qui prennent 5 médicaments ou moins et chez 54 % de ceux qui prennent plus de 16 médicaments (LAMY, 1990 ; MONTAMAT et CUSACK, 1992). Elle augmente aussi avec la durée d'utilisation du médicament et se trouve majorée en situation de traitement chronique. L'utilisation concomitante de plusieurs médicaments conduit à additionner le risque d'effet indésirable de chacun des médicaments et à majorer le risque d'interaction entre les médicaments.

Les effets indésirables médicamenteux sont également plus graves chez les personnes âgées : 20 % des effets indésirables conduisent à une hospitalisation (MONTAMAT et CUSACK, 1992). Dix à 20 % des hospitalisations sont dues à un effet indésirable médicamenteux (LAMY, 1990 ; DOUCET et al., 1996). La gravité est liée à la fragilité du terrain : un simple malaise par hypotension orthostatique peut entraîner une chute à l'origine d'une fracture et d'une perte d'autonomie.

Les classes médicamenteuses le plus souvent mises en cause dans les effets indésirables sont celles qui sont fréquemment prescrites : médicaments cardio-vasculaires, psychotropes, anticoagulants et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), médicaments à marge thérapeutique étroite (digitaliques, anticoagulants, sulfamides hypoglycémiants) (MOORE et IMBS, 1996).

Les effets indésirables rencontrés sont divers mais souvent plus marqués en raison du vieillissement de l'organisme et de la perte de ses capacités d'adaptation. On peut citer :

- l'hypotension artérielle, et notamment l'hypotension posturale, avec les antihypertenseurs, les dérivés nitrés, les antidépresseurs, les neuroleptiques et les antalgiques opioïdes ;
- les troubles du métabolisme hydro-électrolytique, avec les diurétiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II), les corticoïdes, les laxatifs ;
- l'insuffisance rénale fonctionnelle ou organique, avec les diurétiques, les AINS, les IEC ou ARA II, les aminosides, les produits de contraste ;
- les troubles du rythme et/ou de la conduction cardiaque, avec les digitaliques, les bêta-bloquants, les anti-arythmiques, les inhibiteurs calciques, les médicaments responsables de troubles électrolytiques ;
- les troubles neuro-psychiques (trouble de la vigilance, confusion, démence, crise comitiale), avec les anxiolytiques, les antidépresseurs, les neuroleptiques, les antiparkinsoniens, les opioïdes, les antihypertenseurs centraux, les AINS, les corticoïdes, les quinolones, la théophylline, les anti-histaminiques H2, les anticholinergiques, l'association de psychotropes ;
- les accidents hémorragiques, avec les anticoagulants, plus ou moins en association avec des inducteurs enzymatiques, des antiagrégants plaquettaires, des AINS ;

- les hypoglycémies, avec l'insuline ou les sulfamides hypoglycémiant, plus ou moins en association avec des médicaments altérant les mécanismes de contre-régulation ;
- les ulcérations gastro-duodénales, fréquentes avec les AINS ;
- les hépatites médicamenteuses, en raison d'une surconsommation médicamenteuse et de l'augmentation de la sensibilité aux effets toxiques de nombreux médicaments comme les AINS, les macrolides, l'alpha méthyl dopa, les antidépresseurs tricycliques, la carbamazépine... ;
- les autres signes digestifs (nausées, vomissements, troubles du transit) qui peuvent révéler un surdosage médicamenteux (digitalique) ou après une antibiothérapie à large spectre ;
- les allergies médicamenteuses ;
- les symptômes atropiniques (rétention urinaire, constipation, hypertonie oculaire, trouble de l'accommodation, confusion) avec les anticholinergiques (neuroleptiques, antidépresseurs imipraminiques, antihistaminiques H1, disopyramide,...) ;
- les dysthyroïdies liées principalement à l'amiodarone.

Les facteurs de risque de iatrogénie médicamenteuse chez les personnes âgées sont nombreux. On peut les classer schématiquement en deux groupes :

- a) les facteurs de risque liés à la personne âgée : polypathologie et comorbidités, modifications physiologiques et pharmacologiques liées au vieillissement, fragilité.
- b) les facteurs de risque liés au traitement : polymédication, médicaments inappropriés, prescriptions inadaptées.

Nous allons aborder ces deux points dans notre thèse. Dans un premier temps, nous avons fait un point sur les facteurs de risque liés à la personne âgée. Les deuxième et troisième parties de la thèse auront trait aux problèmes liés à l'utilisation des médicaments potentiellement inappropriés chez la personne âgée.

III- POLYPATHOLOGIE DE LA PERSONNE AGEE

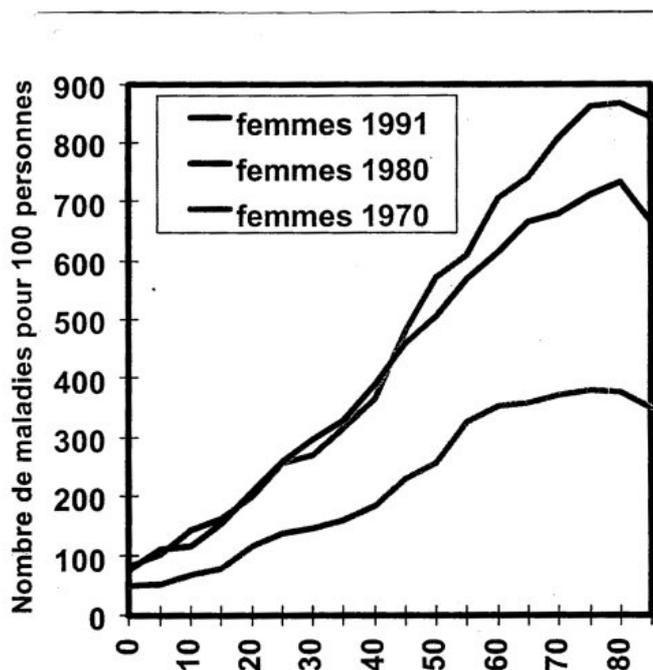
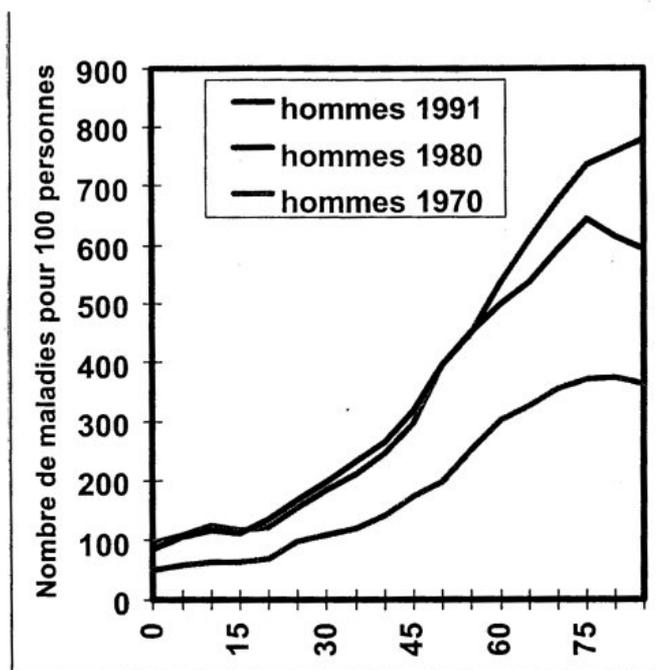
La frontière entre vieillissement et maladies liées au grand âge est parfois difficile à définir. Elle peut conduire soit à une sous médicalisation, le fatalisme amenant à banaliser les signes observés en les mettant sur le compte de la vieillesse, soit à une surmédicalisation lorsqu'il y a un refus d'envisager le vieillissement et ses conséquences. Enfin, on peut observer de mauvais raisonnements médicaux ou de mauvaises prescriptions médicamenteuses liés à une ignorance des spécificités de la personne âgée.

Longtemps, certaines maladies ont été confondues avec l'expression du vieillissement. Ainsi, par exemple, la maladie d'Alzheimer a été considérée comme la manifestation du vieillissement cérébral. En fait, la fréquence de certaines maladies augmente avec l'âge. Ceci peut être expliqué par une durée d'exposition plus longue à certains facteurs de risque, par la fragilisation de certaines fonctions lors du processus de vieillissement et par l'augmentation de l'espérance de vie, qui conduisent alors un plus grand nombre de survivants d'un processus morbide vers d'autres affections d'apparition plus tardive.

Les affections rencontrées chez les personnes âgées concernent essentiellement les appareils cardiovasculaire, neuropsychiatrique, bucco-dentaire, ophtalmologique, respiratoire, digestif, ostéo-articulaire. Ce sont le plus souvent des pathologies chroniques et leur nombre augmente avec l'âge. Viennent s'ajouter des affections aiguës qui peuvent entraîner la décompensation d'une ou plusieurs fonctions, avec le risque d'un phénomène de cascade, où la décompensation d'une fonction entraîne la décompensation d'une autre fonction, qui elle-même entraînera la décompensation d'une autre, etc.

Les personnes âgées présentent en moyenne 3 à 5 pathologies aiguës ou chroniques, davantage en institution qu'à domicile. Ainsi, le prescripteur est le plus souvent confronté à une situation de polypathologie, qui conduit inévitablement à une situation de polymédication (GRYMONPRE et al., 1988).

Figure 1 : Evolution de la morbidité prévalente déclarée selon l'âge et le sexe, de 1970 à 1991 : enquêtes décennales sur la santé et les soins médicaux 1970-1980-1991. Source : INSEE-CREDES.

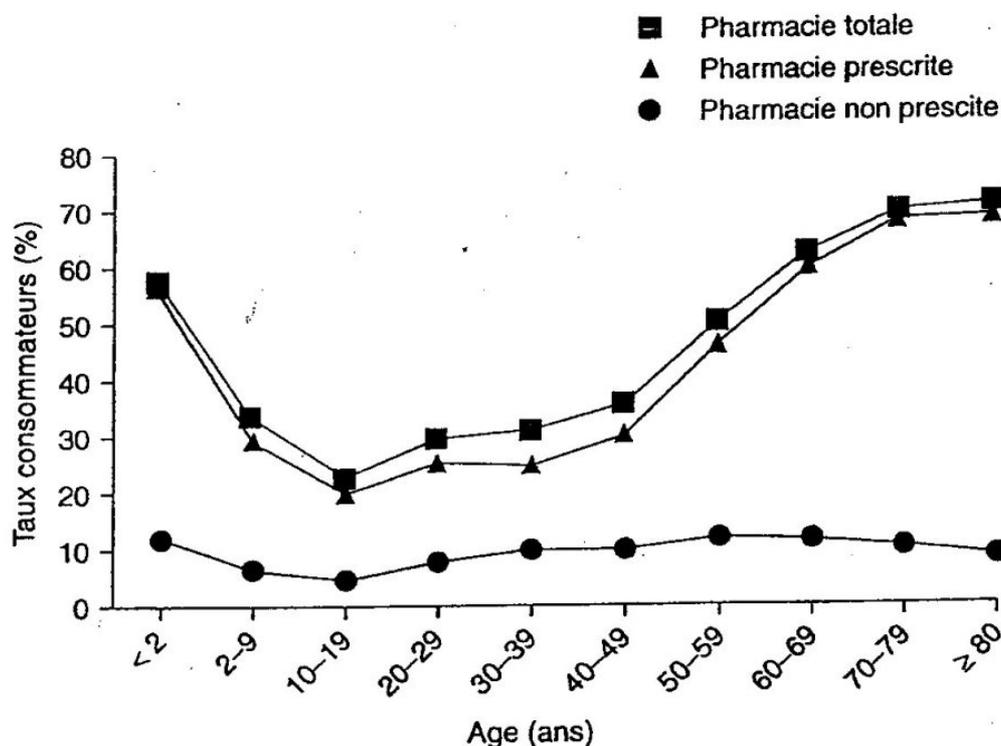


La présence d'au moins 5 problèmes médicaux double le risque de survenue d'effets indésirables. Ce risque est expliqué, d'une part par la polymédication consécutive à cette polypathologie, et d'autre part par les répercussions de certaines pathologies chroniques sur l'action des médicaments (GRYMONPRE et al, 1988 ; CARBONIN et al, 1991 ; GRAY et al, 1998).

IV- POLYMEDICATION DE LA PERSONNE AGEE

Les personnes âgées de plus de 65 ans représentent un peu plus de 15 % de la population alors qu'elles consomment près d'un tiers de toutes les prescriptions (PAILLE, 2004 ; Cour des Comptes, 2003). Le taux de consommateurs augmente avec l'âge, surtout après 50 ans.

Figure 2 : Taux de consommateurs de pharmacie selon l'âge. Source : CREDES-SPS 2000.



La consommation pharmaceutique moyenne est de 3,3 médicaments différents pour des personnes âgées de 65-74 ans vivant à domicile, de 4,0 pour ceux de 75-84 ans et de 4,6 pour ceux de 85 ans et plus (DGS/GTND0, 2003). Dans la cohorte française PAQUID comprenant 3777 sujets de 65 ans et plus vivant à domicile, 10,4 % des patients ne prenaient aucun médicament, 49 % en prenaient de 1 à 4 et 40,6 % en prenaient 5 et plus (FOURRIER et al., 1993 ; EMERIAU et al., 1998). Le nombre moyen de médicaments par personne augmente également dans le temps, passant de 4,06 à 5,13 en 8 ans (SALLES-MONTAUDON et al., 2000). On observe aussi que les femmes sont les plus fortes consommatrices de médicaments, ainsi que les personnes dépendantes par rapport aux personnes autonomes. D'autres études dans d'autres régions françaises en milieu ambulatoire vont dans le même sens (JEANDEL et al., 1996 ; DE WAZIERES et al., 2002).

Pour les patients hospitalisés, le nombre moyen de médicaments prescrits par patient était de 5,5 pour GONTHIER et al. (1994) et de 5,1 pour DOUCET et al. (1996). Les médicaments les plus prescrits étaient les médicaments cardiovasculaires, les psychotropes, suivis des antalgiques et des AINS.

Il n'existe pas de consensus sur la définition du terme polymédication. HANLON et al. (2001) indiquaient dans une revue de la littérature que la polymédication pouvait être définie sur un versant quantitatif (simple décompte des médicaments) ou sur un versant qualitatif (médicaments non indiqués cliniquement). Sur l'approche quantitative, aucun consensus n'existe pour définir la valeur seuil à partir de laquelle on parle de polymédication. Ainsi, suivant les auteurs, la polymédication a été définie comme la consommation chronique d'au moins 2 médicaments, 3, 5, 7 ou 10 médicaments. La consommation d'au moins 5 médicaments était associée à un mauvais état de santé physique et psychique (LINJAKUMPU et al., 2002). Aussi, beaucoup d'études se basent sur le seuil de 5 médicaments et plus pour définir la polymédication. Cependant, aujourd'hui ce seuil n'est-il pas trop bas ? Nous avons vu plus haut que les individus vivent de plus en plus vieux, par conséquent le nombre de maladies par individu augmente, conduisant alors à prescrire une quantité croissante de médicaments. Il faut également noter que de plus en plus de médicaments sont donnés, en prévention primaire ou secondaire, pour modifier des facteurs de risque. Dans le domaine cardiovasculaire, on peut citer entre autres les antihypertenseurs, les bêta-bloquants, les anti-agrégants plaquettaires, les hypolipémiants. Les effets sont cependant parfois modestes au prix d'investissements importants. L'étude PROSPER a montré qu'il faudrait soigner 48 personnes de plus de 70 ans et présentant un risque cardio-vasculaire important, par de la pravastatine pendant 3 ans, pour éviter un incident cardiovasculaire fatal ou non fatal (SHEPHERD et al., 2002). Certains auteurs ont proposé dans la prévention de l'insuffisance coronaire, chez toute personne de 55 ans et plus, de donner un médicament associant diurétique thiazidique, inhibiteur de l'enzyme de conversion, bêta-bloquant, aspirine, statine et acide folique : la « polypill » (WALD et LAW, 2003). Or le coût de cette pilule miracle associant 6 produits devient excessif pour un gain d'efficacité très modeste (MARSHALL, 2003).

Sous l'angle qualitatif, la polymédication a été définie par MONTAMAT et CUSACK (1992) comme une disproportion entre le nombre de médicaments administrés et le nombre de symptômes cliniques. Il est alors pris en compte la notion de traitement inadéquat ou non approprié chez la personne âgée.

La polymédication aura pour conséquence une augmentation du risque d'interactions médicamenteuses et d'effets indésirables mais aussi de mauvaise observance du traitement par les patients. En effet, la polymédication pose des questions de mémorisation et des difficultés pratiques de mise en œuvre du traitement. Cette inobservance est très difficile à estimer ; les méthodes de mesure ont toutes leurs avantages et inconvénients. Globalement, toutes les études montrent que près d'un patient sur deux ne suit que partiellement son traitement, très majoritairement sous forme de sous-médication (doses, horaire, oubli...) (BAUER et TESSIER, 2001).

A l'inverse, l'automédication peut être considérée comme un problème d'observance de type surmédicalisation. Son évaluation est également difficile à conduire. Il semble qu'environ un tiers des personnes âgées ait recours à l'automédication, surtout pour des laxatifs, des antalgiques, des antitussifs et des hypnotiques (BAYADA et al., 1985 ; FANELLO et al., 2000).

Les raisons de la polymédication de la personne âgée sont multiples. Nous avons déjà vu l'importance de la polypathologie et de la prévention des facteurs de risque. On peut évoquer les raisons inhérentes au patient ou à son entourage : l'attachement fort de la personne âgée à ses médicaments est une chose bien réelle ; l'entourage demandeur d'une prise en charge des plaintes ou des troubles du comportement en est une autre.

Enfin, il y a le problème de la cascade thérapeutique. Devant une plainte fonctionnelle, avant d'en rechercher la véritable cause, il est souvent prescrit un traitement symptomatique. Ce nouveau médicament peut lui-même entraîner une nouvelle symptomatologie, appelée effet indésirable. Devant ce nouveau symptôme mal défini, un autre médicament va être prescrit. Et ainsi de suite ; on se trouve alors devant une situation de cascade thérapeutique augmentant considérablement le nombre de médicaments chez le patient. D'autres situations de polypathologie sont rencontrées : un rapport bénéfice/risque des médicaments mal pesé, une absence de réévaluation régulière de l'ordonnance et de hiérarchisation des pathologies à prendre en charge. Sans compter les connaissances médicales et thérapeutiques qui évoluent rapidement et qui incitent à prescrire plus...

V- TRAVAUX PERSONNELS PRELIMINAIRES

Nous allons voir ici un certain nombre de facteurs de risque d'effets indésirables médicamenteux liés à la personne âgée.

Nous avons conduit une revue de la littérature sur les facteurs prédictifs des effets indésirables médicamenteux chez les personnes âgées (Article A). Cette synthèse reprend les problèmes liés aux modifications physiologiques et pharmacologiques qui surviennent avec l'âge. A partir de la connaissance de ces paramètres, des actions préventives à mener lors de la prescription médicamenteuse chez une personne âgée ont été proposées.

Nous insisterons aussi plus particulièrement sur le problème de l'élimination rénale des médicaments, avec la difficulté d'estimer avec précision en pratique clinique la fonction rénale des personnes âgées (Article B).

En résumé, nous pouvons retenir les points suivants.

La plupart des systèmes ou organes majeurs de l'organisme humain subissent un déclin progressif. Certains changements physiologiques de la personne âgée sont à l'origine des modifications pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des médicaments et expliquent en partie les effets indésirables plus fréquemment observés.

1) Modifications pharmacodynamiques

On observe une sensibilité plus importante de certains récepteurs à l'action des médicaments (par exemple : sédatifs-hypnotiques, opioïdes). Dans d'autres cas, la sensibilité des récepteurs est moindre et l'action des médicaments est ainsi diminuée. C'est le cas par exemple des bêta-récepteurs : une concentration plus élevée d'agonistes et d'antagonistes bêta-adrénergiques est nécessaire pour avoir une action comparable à celle observée chez les sujets jeunes.

2) Modifications pharmacocinétiques

Les quatre étapes de la pharmacocinétique (absorption, distribution, métabolisation et élimination) subissent des modifications chez les personnes âgées.

a) Absorption

Avec le vieillissement, le péristaltisme gastro-intestinal se ralentit, les sécrétions digestives s'amenuisent, le flux sanguin splanchnique se réduit, l'épaisseur de la muqueuse digestive diminue ainsi que l'efficacité enzymatique dans la paroi intestinale. Ces différents points devraient entraîner un moindre rendement de l'absorption digestive. Cependant, il est admis que l'absorption n'est pas modifiée avec l'âge au point de nécessiter une adaptation de dose ou de fréquence d'administration des médicaments.

b) Distribution

La distribution d'un médicament dépend de ses caractéristiques chimiques, ainsi que de la taille et de la composition des compartiments de l'organisme. La personne âgée a une masse maigre réduite, au détriment des muscles squelettiques, mais une augmentation compensatoire de la masse grasse. Il y a une perte progressive d'eau totale au détriment du compartiment extra-cellulaire. Les médicaments hydrosolubles subissent une réduction de leur volume de distribution et ont une concentration sérique, à posologie égale, plus élevée chez les personnes âgées que chez les jeunes. Les médicaments liposolubles ont un volume de distribution augmenté, des concentrations sériques plus faibles et un relargage prolongé après stockage dans la masse grasse. La diffusion au niveau de la barrière hémato-encéphalique, qui est un milieu lipidique, est plus importante pour les médicaments liposolubles.

Le rapport médicament lié/médicament libre peut être modifié de façon appréciable : une diminution de la concentration sérique de l'albumine qui fixe les médicaments acides (par exemple : acide salicylique, warfarine, phénytoïne, diazépam), une augmentation de l' α -acide glycoprotéine (orosomucoïde) qui fixe les médicaments basiques (par exemple : propranolol, lidocaïne). Ceci aura des conséquences cliniques essentiellement pour les médicaments à marge thérapeutique étroite.

Ce phénomène est amplifié par la coexistence d'états pathologiques qui affectent la synthèse des protéines (syndrome inflammatoire, cirrhose, dénutrition, insuffisance cardiaque droite...) ou une fuite de protéines (maladie rénale, malabsorption...).

La quantité de médicaments disponible pour les organes périphériques dépend aussi du débit sanguin régional. Avec le vieillissement, on observe une réduction du débit cardiaque et une redistribution du flux sanguin vers le cerveau et le cœur, au détriment du débit splanchnique et rénal.

c) Métabolisation

La capacité du foie à métaboliser les médicaments ne semble pas diminuer de façon notable avec l'âge. Certains médicaments sont cependant métabolisés plus lentement (barbituriques, benzodiazépines, propranolol, quinine, quinidine, théophylline...). Les réactions d'oxydo-réduction hépatiques, utilisant les isoenzymes du cytochrome P450, semblent être diminuées chez les personnes âgées. Il existe aussi des modifications des réactions de conjugaison (phase II). La diminution de la clairance hépatique est essentiellement due à une diminution du flux sanguin hépatique, ce qui entraîne pour certains médicaments (morphine, propranolol, triazolam) la réduction de l'effet de premier passage hépatique.

En fonction de facteurs génétiques, nutritionnels et environnementaux, le métabolisme hépatique peut être fortement inhibé ou induit lors d'associations médicamenteuses.

Enfin, il existe avec l'âge une diminution de la capacité du foie à récupérer après une lésion. De ce fait, après un antécédent d'atteinte hépatique récente, il faut être prudent dans l'administration de médicaments essentiellement métabolisés par le foie.

d) Elimination

Le rein est l'organe majeur d'élimination des médicaments. Le vieillissement physiologique entraîne une diminution progressive de la fonction rénale en raison de la réduction du nombre de néphrons fonctionnels. Ce vieillissement rénal touche les glomérules, les tubules et le flux sanguin rénal. La diminution du flux sanguin rénal et l'altération glomérulaire induisent une diminution de la filtration glomérulaire. Par conséquent, l'évaluation de la fonction rénale doit être systématique avant toute administration de médicaments chez la personne âgée.

La filtration glomérulaire est estimée par la clearance de la créatinine. Chez les personnes âgées, la fonction rénale ne peut pas seulement être évaluée à partir de la créatininémie. En effet, la masse musculaire de la personne âgée diminue et par conséquent il y a une réduction de la production de créatinine. L'évaluation de la clearance de la créatinine devrait être réalisée à partir du recueil sur 24 heures des urines. Or, cette méthode n'est pas appropriée et fiable chez la personne âgée. L'utilisation de méthodes avec des marqueurs isotopiques est coûteuse.

Plusieurs estimateurs de la filtration glomérulaire ont été proposés dans la littérature. Le plus connu est la formule de Cockcroft et Gault :

$$\text{Cl créatinine (mL/min)} = [(140 - \text{âge}) \times \text{Poids}] / [0,814 \times \text{créatininémie}]$$

Facteur de correction si femme : x 0,85

âge (en années), poids (en kg), créatininémie (en micromol/L)

Cette formule a l'avantage d'utiliser peu de variables, chacune facile à recueillir. Elle a été établie à partir d'un nombre limité d'individus et avec peu de sujets de plus de 80 ans. La comparaison aux méthodes de référence indique une sous-estimation de la fonction rénale par rapport à la clearance de l'inuline, en particulier lorsqu'il existe une insuffisance rénale.

Plus récemment, en 1999, un groupe de travail sur les problèmes nutritionnels (Modification of Diet in Renal Diseases Study Group, MDRD) a développé une autre formule incluant la créatininémie, l'âge, le sexe, la race (noire ou caucasienne), et les concentrations sériques d'urée et d'albumine. Cette formule a été établie par confrontation à des clearances isotopiques (^{125}I -iothalamate). La version abrégée de la formule de MDRD est la suivante :

$$\text{Cl créatinine (mL/min/1,73 m}^2) = 186 \times (\text{créatininémie} \times 0,0113)^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203}$$

Facteurs de correction si femme : x 0,742 ; si race noire : x 1,212

âge (en années), créatininémie (en micromol/L)

La formule MDRD est plus complexe à utiliser pour un calcul de tête de la clearance de la créatinine, et se rapporte à la surface corporelle. De plus, comme la formule de Cockcroft et Gault, un petit nombre de personnes âgées ont été inclus pour la mise au point de cet estimateur. Cependant, elle semble donner des estimations plus précises que la formule de Cockcroft et Gault. La validité de cette nouvelle formule demande toutefois à être étudiée dans une population gériatrique. Elle est actuellement recommandée par la Société Américaine de Néphrologie pour l'estimation de la fonction rénale dans l'insuffisance rénale.

Nous avons comparé et classé 2765 patients âgés de 75 ans et plus à partir des chiffres de la fonction rénale estimés par les formules de Cockcroft et Gault et MDRD abrégée (Article B). Il existe un mauvais agrément entre les deux formules (test de Bland-Haltman : biais de $22,4 \pm 17,4$ mL/min) et une mauvaise concordance de classement selon les 5 stades de l'insuffisance rénale ($\kappa=0,04$). Dans cette étude, nous ne disposons pas d'une méthode de référence permettant de savoir dans une population âgée laquelle des deux formules permettrait de se rapprocher le plus de la

vraie valeur de la filtration glomérulaire. Après avoir fait un point de littérature, il apparaît que, chez les personnes âgées, la formule MDRD surestime la fonction rénale et la formule de Cockcroft et Gault la sous-estime ; la vraie valeur se situe certainement entre les deux estimateurs.

Quoi qu'il en soit, l'utilisation des estimateurs doit être privilégiée par rapport à celle de la créatininémie. Deux tiers des médicaments sont éliminés par les reins. La prescription de tels médicaments doit systématiquement s'appuyer sur une évaluation de la filtration glomérulaire et employer toujours le même estimateur au cours du traitement. Pour les médicaments à index thérapeutique large, une réduction de posologie est recommandée. Pour les médicaments à index thérapeutique étroit et un potentiel toxique important en cas de surdosage (aminosides, vancomycine, anti-cancéreux, digoxine,...), il est important d'adapter la première dose à la clearance de la créatinine et d'avoir, si possible, recours au suivi thérapeutique pharmacologique qui propose un schéma thérapeutique par méthode bayésienne.

3) Autres modifications physiologiques de la personne âgée

Au niveau du tube digestif, d'autres modifications sont observées : baisse de la sensibilité buccale, hyposialie, trouble de la déglutition, ralentissement du péristaltisme de l'œsophage (dysphagie), relâchement du sphincter inférieur de l'œsophage (reflux gastro-oesophagien)

La perméabilité de la barrière hémato-encéphalique augmente, rendant le cerveau plus sensible à certaines molécules (benzodiazépines, opioïdes). La liste des médicaments agissant sur la cognition est longue : benzodiazépines, antidépresseurs, médicaments ayant des propriétés anticholinergiques, anticonvulsivants, antagonistes des récepteurs H₂, bêta-bloquants, digoxine, corticoïdes, AINS, opioïdes, antiparkinsoniens, neuroleptiques, pénicillines, céphalosporines, quinolones (MOORE et O'KEEFFE, 1999).

Le vieillissement physiologique entraîne une sensibilité particulière des personnes âgées à l'hypotension orthostatique. Les mécanismes mis en cause sont les suivants :

- l'émoussement des barorécepteurs du système végétatif, au niveau de la crosse de l'aorte et des glomérules carotidiens, qui permettent une tachycardie et une augmentation des résistances vasculaires périphériques pour maintenir la pression artérielle,
- l'émoussement de la tachycardie réflexe en raison d'une réduction de la sensibilité des récepteurs adrénergiques alors que la concentration des catécholamines circulantes est maintenue voire augmentée,
- le remaniement de la média des artères avec augmentation de leur rigidité entraînant une réduction de la capacité vasomotrice,

- la diminution relative de la volémie, associée à la redistribution des débits sanguins locaux à l'effort et en post-prandial.

Un certain nombre de médicaments sont responsables d'hypotension orthostatique comme les agonistes dopaminergiques, les antidépresseurs imipraminiques, les neuroleptiques, les diurétiques, les antihypertenseurs centraux (agonistes alpha2-adrénergiques), les alpha-bloquants, les inhibiteurs du transfert calcique.

Les chutes sont une cause importante de morbidité et de mortalité chez les personnes âgées. Les facteurs déclenchants sont une hypotension orthostatique, une baisse de la vigilance aggravée par des psychotropes, une instabilité posturale due à une faiblesse musculaire des membres inférieurs aggravée par des médicaments aux propriétés sédatives et myorelaxantes (benzodiazépines, antidépresseurs et neuroleptiques).

Avec le vieillissement, on observe aussi une diminution du tonus musculaire de tous les organes (intestin, vessie), une déstructuration du sommeil, une réduction de sensibilité des récepteurs de la soif, une opacification du cristallin et une réduction de l'amplitude d'accommodation, une perte progressive de l'audition, une réduction de la densité osseuse et un amincissement des cartilages.

Toutes ces modifications physiologiques survenant avec l'âge altèrent donc le fonctionnement de certains organes et les mécanismes d'adaptation de l'individu. La capacité à répondre au stress, qu'il soit d'ordre physiologique, pharmacologique ou environnemental, est ainsi diminuée chez la personne âgée.

Article A

Merle L, **Laroche ML**, Dantoine T, Charmes JP

Predicting and preventing adverse drug reactions in the very old.

Drugs and Aging 2005; 22 : 375-392.

Article B

Laroche ML, Charmes JP, Marcheix A, Bouthier F, Merle L

**Estimation of glomerular filtration rate in the elderly: Cockcroft-Gault formula
versus Modified of Diet in Renal Disease formula.**

Pharmacotherapy 2006; 26 : 1041-1046.

VI- NOTION DE «FRAGILITE»

La «fragilité» est un syndrome dû à une réduction multisystémique des aptitudes physiologiques, limitant la capacité d'adaptation au stress et au changement d'environnement et atteignant l'autonomie fonctionnelle (GONTHIER et CATHEBRAS, 1999). Par conséquent, un facteur comme une pathologie aiguë ou la prise d'un médicament peut entraîner un état morbide incapacitant. La surveillance de l'autonomie fonctionnelle, des fonctions supérieures, de l'état nutritionnel et de la situation sociale permet d'obtenir des marqueurs de la fragilité (WOODHOUSE et al., 1988 ; WINOGRAD et al., 1991).

Ainsi, la personne âgée perd peu à peu sa capacité d'adaptation. Un état d'équilibre précaire s'établit entre les modifications physiologiques intervenant avec le vieillissement, les pathologies chroniques de la personne âgée et la prise chronique de médicaments. Tout événement aigu, même anodin, peut alors faire décompenser rapidement la personne âgée. Le médicament habituellement pris par le patient, ou ajouté, est susceptible de modifier cet état d'équilibre et d'empêcher l'intervention des capacités d'adaptation encore présentes.

Cette situation de fragilité rend donc la personne âgée plus sensible aux effets des médicaments. Certains médicaments deviennent plus dangereux que bénéfiques ; ils sont alors potentiellement inappropriés. La prescription de médicaments, quels qu'ils soient, peut aussi être inappropriée dans la population gériatrique ; elle doit donc prendre en compte les pertes des capacités d'adaptation physiologiques, les pathologies chroniques, les associations de médicaments entre eux mais aussi les associations de médicaments avec ces pathologies chroniques.

PARTIE 2 : UTILISATION DE MEDICAMENTS POTENTIELLEMENT INAPPROPRIÉS CHEZ LES PERSONNES AGÉES

I- INTRODUCTION

Nous venons de voir que, pour de multiples raisons, les personnes âgées sont plus sensibles à l'action des médicaments et ont un risque plus important d'être victimes d'un effet indésirable médicamenteux. La prescription du médicament le plus adapté pour obtenir le meilleur bénéfice en minimisant les risques est un défi de tous les jours pour le praticien qui prend en charge une personne âgée.

Des nombreux outils ou méthodes, destinés à mesurer et vérifier l'adéquation des médicaments prescrits à l'état de santé de la personne âgée, ont été proposés cette dernière décennie dans la littérature (SHELTON et al., 2000). Ces méthodes utilisent des critères explicites, des critères implicites, ou les deux.

Les critères explicites sont des critères rigides (« blanc ou noir »), qui s'appliquent de la même manière pour tous les individus d'une étude, ne laissant pas de place à la prise en compte des caractéristiques de chaque individu dans l'analyse. Ces critères explicites sont faciles à utiliser dans des études épidémiologiques incluant des populations importantes.

Les critères implicites sont, *a contrario*, fondés sur un jugement clinique et donc plus nuancés. Les données sont analysées une à une en fonction de chacun des individus. Il est plus difficile d'obtenir des résultats reproductibles car les résultats sont soumis à une variabilité inter-observateur. De plus, l'utilisation de tels critères limite la taille de l'échantillon de l'étude.

Une combinaison de critères explicites et implicites permet d'utiliser la complémentarité de chacune des deux approches et d'obtenir des résultats plus informatifs. Cependant, cette approche a l'inconvénient d'être complexe et consommatrice de temps. Le choix de l'outil dépend finalement de l'objectif de l'étude.

Certains médicaments, en eux-mêmes, augmenteraient le risque d'effet indésirable chez les personnes âgées ; ils sont alors considérés comme potentiellement inappropriés (« potentially inappropriate medications ») dans cette population. Ainsi, **un médicament potentiellement inapproprié est défini comme un médicament ayant un rapport bénéfice/risque défavorable et/ou une efficacité discutable par rapport à d'autres alternatives thérapeutiques plus sûres.** Cette définition a servi au développement de critères explicites afin d'évaluer la qualité de la prescription médicamenteuse chez les personnes âgées. Nos travaux se sont appuyés sur cette approche peu exploitée en France. Dans cette deuxième partie, nous allons donc voir comment ont été construits les différents outils explicites sur les médicaments potentiellement inappropriés en gériatrie, puis nous ferons une synthèse des résultats qui ont été obtenus aux Etats-Unis, au Canada, en Europe et dans d'autres pays du monde.

II- CRITERES EXPLICITES POUR L'ESTIMATION DE LA CONSOMMATION DES MEDICAMENTS POTENTIELLEMENT INAPPROPRIES

Des critères explicites à propos des médicaments potentiellement inappropriés ont été proposés aux Etats-Unis et au Canada par des groupes d'experts gériatres et pharmacologues. Leurs travaux ont abouti à des listes de médicaments et classes médicamenteuses dont la prescription peut être considérée comme inappropriée aux personnes âgées.

II.1- Les critères de BEERS

Aux Etats-Unis, les premiers critères furent publiés en 1991 (BEERS et al., 1991). Ils avaient été élaborés pour identifier l'utilisation de médicaments inappropriés chez les personnes âgées, fragiles, résidant en maison de retraite, en l'absence de données cliniques et d'indication. A partir du consensus de 13 experts, une liste de 30 médicaments ou classes médicamenteuses avait été établie, indépendamment des doses ou bien en tenant compte de la posologie et de la durée de prescription (ANNEXE 1).

Cette liste a été utilisée dans plusieurs études conduites en maison de retraite (BEERS et al., 1991 ; BEERS et al., 1992 ; GUPTA et al.,1996), mais aussi dans d'autres conditions (à domicile, en consultation ambulatoire) en modifiant les critères (STUCK et al., 1994 ; APARUSU et FLIGINGER, 1997 ; APARASU et SITZMAN, 1999 ; SPORE et al.,1997 ; WILLCOX et al., 1994). Les études ne devenant plus comparables entre elles, de nouveaux médicaments étant apparus sur le marché, les connaissances sur les effets indésirables chez la personne âgée se multipliant, il devenait nécessaire de modifier les critères de BEERS de 1991.

En 1997, de nouveaux critères de BEERS ont été élaborés avec 4 buts définis (BEERS, 1997) :

- réévaluer les critères en incluant les nouvelles informations disponibles dans la littérature sur leur profil d'effets indésirables chez la personne âgée,
- généraliser les critères à une population de 65 ans et plus,
- donner un taux relatif de gravité des effets indésirables pour chaque critère,
- proposer des critères supplémentaires qui peuvent être appliqués quand une information clinique sur le diagnostic est disponible.

Après avoir identifié dans la littérature, depuis 1991, les médicaments et les classes médicamenteuses à problème chez la personne âgée (profil d'effet indésirable défavorable par rapport à d'autres alternatives thérapeutiques et/ou en raison d'une efficacité douteuse, dose/durée/fréquence de traitement, conditions médicales spécifiques), un panel de 6 experts comprenant des pharmacologues et des gériatres avait été réuni pour obtenir un consensus basé sur la méthode Delphi (méthode qualitative de détermination d'un référentiel). La nouvelle liste ainsi proposée comprenait 28 médicaments ou classes médicamenteuses applicables à toutes personnes âgées de 65 ans et plus, et 35 médicaments dans 15 conditions médicales connues (**ANNEXE 2**). Pour chacun des critères, le degré de gravité des effets indésirables potentiels était précisé ; 31 critères étaient ainsi jugés avec un degré de gravité important.

Récemment, les critères de BEERS ont été à nouveau réactualisés (FICK et al., 2003). De la même manière que pour les listes précédentes, 12 experts ont été consultés lors de deux tours de consensus basés sur la méthode Delphi. La liste finale contient 48 médicaments ou classes médicamenteuses et 20 situations cliniques avec les médicaments à éviter chez les personnes âgées ; 66 médicaments sont jugés comme susceptibles d'entraîner des effets indésirables graves (**ANNEXE 3**). Des médicaments ont été ajoutés à cette nouvelle liste, comme par exemple la nitrofurantoïne, la doxazosine et l'amiodarone ; 15 médicaments de la liste de 1997 ont été retirés

comme par exemple les bêta-bloquants (sauf le propranolol) quand le patient présente une broncho-pneumopathie, un asthme, une maladie vasculaire périphérique ou un antécédent de syncopes ou de chutes. D'autres situations médicales à risque comme la dépression, la maladie de Parkinson, la démence et l'incontinence urinaire ont été ajoutées.

A chaque fois, les raisons qui ont fait considérer les médicaments ou les classes médicamenteuses comme inappropriés ont été explicitées, sans toutefois que des alternatives thérapeutiques plus sûres soient proposées.

Ces listes ont deux limites principales, entraînant une sensibilité et une spécificité insuffisantes :

- dans certaines indications particulières, un médicament considéré par ailleurs comme « inapproprié » peut se relever approprié. Par exemple, les antidépresseurs tricycliques sont dits « inappropriés » car ils ont un mauvais rapport bénéfice/risque chez les personnes âgées par rapport aux inhibiteurs du recaptage de la sérotonine. Cependant, dans les dépressions résistantes ou les douleurs neurogènes, leur prescription peut être justifiée.
- inversement des médicaments ne se trouvant pas dans la liste peuvent être appropriés si la situation clinique n'a pas été correctement évaluée. Par exemple, la prescription d'un antiémétique pour un surdosage en anticholinestérasique est inappropriée car le diagnostic n'a pas été correctement fait et une adaptation de la dose de l'anticholinestérasique aurait permis de corriger cet effet indésirable classique.

Malgré cela, les critères de BEERS sont considérés comme un outil épidémiologique permettant de déterminer une fréquence de consommation de médicaments inappropriés dans une population de personnes âgées. Cette liste pourrait permettre de conduire des essais d'intervention pour diminuer le risque d'effets indésirables des médicaments inappropriés chez les personnes âgées.

Du fait des controverses portant sur la liste de BEERS, ZHAN et al. (2001) ont réalisé un nouveau consensus d'experts pour introduire une considération clinique dans l'utilisation des médicaments de cette liste. Sept experts incluant 5 gériatres, 1 pharmaco-épidémiologiste et 1

pharmacien participèrent à un consensus basé sur la méthode Delphi à 2 tours. A partir des listes de BEERS de 1991 et 1997, les experts ont classé les médicaments en deux catégories :

- 1) les médicaments qui doivent être toujours évités chez la personne âgée,
- 2) les médicaments qui peuvent être appropriés dans certaines circonstances.

Lors du deuxième tour du consensus, les experts ont souhaité diviser cette deuxième catégorie en a) les médicaments qui sont rarement appropriés et b) les médicaments qui sont parfois indiqués mais souvent mal utilisés.

Ainsi, 33 médicaments ont été classés en 3 catégories (**ANNEXE 4**) :

- 1) les médicaments qui sont toujours à éviter (11 médicaments),
- 2) les médicaments qui sont rarement appropriés (8 médicaments),
- 3) les médicaments parfois indiqués mais mal utilisés (14 médicaments).

Au total, les critères de ZHAN ne sont qu'une classification des critères de BEERS qui permet d'apporter une information complémentaire se rapprochant un peu plus de la pratique clinique.

II.2- Les critères de McLEOD

Au Canada, d'autres critères explicites à propos des médicaments potentiellement inappropriés pour les personnes âgées ont été proposés par McLEOD et al. (1997).

Ces auteurs n'étaient pas en accord avec quelques critères proposés par BEERS. La réserpine, la chlorpropamide, l'amitriptyline étaient considérées par les auteurs comme utiles en pratique clinique dans certaines situations particulières. L'isoxsuprine, le cyclandelate et le propoxyphène étaient en revanche considérés comme des médicaments dont l'emploi tombait en désuétude. Les auteurs ont préféré orienter leur préoccupation sur les problèmes d'interactions médicamenteuses et d'interactions médicaments et maladies.

Un consensus basé sur la méthode Delphi a réuni 32 experts canadiens : 7 pharmacologues, 9 gériatres, 8 médecins généralistes et 8 pharmaciens. La liste finale contient 39 critères dont l'importance en pratique clinique est jugée importante. Ces critères se répartissent en 4 catégories :

- 1) médicaments du système cardiovasculaire,
- 2) psychotropes,
- 3) antalgiques,

- 4) autres médicaments (cimétidine, dipyridamole, anticholinergiques, cyclobenzaprine, diphénoxylate).

Trois situations ont été retenues : 18 médicaments contre-indiqués chez les personnes âgées d'une manière générale, 16 interactions médicaments et maladies et 4 interactions médicamenteuses (ANNEXE 5).

III- REVUE DE LA LITTÉRATURE CONCERNANT L'UTILISATION DES MÉDICAMENTS POTENTIELLEMENT INAPPROPRIÉS EN GERIATRIE

De nombreuses études ont été publiées concernant l'utilisation de médicaments potentiellement inappropriés chez les personnes âgées selon les critères de BEERS, de ZHAN et de McLEOD, dans différentes conditions de pratique médicale et dans divers pays. Le recensement suivant n'est pas exhaustif mais a pour objectif de montrer la diversité d'application des différentes listes et les principaux résultats qui en découlent.

III.1- Les pays Nord-Américains

C'est aux Etats-Unis et au Canada qu'est retrouvé le plus grand nombre d'études publiées sur la consommation des médicaments potentiellement inappropriés (Tableau 3).

Selon la liste de BEERS de 1991, la prévalence de la consommation d'au moins un médicament inapproprié chez les personnes âgées varie de 14,0 % pour des patients à domicile à 40,3 % pour des malades en maison de retraite. Pour les études basées sur les données de consultations, la prévalence varie de 2,9 % (consultations externes) à 7,6 % (cabinets médicaux). La variation de cette prévalence peut être attribuée à plusieurs facteurs comme l'utilisation de critères différents, la durée du recueil des données, l'unité d'observation. Les médicaments les plus fréquemment prescrits sont les benzodiazépines à longue demi-vie, le dipyridamole, le propoxyphène et l'amitriptyline. A partir d'analyses univariées, il ressort un taux plus élevé de consommation de médicaments inappropriés chez les femmes et chez les patients de plus de 80 ans. Il apparaît une association positive entre la consommation de médicaments inappropriés et le

nombre total de médicaments prescrits, mais aussi avec un état cognitif dégradé, une dépression et l'âge (APARUSU et MORT, 2000).

A partir de la liste de BEERS de 1997, la prévalence de la consommation d'au moins un médicament inapproprié chez les personnes âgées varie de 7,8% (à domicile) à 46,5% (en maison de retraite). Ces résultats sont du même ordre qu'avec la précédente liste de BEERS de 1991. Les personnes âgées vivant en maison de retraite sont plus susceptibles de consommer des médicaments potentiellement inappropriés. Les médicaments inappropriés les plus consommés restent identiques à ceux retrouvés dans les études utilisant la liste de BEERS de 1991 : les benzodiazépines à longue demi-vie, le dipyridamole, le propoxyphène et l'amitriptyline. Les facteurs de risque mis en évidence restent la polymédication, le fait d'être une femme, un état de santé aggravé et l'âge.

Les études réalisées en utilisant la dernière liste de BEERS 2002 indiquent toujours une prévalence importante de consommation des médicaments potentiellement inappropriés aux Etats-Unis, quelles que soient les structures considérées. Dans l'étude de VISWANATHAN et al. (2005), la prévalence est plus élevée avec la liste de 2002 qu'avec celle de 1997. Cette différence de prévalence correspondait à l'introduction des nouveaux médicaments dans la dernière liste de BEERS (nitrofurantoïne, doxazosine, amiodarone et clonidine).

Quelques études ont évalué l'évolution de la consommation des médicaments inappropriés dans le temps (GOULDING, 2004 ; CATERINO et al., 2004 ; STUART et al., 2003). Globalement, on observe une prévalence de la consommation stable dans le temps. La publication des listes de BEERS n'a, semble-t-il, pas eu d'impact majeur sur la prescription des médicaments inappropriés aux Etats-Unis.

Très peu d'études ont été réalisées à partir des critères de ZHAN qui forment une liste plus restrictive de médicaments (Tableau 4). Cependant, on observe que peu de patients consomment des médicaments qui doivent être « toujours à éviter » ou « rarement appropriés ». Le plus souvent, les patients sont exposés à des médicaments qui peuvent « être indiqués mais mal utilisés ». Par conséquent, l'information auprès des prescripteurs devrait être plus orientée sur le bon usage des médicaments chez la personne âgée que sur certains médicaments considérés comme inappropriés

en eux-mêmes. Les facteurs de risque de consommer des médicaments inappropriés selon les critères de ZHAN sont cependant sensiblement identiques à ceux identifiés avec les critères de BEERS : le nombre élevé de médicaments, le fait d'être une femme, le recours fréquent aux soins, un mauvais état de santé et la présence de troubles psychiatriques.

ROCHON et al. (2004) ont comparé la prescription des médicaments inappropriés chez des patients vivant à domicile, entre le Canada et les Etats-Unis, en se basant sur les 33 médicaments de la liste de ZHAN. La moitié des médicaments de la liste américaine n'était pas disponible au Canada ; les médicaments disponibles au Canada étaient autant prescrits au Canada qu'aux Etats-Unis. Cependant des différences étaient notées entre les deux pays. Dans la catégorie des médicaments rarement appropriés chez les personnes âgées, le diazépam était plus souvent prescrit au Canada, alors que le dextropropoxyphène était plus fréquemment prescrit aux Etats-Unis.

Les critères de McLEOD ont été finalement très peu utilisés. Les études menées au Canada ont plutôt employé les critères de BEERS, et la prévalence de la consommation de médicaments inappropriés est comparable à celle retrouvée aux Etats-Unis.

Tableau 3 : Etudes de prévalence de la consommation des médicaments potentiellement inappropriés aux Etats-Unis et au Canada.

Référence	Population	Pays	Taille de l'échantillon	Type d'étude	Source des données (période)	Prévalence	Critères utilisés
Etats-Unis							
Beers et al. (1992)	Maisons de retraite	Etats-Unis	1 106	Cohorte, prospective	Prescriptions (1990-91)	40,3 %	Liste de Beers 1991
Stuck et al. (1994)	Domicile	Etats-Unis	414	Transversale, rétrospective	Interview (1989-90)	14,0 %	Liste de Beers 1991 modifiée
Willcox et al. (1994)	Domicile	Etats-Unis	6 171	Cohorte, rétrospective	NMES (1987)	23,5 %	20 médicaments de la liste de Beers 1991 ^a
Gupta et al. (1996)	Maisons de retraite	Etats-Unis	19 932	Cohorte, rétrospective	Medicaid (1994)	48,8 %	Liste de Beers 1991 modifiée
Spore et al. (1997)	Maisons de retraite médicalisées	Etats-Unis	2 054	Transversale, rétrospective	Interview (1993)	24,1 %	Liste de Beers 1991
						17,9 %	Liste de Beers 1991 modifiée ^b
Aparusu et Fliginer (1997)	Patients ambulatoires au cabinet médical	Etats-Unis	8,47 millions de visites estimées	Transversale, rétrospective	NAMCS (1992)	7,6 %	20 médicaments de la liste de Beers 1991 ^a
Aparusu et Sitzman (1999)	Patients ambulatoires en consultation externe	Etats-Unis	10,87 millions de visites estimées	Transversale, rétrospective	NHAMCS (1994)	2,9 %	20 médicaments de la liste de Beers 1991 ^a

Chin et al. (1999)	Services des Urgences	Etats-Unis	898	Cohorte prospective	CHU de Chicago (1995-1996)	10,6 % (entrée) 3,6 % (pendant le séjour) 5,6 % (sortie)	Critères de Beers 1997
Golden et al. (1999)	Maisons de retraite	Etats-Unis	2 139	Transversale, rétrospective	Pharmacies (1997)	39,7 %	Critères de Beers 1997
Hanlon et al. (2000)	Domicile	Etats-Unis	3314 (1989-90) 2551 (1992-93)	Longitudinale, rétrospective	Duke EPESE (1989-1990 et 1992-1993)	27,0 % (1989-1990) 22,6 % (1992-1993)	Critères de Beers 1997
Piccoro et al. (2000)	Domicile et maisons de retraite	Etats-Unis	64 832	Transversale, rétrospective	Medicaid 1996	27,0 % (ensemble) 24,4 % (domicile) 32,3 % (maisons de retraite)	Critères de Beers 1997
Fick et al. (2001)		Etats-Unis	2 336	Transversale, rétrospective	HMO (1997-98)	24,2 %	Critères de Beers 1997
Zhan et al. (2001)	Domicile	Etats-Unis	2 455	Transversale, rétrospective	MEPS (1996)	21,3 %	A partir de la liste de Beers 1997 : liste de Zhan
Meredith et al. (2001)	Domicile	Etats-Unis	8 058	Transversale, rétrospective	Questionnaires (1996-1998)	17,0 %	Critères de Beers 1997
Sloane et al. (2002)	Maisons de retraite médicalisées	Etats-Unis	2 014	Transversale, rétrospective	CS-LTC (10/1997-11/1998)	16,0 %	Critères de Beers 1997
Dhall et al. (2002)	Maisons de retraite	Etats-Unis	44 592	Transversale, rétrospective	SAGE database (10/1995-9/1996)	33,0 % (à l'admission)	Critères de Beers 1997

Edwards et al. (2003)	Service de Médecine aiguë gériatrique Service de Médecine générale	Etats-Unis	176 173	Transversale, prospective	Prescriptions (10/1999-2/2000)	Service de gériatrie : 11,0% Service de médecine : 12,7%	Critères de Beers 2002
Raji et al. (2003)	Domicile (mexicains américains)	Etats-Unis	3 050	Transversale, prospective	Interviews (1993-94)	12,0%	Critères de Beers 1997
Stuart et al. (2003)	Domicile Handicapés	Etats-Unis	7 628/8 902 (1995) 1 863/1 851 (1999)	Transversale, rétrospective	MCBS (1995, 1999)	1995 : 24,8 % / 31,1 % 1999 : 21,3% / 31,5%	Critères de Beers 1997
Gray et al. (2003)	Domicile avec aides	Etats-Unis	282	Cohorte	Medicaid (1998-99)	22%	Critères de Beers 1997
Goulding (2004)	Domicile	Etats-Unis	22 031	Transversale, rétrospective	NAMCS, NHAMCS (1995–2000)	1995 : 7,7 % 2000 : 7,8 %	Critères de Beers 1997
						1995 : 3,7 % 2000 : 3,8 %	Critères de Zhan 2000
Caterino et al. (2004)	Services des Urgences	Etats-Unis	128 millions de visites estimées	Transversale, rétrospective	NHAMCS (1992-2000)	12,1 % (1992-1994) 12,9 % (1995-1997) 12,6 % (1998-2000)	Liste de Beers 1997 modifiée
Rigler et al. (2004)	Domicile sans aides Domicile avec aides Maison de retraite	Etats-Unis	1 183 858 1 164	Cohortes, rétrospective	Medicaid (5/2000-4/2001)	21,0 % 48,0 % 38,0 %	Critères de Beers 1997

Lau et al. (2004)	Maisons de retraite	Etats-Unis	3 372 (représentant 1,6 millions patients)	Transversale, rétrospective	MEPS NHC (1996)	50,4 %	Critères de Beers 1991 + Critères de Beers 1997
Curtis et al. (2004)	Domicile	Etats-Unis	765 423	Cohorte, rétrospective	Prescriptions (1999)	21,0 %	Critères de Beers 2002
Pugh et al. (2005)	Vétérans ayant au moins une consultation médicale	Etats-Unis	1 265 434	Transversale, rétrospective	Prescriptions VA (2000)	23,0 %	Critères de Zhan combinés avec critères de Beers 1997 basés sur les médicaments avec une dose limite à ne pas dépasser
Perri et al. (2005)	Maisons de retraite	Etats-Unis	1 117	Cohorte, prospective	Prescriptions (1/3/2002-31/5/2002)	46,5 %	Critères de Beers 1997
Zuckerman et al. (2005)	Maisons de retraite, sujets déments et non déments	Etats-Unis	546	Cohorte, rétrospective	Prescriptions Medicare/Medicaid (1992-1995)	<i>Avant l'admission :</i> 20,0 % chez les déments 23,0 % chez les non déments <i>Après l'admission :</i> 19,0 % chez les déments 28,0 % chez les non déments	Critères de Beers 1997

Viswanathan et al. (2005)	Domicile	Etats-Unis	7 243 (représentant 157 millions patients)	Transversale, rétrospective	NAMCS (2001) NHAMCS (2001)	8,8 %	Critères de Beers 1997
						13,4 %	Critères de Beers 2002
						4,2 %	Critères de Zhan 2001
Cannon et al. (2006)	Domicile avec aides	Etats-Unis	786	Transversale, rétrospective	Medicare (2002)	31,0 %	Critères de Beers 1997
Steinman et al. (2006)	Domicile	Etats-Unis	196	Transversale, rétrospective	VAM Center	37,0 %	Critères de Beers 2002
Pugh et al. (2006)	Domicile	Etats-Unis	1 096 361	Transversale, rétrospective	VHA	19,6 %	Critères de Beers 2002
Barnett et al. (2006)	Secteur public	Etats-Unis	123 633	Transversale, rétrospective	VHA/HMO	21,0 %	Critères de Zhan 2001
	Secteur privé		157 517			29,0 %	
Page II et Ruscini. (2006)	Domicile et maisons de retraite, admis à l'hôpital	Etats-Unis	389	Transversale, rétrospective	Prescriptions (3/2000-8/2001)	27,5 %	Critères de Beers 2002

Canada							
Laurier et al. (2002)	Domicile	Canada	3 400	Transversale, prospective	Auto-questionnaire (1992-1993)	6,5 %	Liste de Beers 1991 modifiée (étude de Stuck et al.)
Dhalla et al. (2002)	Maisons de retraite	Canada	19 911	Cohorte	Prescriptions (1997-2000)	25,4 % avant l'admission 20,8 % 1 an après	Liste de Beers 1997 modifiée
Papaioannou et al. (2002)	Services de long séjour gériatrique	Canada	356	Transversale, rétrospective	Prescriptions (11/2000)	14,9 %	Critères de McLeod
Rancourt et al. (2004)	Services de long séjour gériatrique	Canada (Québec)	2 633	Transversale, prospective	Questionnaires (suivi de 8,5 ans)	51,5 %	Critères des auteurs après l'utilisation de la méthode Delphi
Lane et al. (2004)	Domicile	Canada	1 216 900	Cohorte, rétrospective	Prescriptions (2001)	3,3 %	
	Maisons de retraite		58 719			2,3 %	
Howard et al. (2004)	Domicile	Canada	777	Transversale, prospective	Prescriptions ODB	16,3 %	Liste de Beers 1997 modifiée

NAMCS : National Ambulatory Medical Care Survey ; NHAMCS : National Hospital Ambulatory Medical Care Survey ; NMES : National Medical Expenditure Survey ; Duke EPESE : Duke Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly ; HMO : Health Maintenance Organization ; MEPS : Medical Expenditure Panel Survey ; SAGE database : Systematic Assessment of Geriatric Drug Use via Epidemiology ; CS-LTC : Collaborative Studies of Long-Term Care ; VHA : Veterans Health Administration database ; ODB : Ontario Drug Benefit Programme ; VAM Center : Veterans Affairs Medical Center

a : 20 médicaments de la liste de Beers de 1991 sauf les médicaments basés sur le dosage et la durée de la prescription et les antihypertenseurs.

b : Liste de Beers de 1991 modifiées avec 20 médicaments inappropriés, des antispasmodiques gastro-intestinaux, des benzodiazépines à longue durée d'action et la réserpine.

Tableau 4 : Prévalence de la consommation des médicaments potentiellement inappropriés selon la classification de ZHAN.

		Prévalence globale de médicaments potentiellement inappropriés	Prévalence de médicaments qui doivent être toujours à éviter	Prévalence de médicaments rarement appropriés	Prévalence de médicaments parfois indiqués mais mal utilisés
Zhan et al. (2001)		21,6%	2,6%	9,1%	13,3%
Goulding et al. (2004)	1995			3,7%	4,5%
	2000			3,8%	4,2%
Pugh et al. (2005)		23,0%	0,8%	8,0%	13,3%
Viswanathan et al. (2005)			1,0%	3,2%	4,6%
Barnett et al. (2006)	Secteur public	21,0%	2,0%	8,0%	15,0%
	Secteur privé	29,0%	5,0%	13,0%	17,0%

III.2- En Europe

Les études en Europe sont moins nombreuses et plus récentes. Elles se sont appuyées sur les critères de BEERS, en les adaptant aux médicaments disponibles sur le marché dans les pays d'étude (Tableau 5).

La prévalence de la consommation des médicaments potentiellement inappropriés varie de 5,8% (Danemark) à 41,4% (République Tchèque) chez les personnes âgées vivant à domicile, et de 9,0% (Norvège) à 28,6% (Italie) pour les personnes hospitalisées. Ces chiffres font exception de la prévalence de 2,2% avancée par VLAHOVIC-PALCEVSKI et BERGMAN (2004) ; en effet, dans cette étude seulement 7 médicaments de la liste de BEERS étaient disponibles en Croatie.

La prévalence de la consommation des médicaments inappropriés dépend également de la liste considérée : avec la liste de BEERS 1997, la prévalence varie de 12,1% (Finlande) à 38,7% (France), et avec la liste de BEERS 2002 de 18,0% (Italie) à 38,5% (Portugal). Selon la liste utilisée, les principaux médicaments inappropriés utilisés ne sont pas identiques. Ainsi, avec la liste de 1997, les benzodiazépines à longue demi-vie, la ticlopidine, l'amitriptyline, la digoxine étaient les médicaments inappropriés les plus consommés. Tandis qu'avec la liste de 2002, on voit apparaître l'amiodarone plutôt que l'amitriptyline.

Comme aux Etats-Unis, la consommation des médicaments inappropriés ne varie pas dans le temps (VAN DER HOOFT et al., 2005 ; DE WILDE et al., 2007). Les médicaments les plus prescrits restent toujours les benzodiazépines et l'amitriptyline.

L'étude de FIALOVA et al. (2005) est particulièrement instructive car elle a permis de comparer selon une même méthodologie la consommation des médicaments potentiellement inappropriés dans 8 pays européens chez des patients vivant à domicile avec des aides. Les 8 pays concernés sont la République Tchèque, le Danemark, la Finlande, l'Islande, l'Italie, les Pays-Bas, la Norvège et le Royaume-Uni. On observe une différence de prévalence entre l'Europe de l'Est (41,4% en République Tchèque) et l'Europe de l'Ouest (de 5,8% au Danemark à 26,5% en Italie). Ces différences sont expliquées par la variabilité des systèmes de régulation sanitaire, des pratiques cliniques, du niveau socio-économique des pays, des médicaments disponibles sur le marché. Ainsi, un certain nombre de médicaments de la liste américaine ne sont pas disponibles en Europe, d'autres produits ne le sont que dans certains pays d'Europe. Ainsi, le pourcentage de médicaments autorisés variait de 31,6% en Norvège à 70,9% en Italie. *A contrario*, certains médicaments d'une classe pharmacologique inappropriée pouvaient être disponibles en Europe et pas aux Etats-Unis, et devront être identifiés dans l'avenir pour être inclus dans une liste européenne de médicaments inappropriés. La différence à l'intérieur même de l'Europe de l'Ouest peut être aussi expliquée par les recommandations nationales de prescription variant entre les pays. Enfin, le prix des médicaments est une limite à la consommation de certains médicaments plus sûrs : par exemple, la ticlopidine est recommandée chez les personnes âgées à défaut du clopidogrel, considéré comme une alternative thérapeutique plus sûre mais plus coûteuse et donc non disponible économiquement dans certains pays.

En France, à partir de la cohorte 3C qui a recruté 9294 sujets vivant à domicile en 1999 dans 3 villes françaises : Bordeaux, Dijon et Montpellier, une prévalence de la consommation de médicaments inappropriés a été estimée (LECHEVALLIER et al., 2005). Près de 40% des sujets utilisaient au moins un médicament potentiellement inapproprié : 23,4% des patients consommaient un vasodilatateur cérébral, 9,6% une benzodiazépine à longue demi-vie d'action et 6,4% des médicaments ayant des propriétés anticholinergiques. Si on exclut les vasodilatateurs cérébraux, la prévalence de l'utilisation de médicaments inappropriés était de 21,9%. L'utilisation était plus fréquente chez les femmes (25,9% vs 15,8% pour les hommes, $p < 0,0001$), les sujets les plus âgés (65-69 ans : 17,3% ; 70-79 ans : 21,8%, 80 ans et plus : 28,5% ; $p < 0,0001$) et chez les sujets ayant un faible niveau socioculturel (26,9% vs 17,2 % pour un bon niveau socioculturel, $p < 0,0001$).

Comme dans l'étude française, les facteurs de risque d'utilisation de médicaments potentiellement inappropriés mis en évidence dans ces études européennes étaient la polymédication, le faible niveau socioculturel, mais aussi la dépression et un index de comorbidité élevé. L'âge était tantôt un facteur protecteur, tantôt un facteur de risque d'être consommateur de médicaments inappropriés.

Au total, tous les auteurs s'accordent à dire que l'emploi des listes américaines n'est pas satisfaisant pour estimer la prévalence de la consommation de médicaments potentiellement inappropriés en Europe. Les comparaisons entre les études sont rendues difficiles en raison de l'obligation d'adapter la liste à chaque pays.

Tableau 5 : Etudes de prévalence de la consommation des médicaments potentiellement inappropriés en Europe.

Référence	Population	Pays	Taille de l'échantillon	Type d'étude	Source des données (période)	Prévalence	Critères utilisés
Straand et Rokstad (1999)	Domicile	Norvège	6 774	Transversale, rétrospective	MRPS (11/1988-11/1989)	13,5 %	Liste de Beers 1991 modifiée
Pitkala et al. (2002)	Domicile	Finlande	2 511	Transversale, prospective	Questionnaires (1/11/1998-31/3/1999)	12,5 %	Critères de Beers 1997
Onder et al. (2003)	Services de médecine interne et de gériatrie	Espagne	5 734	Cohorte, prospective	GIFA (1995-1997)	14,6 % pendant le séjour	Liste de Beers 1997 modifiée
Vlahovic-Palcevski et Bergman (2004)	Domicile	Croatie	78 091	Transversale, rétrospective	Prescriptions (2002)	2,2 %	Liste de Beers 1997 modifiée
Lechevallier-Michel et al. (2005)	Domicile	France	9 294	Cohorte, prospective	Interviews (1999-2001)	38,7 %	Liste de Beers 1997 modifiée
Saltved et al. (2005)	Service de Médecine/Service de Gériatrie	Norvège	127/127	Cohorte, prospective	Prescriptions (1995)	<i>Admission</i> Médecine : 9,0 % Gériatrie : 10,0 % <hr/> <i>Sortie</i> Médecine : 6,0 % Gériatrie : 4,0 %	Critères de Beers 1997

Fialova et al. (2005)	Domicile	Europe : République Tchèque, Danemark, Finlande, Islande, Espagne, Pays-Bas, Norvège, Royaume Uni	2 707	Transversale, prospective	Questionnaire AdHOC project (9/2001-1/2002)	19,8 % (3 critères combinés) 41,4 % 5,8 % 20,8 % 15,1 % 26,5 % 13,1 % 15,4 % 14,2 %	Critères de Beers 1997 Critères de McLeod Critères de Beers 2002
Onder et al. (2005)	Service de Médecine Interne	Espagne	5 152	Cohorte, rétrospective	GIFA (1997-1998)	28,6 % pendant le séjour	Listes de Beers 2002 modifiée
Van der Hooft et al. (2005)	Domicile	Pays-Bas	De 18 030 à 29 605	Transversale, rétrospective	Prescriptions (1997-2001)	16,8 % (1997) 18,5 % (2001)	Listes de Beers 1997 modifiée
						19,1 % (1997) 20,0 % (2001)	Listes de Beers 2002 modifiée
Maio et al. (2006)	Domicile	Espagne	849 425	Cohorte, rétrospective	Prescriptions (2001)	18,0 %	Liste de Beers 2002 modifiée
De Oliveira Martins et al. (2006)	Domicile	Espagne	213	Transversale, rétrospective	Prescriptions	27,7 %	Liste de Beers 1997 modifiée
						38,5 %	Liste de Beers 2002 modifiée
Moral et al. (2006)	Domicile en milieu rural, avec incapacité fonctionnelle	Espagne	159	Transversale, prospective	Questionnaires	35,0 %	Liste de Beers 1997 modifiée

De Wilde et al. (2007)		Royaume-Uni	En moyenne 16 200	Transversale, rétrospective	DIN LINK database (1994-2003)	1994 : 32,9 % 2003 : 32,2 %	Critères de Beers 2002
Barry et al. (2006)	Hospitalisation à domicile	Irlande	350	Cohorte, prospective	Prescriptions	34,0 %	Critères de Beers 2002
Wawruch et al. (2006)	Service de Médecine Interne	Slovénie	600	Transversale, rétrospective	Prescriptions (1/12/2003-31/3/2005)	Admission : 20,2 % Sortie : 20,0 %	Critères de Beers 2002
Egger et al. (2006)	Service de Médecine/Service de Gériatrie	Suisse	800	Transversale, rétrospective	Prescriptions (2004)	Admission Médecine : 16,0 % Gériatrie : 20,8 % Sortie : Médecine : 13,3 % Gériatrie : 15,9 %	Liste de Beers 2002 modifiée
Rajska-Neumann et Wiczorowska-Tobis (2007)	Domicile	Pologne	680	Transversale, prospective	Questionnaires	28,2 %	Liste de Beers 1997 modifiée

GIFA: Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly ; AdHOC project : Aged in Home Care project; MRPS : Møre & Romsdal Prescription Study

III.3- Autres pays

D'autres pays ont également utilisé les critères de BEERS pour estimer la consommation des médicaments potentiellement inappropriés (Tableau 6).

Trois études en Asie montrent une prévalence de consommation des médicaments inappropriés entre 11,6% (personnes à domicile) et 70,0% (maisons de retraite). Là aussi, le nombre de médicaments prescrits est le principal facteur de risque de recevoir des médicaments potentiellement inappropriés. Le niveau socio-économique des pays étudiés (Japon, Taïwan, Singapour) est proche de celui des Etats-Unis rendant comparable l'accès aux médicaments. Les médicaments inappropriés les plus consommés sont les anticholinergiques, le dipyridamole et les benzodiazépines à longue demi-vie. Cependant, la disponibilité des médicaments varie entre les pays d'Asie et les Etats-Unis. Il est souligné également que l'incidence des effets indésirables peut être modifiée pour certains médicaments en raison des variations génétiques affectant le métabolisme des médicaments. Aussi, une liste spécifique de médicaments à risque chez les personnes âgées asiatiques devrait être préférée pour ce type d'étude.

Au Moyen-Orient, la prévalence de la consommation des médicaments potentiellement inappropriés varie de 9,8% (Turquie) à 27,6% (Iran). Toutes ces études ont été réalisées chez des personnes vivant à domicile et avec des sources de données diverses. La liste des médicaments disponibles dans cette région du monde est beaucoup plus restreinte que dans les pays Nord-américains et de l'Europe de l'Ouest. Le niveau socio-économique est également plus faible, limitant l'accès de la population aux médicaments. En effet, en Turquie, on remarque que plus de 10% des personnes âgées ne prenaient aucun médicament et le nombre moyen de médicaments par patient était faible ($2,9 \pm 2,0$ médicaments). Au Liban, tous les médicaments ne sont pas remboursés par le système de Sécurité Sociale et un certain nombre de médicaments sont directement achetés par les patients. Dans cette étude, il y avait une association fortement significative entre la consommation de médicaments inappropriés et le fait d'avoir à la fois des médicaments sur prescription et en automédication.

Tableau 6 : Etudes de prévalence de la consommation des médicaments potentiellement inappropriés en Asie et au Moyen-Orient.

Référence	Population	Pays	Taille de l'échantillon	Type d'étude	Source des données (période)	Prévalence	Critères utilisés
Asie							
Mamun et al. (2004)	Maisons de retraite	Singapour	454	Transversale, rétrospective	Prescriptions	70,0%	Critères de Beers 1997
Chang et al. (2004)	Patients ambulatoires en consultation externe	Taiwan	882	Transversale, rétrospective	Prescriptions (3/2001-7/2001)	10,5%	Liste de Beers 2002 modifiée
Niwata et al. (2006)	Services de long séjour gériatrique	Japon	1669	Transversale, rétrospective	Questionnaires (1/2002-7/2002)	21,1%	Liste de Beers 2002 modifiée
Moyen-Orient							
Azoulay et al. (2005)	Domicile	Iran	3000	Transversale, prospective	Prescriptions (9/2002-12/2002)	27,6%	Critères de Beers 1997
Ay et al. (2005)	Domicile	Turquie	1019	Transversale, prospective	Interviews (2000)	9,8%	Liste de Beers 1997 modifiée
Saab et al. (2006)	Domicile	Liban	277	Transversale, prospective	Prescriptions/interviews (11/2004-5/2005)	22,4%	Critères de Beers 2002

III.4- Impact de la prescription des médicaments potentiellement inappropriés

L'impact de l'exposition aux médicaments potentiellement inappropriés sur le devenir des patients a été évalué dans plusieurs études conduites en milieu ambulatoire, en maison de retraite ou à l'hôpital. Une récente revue de la littérature a recensé 18 articles publiés entre janvier 1996 et août 2006 (JANO et APARUSU, 2007), à laquelle nous pouvons ajouter 2 autres études (RASK et al., 2005 ; PAGE II et al., 2006).

La plupart des études étaient rétrospectives et réalisées aux Etats-Unis. Les études concernaient 186 à 487 383 patients, avec un âge d'inclusion allant de 60 ans et plus à 75 ans et plus. Le devenir des malades a été classé en 6 catégories :

- l'hospitalisation (entrée à l'hôpital, délai pour une hospitalisation, nombre de consultations hospitalières),
- les soins externes (consultations en ville, visite des urgences, délai d'entrée dans une maison de retraite),
- les effets indésirables,
- la mortalité,
- les coûts des soins (pharmaceutiques, soins et médicaments),
- la qualité de vie.

Le tableau 7 synthétise les résultats des 20 études ayant évalué l'impact de la consommation des médicaments potentiellement inappropriés sur le devenir des patients. Pour chacune des études, seulement quelques critères du devenir des patients ont été mesurés. Les rapports dans le tableau indiquent le nombre d'études ayant montré une relation positive entre médicaments inappropriés et un des critères de devenir des patients sur le nombre d'études ayant recherché ce critère.

Tableau 7 : Relation positive entre la consommation de médicaments potentiellement inappropriés et le devenir des patients.

	Hospitalisations	Soins externes	Effets indésirables	Mortalité	Coûts des soins	Qualité de vie
Ambulatoire ^a	3/4	1/4	0/2	0/4	1/2	3/6
Maison de retraite ^b	1/2	0/0	0/0	1/3	1/1	0/0
Hôpital ^c	0/0	0/0	1/2	0/2	0/0	0/0
Maison de retraite/ hôpital ^d	0/1	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0
	4/7	1/4	1/4	1/10	2/3	3/6

Nombre d'études avec une relation positive entre les médicaments inappropriés et un critère du devenir des patients rapporté au nombre d'études ayant recherché ce critère

a : CHIN (1999), FICK (2001), HANLON (2002), FILLENBAUM (2004), APARUSU (2004), FU (2004), KLARIN (2005), CHANG (2005), CLASSEN (2005), RASK (2005), ESPINO (2006), FRANIC (2006), ZUCKERMAN (2006)

b : GUPTA (1996), LAU (2005), KLARIN (2005), PERRI (2005)

c : ONDER (2005), PASARELLI (2005), PAGE II (2006)

d : RAIVIO (2006)

Les études ne conduisent pas à un consensus en termes de retentissement négatif de l'exposition aux médicaments potentiellement inappropriés. Il semble y avoir une tendance à un recours plus fréquent à l'hospitalisation (KLARIN et al., 2005 ; LAU et al., 2005), un délai d'hospitalisation réduit après la prise de médicaments inappropriés (FILLENBAUM et al., 2004) et un nombre de consultations hospitalières plus élevé (FICK et al., 2001). Les coûts de soins semblent aussi affectés par la consommation des médicaments inappropriés. Seulement 3 publications ont étudié cet aspect dont une portait seulement sur les psychotropes (APARUSU et al., 2004). L'impact sur la mortalité n'est pas à ce jour démontré avec seulement une étude montrant un risque faible (OR : 1,28 [1,05-1,55]) (LAU et al., 2005).

Pour les effets indésirables, une seule étude montre une relation positive entre la consommation des médicaments inappropriés et la survenue d'un effet indésirable (OR : 2,32 [1,17-4,59]) chez 186 personnes de 60 ans et plus admis en médecine interne (Espagne) (PASARELLI et al., 2005). Toutefois, dans cette étude la prévalence d'effets indésirables était très élevée avec 61,8%. Ce chiffre au regard des autres études peut faire penser à un biais de classification ou à un

biais de sélection (étude en unité de soins intensifs, démarche de pharmacovigilance systématique, âge d'inclusion à partir de 60 ans).

Ces études épidémiologiques mettent en évidence une relation statistique entre la consommation de médicaments potentiellement inappropriés et le devenir des malades, mais ne démontrent pas une relation causale. Seules les études sur les effets indésirables s'appuient sur une méthode d'imputabilité. Les études réalisées jusqu'alors ont utilisé le score d'imputabilité de Naranjo. Pour mieux contrôler les facteurs d'ajustement, il faudrait réaliser des études prospectives.

Ou bien, faudra-t-il se poser la question du réel intérêt des listes de médicaments inappropriés pour l'amélioration de la qualité des soins chez les personnes âgées étant donné le faible retentissement qu'elles auraient sur le devenir péjoratif des patients âgés ?

PARTIE 3 : TRAVAUX PERSONNELS

A partir de 1994, une étude de pharmacovigilance systématique et prospective a été menée dans le service de Médecine Gériatrique du CHU de Limoges (Dr CHARMES). L'objectif de cette étude était d'établir un lien entre la consommation médicamenteuse et l'état de santé des patients à leur admission dans le service.

Tous les patients âgés de 70 ans et plus étaient systématiquement inclus dans l'étude, sans critère de non inclusion hormis les patients décédés dans les 48 heures après leur admission et les patients réhospitalisés dans le mois qui suivait leur sortie du service. Le recrutement exhaustif était réalisé à l'aide du cahier des admissions du service consulté quotidiennement (sauf week-end et jours fériés) par les médecins du Centre Régional de Pharmacovigilance de Limoges (Pr MERLE).

Les données ont été recueillies lors de deux périodes : du 1^{ier} janvier 1994 au 30 avril 1996 et du 1^{ier} mai 1997 au 30 janvier 1999 (soit 49 mois au total). Au total, 2018 patients ont été inclus dont 1400 femmes (69,4%) et 618 hommes (30,6%) d'âge moyen respectivement de 85,9±6,4 ans et 83,5±6,8 ans ($p < 0,05$).

Les pharmaciens établissaient la liste des médicaments consommés à l'admission à l'aide de l'ordonnance ou de la lettre d'admission, de l'interrogatoire du malade ou de son entourage, et si nécessaire par un entretien téléphonique avec le médecin traitant. Les médicaments à la sortie étaient établis à partir du compte-rendu d'hospitalisation. Des variables cliniques et biologiques étaient également enregistrées : âge, sexe, poids, origine du patient (domicile, maison de retraite, hôpital...), antécédents, motif d'hospitalisation, durée de séjour, valeurs biologiques.

Les effets indésirables médicamenteux ont été recherchés systématiquement. Ils pouvaient constituer le motif d'hospitalisation ou être présents à l'admission sans être le motif d'hospitalisation. Les effets indésirables survenant pendant le séjour en gériatrie n'étaient pas recherchés. Une analyse d'imputabilité de pharmacovigilance (méthode française) permettait d'établir quels étaient les médicaments responsables des effets indésirables observés.

Les informations ont été enregistrées dans une base de données rendue anonyme par les médecins du centre de pharmacovigilance. Parallèlement à l'étude, les effets indésirables étaient systématiquement insérés dans la base nationale de pharmacovigilance de l'AFSSaPS.

Cette étude avait bénéficié d'un Programme National Hospitalier de Recherche Clinique et du soutien financier de l'AFSSaPS.

I- IMPACT DE L'HOSPITALISATION SUR LA CONSOMMATION DES MEDICAMENTS POTENTIELLEMENT INAPPROPRIÉS

Pendant une hospitalisation, le traitement d'un patient est souvent remis en cause aussi bien en termes de quantité que de qualité des médicaments prescrits. Des études examinant l'influence de l'hospitalisation sur les médicaments utilisés chez les personnes âgées montrent des résultats contradictoires. Pour ALEXANDER et al. (1985), il n'y a aucun changement entre le nombre de médicaments à l'admission et à la sortie. Pour d'autres, on observe une augmentation du nombre de médicaments prescrits à la sortie (GOSNEY et TALLIS, 1984 ; BEERS et al., 1989). Dans l'étude de BEERS (1989) chez 197 personnes de 65 ans et plus admises à l'hôpital, 40 % des médicaments à l'admission étaient arrêtés, 45 % de nouveaux médicaments étaient ajoutés. Certaines catégories de médicaments prescrits augmentaient pendant l'hospitalisation : les antalgiques, les laxatifs et les antibiotiques. Enfin pour d'autres auteurs, on observe une diminution du nombre de médicaments à la sortie (KRUSE et al., 1991 ; RUBENSTEIN et al., 1984). Dans une étude prospective allemande auprès de 300 personnes de 75 ans et plus hospitalisées en gériatrie, une réduction de 34 % du nombre de médicaments prescrits entre l'admission et la sortie est notée (KRUSE et al., 1991). Trois mois après la sortie de l'hôpital, on retrouvait le même nombre de médicaments qu'à l'admission, et même, 8 mois plus tard, plus de médicaments. Aucune étude, jusqu'à ce jour, n'a évalué l'influence de l'hospitalisation sur la consommation des médicaments inappropriés.

L'objectif de notre travail était de mesurer l'impact d'une hospitalisation dans un service de gériatrie sur la consommation des médicaments potentiellement inappropriés chez des personnes âgées de 70 ans et plus. Les objectifs secondaires étaient de déterminer les facteurs influençant le fait de ne plus être consommateur de médicaments inappropriés à la sortie du service, d'établir une nouvelle prévalence de la consommation des médicaments inappropriés en France et d'évaluer la tendance de la consommation des médicaments inappropriés sur la période de l'étude.

L'étude s'appuyait sur la base de données précédemment décrite. Les médicaments inappropriés ont été déterminés à partir de la liste de BEERS 1997 adaptée à la pratique française, utilisée dans l'étude de LECHEVALLIER et al. (2005).

La prévalence de la consommation de médicaments potentiellement inappropriés dans notre étude était de 66,0% à l'admission. A la sortie, il n'y avait plus que 43,6% de consommateurs de médicaments inappropriés (test Mac Némar, $p < 0,001$). Cette baisse relative de la consommation des médicaments inappropriés de 42% entre l'admission et la sortie est essentiellement expliquée par l'arrêt de la consommation des vasodilatateurs cérébraux (baisse de 65%). A la sortie, 535 patients n'étaient plus consommateurs de médicaments inappropriés. Après une analyse multivariée, il apparaissait que le fait d'être très âgé, de consommer beaucoup de médicaments, d'avoir un vasodilatateur cérébral, de consommer un antalgique et de prendre deux psychotropes de la même classe thérapeutique augmentait les chances de ne plus être consommateur de médicaments inappropriés. Par ailleurs, au cours du temps, l'écart de la consommation des médicaments inappropriés entre l'admission et la sortie de gériatrie a été de plus en plus marqué.

Nous constatons donc un impact positif de l'hospitalisation dans un service de gériatrie sur la consommation des médicaments inappropriés. Ces résultats ont été depuis confortés par EGGER et al. (2006). Leur étude avait pour but d'estimer, chez 800 patients de 65 ans et plus hospitalisés au CHU de Bâle (Suisse) en 2004, la prévalence de la consommation des médicaments inappropriés, à l'admission, pendant, et à la sortie d'un service de médecine générale (400 patients) et d'un service de gériatrie (400 patients). Les médicaments inappropriés étaient identifiés à partir des critères de BEERS 2002 en tenant compte des médicaments disponibles en Suisse et avec l'ajout de médicaments ayant des propriétés anticholinergiques non répertoriés dans la liste de BEERS. Une baisse de 24% de la consommation de médicaments inappropriés était enregistrée à la sortie du service de gériatrie, alors qu'il n'y avait pas de différence au niveau du service de médecine générale. En revanche, SALTVED et al. (2005) ne montraient pas d'impact de l'hospitalisation dans un service de gériatrie sur la consommation des médicaments inappropriés. Cependant, ceci peut être expliqué par la petite taille de l'échantillon de l'étude : parmi les 127 patients hospitalisés en gériatrie, 13 patients à l'admission (10%) et 5 patients (4%) à la sortie avaient au moins un médicament inapproprié.

L'impact de l'hospitalisation sur la consommation de médicaments inappropriés semblait plus important au cours du temps. En effet, à l'admission, on constatait une prévalence de cette consommation constante dans le temps, reflétant essentiellement la prescription des médecins traitants. Cette prévalence élevée de consommation de médicaments inappropriés confirmait la première étude menée en France sur la cohorte 3C (LECHEVALLIER et al., 2005). Dans notre étude, les pharmacologues n'interféraient pas dans la prise en charge des patients et les gériatres ne

disposaient pas de la liste de BEERS. Avec le temps, on observait que les gériatres étaient donc de moins en moins enclins à prescrire des médicaments inappropriés, indiquant probablement une prise de conscience plus marquée pour les gériatres des risques de certains médicaments.

En conclusion, le problème de médicaments inappropriés en France est préoccupant et nécessite que des actions d'information auprès des prescripteurs, des soignants et de la population soient menées afin de sécuriser la prescription médicamenteuse. L'impact positif de l'hospitalisation en gériatrie sur les médicaments inappropriés nécessite d'être suivi dans le temps pour estimer si cet effet perdure après la sortie de l'hôpital.

Article 1

Laroche ML, Charmes JP, Nouaille Y, Fourrier A, Merle L

Impact of hospitalisation on inappropriate medication use in the elderly.

Drugs and Aging 2006; 23 : 49-59.

II- LISTE DE MEDICAMENTS INAPPROPRIÉS ADAPTEE A LA PRATIQUE FRANCAISE : UN CONSENSUS D'EXPERTS

Nous avons vu dans la deuxième partie de la thèse que les études menées en Europe étaient basées sur les critères de BEERS, avec chaque fois la nécessité de les adapter à la situation de chacun des pays. Les différents auteurs ont alors souligné le besoin d'avoir une liste des critères adaptée à l'Europe, voire même à chaque pays de l'Europe comme l'a démontré FIALOVA et al. (2005). En France, la liste de médicaments potentiellement inappropriés utilisée par LECHEVALLIER et al. (2005) avait certaines limites : elle ne reposait pas sur une vraie méthode de consensus alors que les critères américains et canadiens s'appuyaient sur la méthode Delphi, des critères avaient été enlevés (critères avec une notion de dose, critères tenant compte d'une situation clinique particulière) et d'autres ajoutés (prise concomitante d'au moins deux AINS, prise concomitante d'au moins deux psychotropes de la même classe thérapeutique, consommation de médicaments avec des propriétés anticholinergiques autres que ceux figurant dans la liste de BEERS), enfin elle avait été élaborée en 2001 et donc nécessitait une mise à jour. De plus, hormis la liste canadienne, les alternatives médicamenteuses plus sûres de ces listes n'étaient pas indiquées.

L'objectif de ce travail était d'établir une liste française de médicaments potentiellement inappropriés fondée sur un consensus d'experts en s'appuyant sur la méthode Delphi à deux tours et de proposer des alternatives médicamenteuses.

Nous avons donc demandé à 15 experts, répartis sur le territoire français et de modes d'exercice différents de participer à ce consensus. Il y avait ainsi 5 pharmacologues, 5 gériatres, 2 médecins généralistes titulaires d'une capacité de gériatrie (l'un exerçant en milieu urbain, l'autre en milieu rural), 2 pharmaciens (l'un exerçant en officine, l'autre en milieu hospitalier) et 1 pharmaco-épidémiologiste. Après une synthèse de la littérature, les experts ont été consultés lors de deux tours de consensus et étaient invités à se prononcer sur le caractère inapproprié des critères proposés chez la personne âgée. Les experts ont aussi indiqué à partir de quel âge devait s'appliquer la liste, les alternatives médicamenteuses, et classé chacun des critères en 3 catégories :

- rapport bénéfice/risque défavorable,
- efficacité discutable ou rapport bénéfice/risque défavorable,
- efficacité discutable.

Au total, la liste française contient 34 critères dont 29 médicaments ou classes médicamenteuses potentiellement inappropriés et 5 critères proposés dans une situation clinique particulière. Vingt-cinq critères correspondent à un rapport bénéfice/risque défavorable, 1 critère à une efficacité discutable et 8 critères à un rapport bénéfice/risque défavorable et une efficacité discutable (Annexe 6). Cette liste s'applique pour des personnes âgées de 75 ans et plus et propose des alternatives thérapeutiques.

Cette liste française devrait permettre de mieux apprécier, qu'avec les listes nord-américaines, la réalité de la consommation des médicaments potentiellement inappropriés en France. Son élaboration repose sur un consensus d'experts représentatif des pratiques médicales françaises de par la répartition territoriale et de par les spécialités qui sont impliqués dans la prise en charge des personnes âgées. Certains critères des listes nord-américaines ne sont pas repris (médicaments non disponibles ou considérés comme appropriés dans la pratique médicale française), les critères précédemment ajoutés dans la liste de LECHEVALLIER ont été confirmés et quelques critères tenant compte de situations cliniques fréquemment rencontrées en gériatrie sont introduits. La limite d'âge d'application de cette liste française est 75 ans, et non 65 ans comme dans les autres listes. En effet, en pratique clinique, les experts ont considéré que les problèmes gériatriques en général concernent essentiellement les personnes de 75 ans et plus et que les risques de faire des complications liées à l'utilisation des médicaments sont majorés à cet âge car les capacités d'adaptation de l'organisme sont plus affaiblies.

Bien que l'étude s'appuie sur une méthodologie discutable, mais cependant reconnue, le but premier affiché de la liste française est d'être un outil épidémiologique, constituant à ce titre un indicateur de qualité de la prescription en gériatrie. Notre message est de considérer que les médicaments de cette liste doivent être évités **d'une manière générale et dans la mesure du possible** chez les personnes âgées, mais ne sont pas pour autant contre-indiqués de façon absolue. De plus, à la différence des listes de BEERS, la liste française issue de notre travail propose des alternatives médicamenteuses basées elles aussi sur un consensus. Elle peut constituer une aide à la prescription, incitant les prescripteurs à évaluer l'intérêt du médicament qu'ils veulent prescrire en fonction des situations cliniques données.

Enfin, la liste française est la première liste en Europe abordant la question des médicaments inappropriés ; elle peut servir de base pour d'autres listes dans les pays d'Europe ou pour une liste consensuelle européenne.

Article 2

Laroche ML, Charmes JP, Merle L

**Potentially inappropriate medications in the elderly:
a French consensus panel list.**

European Journal Clinical Pharmacology 2007; 63 : 725-731.

III- RELATION ENTRE MEDICAMENTS POTENTIELLEMENT INAPPROPRIÉS ET EFFETS INDESIRABLES

LINDLEY et al. (1992) ont montré que les médicaments dits "inappropriés" étaient une cause majeure d'effets indésirables chez les personnes âgées. Dans cette étude de pharmacovigilance systématique auprès de 429 personnes de 65 ans et plus admis à l'hôpital, la prévalence d'effets indésirables était de 25 % dont la moitié était due à des médicaments inappropriés et/ou inutiles. Les listes de médicaments potentiellement inappropriés proposées depuis ont été construites sur la base d'une opinion d'experts et non sur une méthodologie basée sur les preuves. Elles reposent toutes sur le postulat que certains médicaments augmenteraient le risque de survenue d'effets indésirables.

L'objectif de ce travail était de vérifier que les médicaments inappropriés étaient les principaux pourvoyeurs d'effets indésirables chez les personnes âgées et de décrire les effets indésirables directement imputables aux médicaments inappropriés.

L'étude s'appuyait sur les données recueillies dans le travail précédemment décrit auprès des 2018 patients recrutés dans le service de Médecine Gériatrique du CHU de Limoges. Les médecins du Centre de pharmacovigilance recherchaient systématiquement l'existence d'effets indésirables et identifiaient le ou les médicaments en cause. Dans cette étude, les médicaments inappropriés étaient identifiés à partir de la liste de BEERS 1997 adaptée à la pratique française.

Au total, 19% de la population avaient eu au moins un effet indésirable. Le facteur de risque de faire un effet indésirable était relié au nombre de médicaments consommés. La prévalence d'effets indésirables était plus élevée chez ceux qui consommaient au moins un médicament inapproprié (20,4% *versus* 16,4%, $p < 0,03$). Après ajustement sur les facteurs confondants, la consommation de médicaments inappropriés n'était pas associée à une augmentation du risque d'avoir un effet indésirable (OR=1,0, IC95% : 0,8-1,3). En fait, seulement 6% des patients consommant au moins un médicament inapproprié avaient eu un effet indésirable attribuable aux médicaments inappropriés. Les médicaments inappropriés le plus souvent en cause étaient : les

antidépresseurs anticholinergiques, les vasodilatateurs cérébraux, les benzodiazépines à longue demi-vie, et l'utilisation concomitante de psychotropes de la même classe thérapeutique.

Les médicaments inappropriés ne semblent donc pas être les principaux pourvoyeurs d'effets indésirables. Nos résultats confirment les études de CHANG et al. (2005) et de ONDER et al. (2005) et sont confortés par une étude récente dans deux services de médecine interne aux Etats-Unis (PAGE II et al., 2006). Les objectifs de cette étude étaient d'étudier la relation entre les effets indésirables survenus pendant l'hospitalisation et la consommation de médicaments inappropriés de la liste de BEERS 2003 et de rechercher si les médicaments inappropriés étaient significativement associés à la survenue d'effets indésirables, à une augmentation de la durée de séjour, à une mortalité intra-hospitalière ou à un changement du lieu de vie à la sortie de l'hôpital (ex : passage du domicile vers une maison de retraite). Pendant 18 mois (mars 2000-août 2001), 389 patients âgés de 75 ans et plus ont été suivis (68,9% de femmes, âge moyen : 79 ans). Des médicaments inappropriés ont été prescrits chez 27,5% d'entre eux et 31,9% ont eu un effet indésirable. Seulement, 9,2% (12) des effets indésirables étaient attribuables à un médicament inapproprié (2 anti-cholinergiques, 1 amitriptyline, 1 amiodarone, 1 chlorpropamide, 1 diazépam, 1 doxépine, 1 sulfate de fer, 1 fluoxétine, 1 digoxine > 0,125 mg/j, 1 méthyldopa et 1 oxybutinine). Il n'y avait aucune relation significative entre la consommation de médicaments inappropriés et la survenue d'un effet indésirable ou autres devenir péjoratifs. Ces résultats sont aussi à rapprocher de ceux retrouvés chez des patients ambulatoires (RASK et al. 2005). Il s'agissait d'effets indésirables rapportés par les patients et survenus dans les 6 mois avant l'interrogatoire par téléphone. Malgré les limites de ce type d'enquête, seulement 1,5% des effets indésirables rapportés étaient mis en lien avec la consommation de médicaments potentiellement inappropriés. Les effets le plus souvent rapportés étaient dus à des médicaments communément utilisés (médicaments cardiovasculaires, antalgiques, statines, inhibiteurs du recaptage de la sérotonine, anticoagulants et antiagrégants plaquettaires).

Dans la liste des médicaments inappropriés figurent effectivement des médicaments qui sont manifestement plus à risque chez les personnes âgées. Cependant, la majorité des médicaments de ces listes ne sont pas impliqués dans un effet indésirable. Il y a d'autres facteurs qui favorisent la survenue d'effet indésirable chez les personnes âgées. L'un d'eux est le nombre de médicaments prescrits, lui-même facteur de risque d'avoir des médicaments inappropriés. La lutte contre la iatrogénie médicamenteuse doit être orientée vers la polymédication, mais aussi vers le bon usage

des médicaments chez les personnes âgées. La simple application des listes de médicaments potentiellement inappropriés pour lutter contre le risque d'effets indésirables n'est certainement pas suffisante.

Article 3

Laroche ML, Charmes JP, Nouaille Y, Picard N, Merle L

Is inappropriate medication use a major cause of adverse drug reactions in the elderly?

British Journal of Clinical Pharmacology 2007; 63 : 177-186.

DISCUSSION GENERALE

La prescription médicamenteuse chez la personne âgée est difficile dans la pratique médicale quotidienne gériatrique car tout concourt à favoriser le risque iatrogène : modifications physiologiques, dégradation de la fonction rénale, comorbidités, modifications pharmacodynamiques et pharmacocinétiques, polymédication, interactions médicamenteuses, interactions médicament-pathologie,... Le choix du médicament le mieux adapté à une personne âgée est primordial pour obtenir le meilleur rapport bénéfice/risque d'une thérapeutique médicamenteuse à un moment donné. De cette approche est née la notion de médicament potentiellement inapproprié, définie par un médicament ayant un rapport bénéfice/risque défavorable ou une efficacité discutable alors qu'il existe des alternatives thérapeutiques plus sûres.

Les listes des médicaments potentiellement inappropriés qui ont été proposées dans la littérature avaient un objectif épidémiologique pour estimer la qualité de la prescription médicamenteuse dans une population de personnes âgées. Mais ces listes jusqu'alors publiées aux Etats-Unis et au Canada nécessitaient une adaptation avant d'être appliquées dans d'autres pays. Ce fut le cas en France avec une adaptation de la liste de BEERS 1997 qui a permis de mettre en évidence une très forte consommation de médicaments potentiellement inappropriés ainsi que quelques facteurs de risque de cette consommation (LECHEVALLIER et al, 2005).

Nous avons réalisé d'autres études épidémiologiques en parallèle à cette thèse. Une étude de pharmacovigilance systématique dans le service de Médecine Gériatrique du CHU de Limoges a été poursuivie entre 2002 et 2004 chez les personnes très âgées (≥ 90 ans). L'objectif était toujours d'établir un lien entre la consommation médicamenteuse et l'état de santé des patients à leur admission dans le service, mais en s'intéressant à une population plus fragile et en augmentation constante. Les données recueillies disponibles s'étalent sur une décennie (1994-2004). Une étude sur la tendance de la consommation des médicaments potentiellement inappropriés entre 1994 et 2004 chez des personnes de 90 ans et plus a pu être ainsi conduite à partir de la liste de BEERS 1997 adaptée à la pratique française. La prévalence de cette consommation est passée de 63,5% à 49,7% en 10 ans (p de tendance $< 0,0001$). Les médicaments inappropriés le plus souvent prescrits étaient les vasodilatateurs cérébraux (de 46,9% à 23,3%), les benzodiazépines à longue demi-vie (de

17,3% à 15,3%) et les médicaments aux propriétés anticholinergiques (de 10,3% à 9,7%). Parallèlement, le nombre de médicaments par patient augmentait de $5,8 \pm 2,9$ à $6,8 \pm 3,2$ ($p < 0,0005$) (PENAULT, 2007).

Une autre étude en collaboration avec le Centre Technique d'Appui et de Formation des centres d'examen de santé (CETAF) nous a permis d'étudier la prévalence de la consommation des médicaments potentiellement inappropriés entre 1995 et 2004 dans la région Lorraine en utilisant la liste de BEERS 1997 et son adaptation française par LECHEVALLIER. Les médicaments consommés ont été recueillis auprès d'une population de 30683 sujets de 65 ans et plus vivant à domicile et venus passer un examen périodique de santé dans les centres d'examen de santé de la région Lorraine entre 1995 et 2004. La prévalence de la consommation des médicaments inappropriés selon les critères de BEERS était passée de 12,9% à 9,9% entre 1995 et 2004, et selon les critères de LECHEVALLIER de 29,9% à 19,9%. Trois classes pharmacologiques représentent l'essentiel de la consommation des médicaments inappropriés : les vasodilatateurs cérébraux, les benzodiazépines à longue demi-vie et le dextropropoxyphène. Alors que la consommation des vasodilatateurs cérébraux diminuait fortement, celle du dextropropoxyphène augmentait (BONGUE et al., 2007).

Des études menées aux Etats-Unis et en Europe montrent au contraire une tendance de la consommation des médicaments inappropriés restée stable dans le temps (STUART et al., 2003 ; CATERINO et al., 2004 ; GOULDING, 2004 ; DE WILDE et al., 2007 ; VAN DER HOOFT et al., 2005). Les deux études françaises montrent en revanche une diminution de la consommation des médicaments potentiellement inappropriés. Ce phénomène peut être expliqué par une modification des habitudes de prescription, par un effet des recommandations (exemple des vasodilatateurs cérébraux, AFSSaPS, 1999), par la disparition de certains médicaments du marché (ex : médicaments contenant des barbituriques). L'étude en région Lorraine nous indique également que le choix de la liste est important et montre l'intérêt d'une liste française issue d'un consensus d'experts.

L'évolution du marché pharmaceutique en France et l'amélioration des connaissances sur les effets des médicaments chez les personnes âgées nécessitent une mise à jour de la liste de LECHEVALLIER en s'appuyant sur une vraie méthode de consensus. De plus, cette liste était peu applicable en pratique clinique en raison de l'absence d'alternatives thérapeutiques plus sûres.

Nous proposons une liste de médicaments potentiellement inappropriés adaptée à la pratique médicale française à partir d'un consensus d'experts. Il s'agit toujours d'une liste de critères

explicites, c'est-à-dire ne tenant pas compte de l'indication pour laquelle les médicaments ont été prescrits. Bien que l'emploi de critères explicites soit critiquable, il permet toutefois d'apporter des informations intéressantes sur la consommation de médicaments potentiellement pourvoyeurs d'effets indésirables dans une population de personnes âgées. A ce titre, la liste française est avant tout un outil épidémiologique de surveillance de la prescription des médicaments potentiellement inappropriés chez les personnes âgées en France. Elle répond également à la demande de la loi de Santé Publique du 9 août 2004 en étant considérée comme un indicateur de la consommation des médicaments potentiellement inappropriés chez les personnes âgées. Une étude est envisagée en collaboration avec le CETAF pour estimer une prévalence nationale de la consommation des médicaments potentiellement inappropriés en France à partir de la base inter-régime de l'Assurance Maladie.

Une diffusion de la liste en dehors de la recherche épidémiologique pourrait être envisagée. Cependant plusieurs mises en garde sur l'utilisation de cette liste doivent accompagner cette diffusion. En effet, quelques auteurs aux Etats-Unis ont été amenés à réagir devant la constatation d'une dérive de l'utilisation de la liste de BEERS comme un moyen de régulation des prescriptions médicamenteuses (CROWNOVER et UNWIN, 2005; SWAGERTY et BRICKLEY, 2005). Nous pouvons reprendre à notre compte leurs remarques :

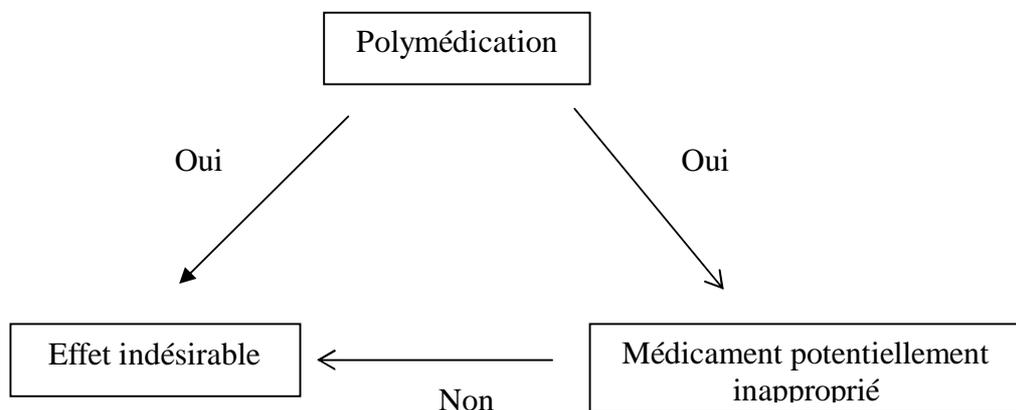
- même si les médicaments de la liste de BEERS peuvent être considérés comme inappropriés, ils ne sont pas pour autant contre-indiqués,
- le rapport bénéfice/risque de ces médicaments doit être estimé dans la situation clinique du patient,
- les critères de BEERS ne proposent pas d'alternatives thérapeutiques plus sûres,
- ces critères ont été construits sur la base d'une opinion d'experts et non pas sur une méthodologie basée sur les preuves,
- il s'agit d'un outil épidémiologique pour évaluer la fréquence d'une prescription suboptimale chez les personnes âgées.

A la différence de BEERS, nous proposons des alternatives médicamenteuses pour chacun des critères de cette liste française. Par conséquent cette liste pourrait être utilisée comme un référentiel de prescriptions chez les personnes âgées de 75 ans et plus. Mais les limites méthodologiques de son élaboration et son objectif d'outil épidémiologique s'appuyant sur des critères explicites font que l'emploi de cette liste doit être fait avec précaution. Notre but n'est pas que les critères de cette liste deviennent opposables aux médecins. La liste française pourrait être plutôt considérée comme un signal d'alerte pour les prescripteurs, les obligeant alors à évaluer l'intérêt du médicament qu'ils

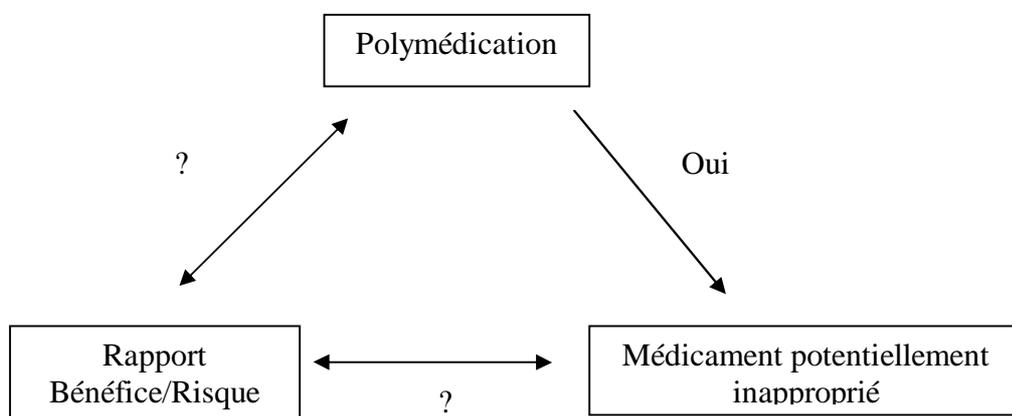
veulent prescrire en fonction d'une situation clinique donnée. En effet, **les médicaments de cette liste doivent être évités d'une manière générale et dans la mesure du possible chez les personnes de 75 ans et plus**. Cependant, la prescription d'un médicament de cette liste peut être justifiée dans une situation clinique particulière et bien évaluée. Utilisée comme un guide de prescription, la diffusion de la liste de médicaments inappropriés pourrait être alors envisagée. Des mesures d'impact de son utilisation sur la consommation des médicaments inappropriés devront alors être conduites. En ce sens, un travail a commencé dans l'unité de soins de longue durée du Département de Gériatrie au CHU de Limoges (Dr CHARMES). Un état des lieux de la prescription des médicaments potentiellement inappropriés dans ce secteur a d'abord été dressé. La liste est maintenant diffusée auprès des prescripteurs, puis une nouvelle mesure de la prescription médicamenteuse sera réalisée pour évaluer l'impact de la diffusion de la liste française sur les prescriptions des médicaments potentiellement inappropriés.

Compte tenu des limites de l'impact des listes de critères explicites sur les médicaments potentiellement inappropriés cités plus haut, cet outil était-il suffisant pour expliquer une bonne part des problèmes de prescription en gériatrie ?

Dans notre étude sur la relation entre la survenue d'un effet indésirable et la consommation de médicaments potentiellement inappropriés, seulement 6% des effets indésirables étaient imputables à un médicament inapproprié selon une démarche de pharmacovigilance. Finalement, c'est la façon de prescrire qui semble être plus en cause dans le risque de iatrogénie médicamenteuse, et notamment le nombre de médicaments prescrits.



Toutes les études montrent une relation positive entre la polymédication et la consommation de médicaments potentiellement inappropriés. Il existe également une relation positive entre le nombre de médicaments et le risque de survenue d'effets indésirables. En revanche, il ne semble pas y avoir de relation entre les médicaments potentiellement inappropriés et le risque de survenue d'effets indésirables. Cependant, nous sommes peut-être partis sur une fausse piste car si on reprend la définition donnée aux médicaments potentiellement inappropriés, il est fait mention du rapport bénéfice/risque discutable de ces médicaments. Notre schéma triangulaire concernant les médicaments inappropriés devient alors le suivant :



D'autres hypothèses de travail apparaissent, bien plus difficiles à évaluer. En effet, comment mesurer le rapport bénéfice/risque d'un médicament actuellement ? Cette estimation repose sur un avis d'expert(s). Il n'existe pas de mesure objective de ce rapport. Comment mesurer un bénéfice ? Parle-t-on d'un bénéfice individuel ou d'un impact de santé publique ? Quel risque doit-on prendre en compte ? Un risque individuel ou un risque populationnel ? Quelle gravité du risque ? Quelle fréquence du risque ? Et comment établir alors un rapport bénéfice/risque ? Ces questions sont essentielles et sont régulièrement débattues au sein des instances de l'AFSSaPS et de la HAS pour l'évaluation des médicaments mais reposent encore sur une évaluation subjective.

La lutte contre la iatrogénie médicamenteuse ne devrait-elle pas alors plutôt s'orienter vers la polymédication ? A travers l'étude de l'impact de l'hospitalisation en gériatrie sur la consommation des médicaments potentiellement inappropriés, nous avons constaté une diminution du nombre total de médicaments et de la prévalence d'utilisation des médicaments inappropriés.

Cette étude mérite d'être complétée par un suivi des patients après leur sortie du service pour voir si la diminution de la prescription des médicaments inappropriés et du nombre de médicaments se poursuit dans le temps. Pour cela, une cohorte prospective sera conduite en partenariat avec l'Assurance Maladie en se basant sur les données de remboursement des médicaments.

De plus, cette même étude semble indiquer aussi une différence de prise en charge entre la médecine générale et la médecine gériatrique. En effet, on peut penser que les objectifs thérapeutiques des gériatres sont différents de ceux des médecins traitants. Le gériatre essaye de hiérarchiser et prioriser la prise en charge de certaines pathologies, tandis que le médecin traitant va peut-être répondre plus facilement aux plaintes de son patient et ainsi prescrire plus. La relation médecin/malade est également totalement différente entre la ville et l'hôpital. A l'hôpital, le médecin garde une certaine « autorité », la prescription est moins « discutée » et l'observance théoriquement meilleure puisqu'elle passe par la délivrance des médicaments par les infirmières, l'accès aux examens complémentaires facilité, la surveillance du malade plus aisée ; le médicament peut être supprimé ou introduit plus rapidement. Gériatres et médecins traitants n'ont peut-être pas les mêmes notions des risques médicamenteux chez les personnes âgées. La formation des médecins à la spécificité du traitement médicamenteux chez la personne âgée doit être améliorée tant au niveau de la formation médicale initiale que post-universitaire. Cette formation devra s'orienter certes vers le problème des médicaments potentiellement inappropriés mais aussi vers tous les autres facteurs de risque de la prescription chez la personne âgée, et se compléter d'une sensibilisation des patients et de leur famille à ces problèmes.

On pourrait aussi s'intéresser à l'aspect économique qu'engendre l'utilisation des médicaments potentiellement inappropriés. Quelques études ont montré que la consommation de médicaments potentiellement inappropriés entraînait des dépenses de santé supplémentaires (JANO et APARUSU, 2007). En ce qui concerne les dépenses pharmaceutiques, la prescription de médicaments inappropriés peut engendrer des dépenses inutiles si l'on considère que ces médicaments peuvent ne pas être prescrits. Le remplacement des médicaments inappropriés par les alternatives thérapeutiques plus sûres proposées peut soit engendrer des dépenses supplémentaires si les alternatives sont plus coûteuses, soit des économies si les alternatives sont moins coûteuses. Il est difficile de savoir *a priori* dans quel sens on s'orienterait ici. De plus, on peut penser que pour réduire la polymédication il suffirait de commencer par ne plus prescrire de médicaments inappropriés. Mais ne risque-t-on pas alors de sous-traiter les patients ? D'un autre côté, si on remplace le médicament inapproprié par son alternative médicamenteuse, rien ne change alors sur le

nombre de médicaments prescrits. Le problème de la polymédication est un autre sujet tout aussi complexe que la prescription médicamenteuse de qualité chez les personnes âgées. Ici aussi, on ne peut pas se contenter d'une définition explicite car le nombre de médicaments à prescrire dépend de l'état de santé du patient.

Enfin, nous voudrions terminer cette discussion par une réflexion sur le terme « inapproprié ». En effet, au cours de notre travail, nous nous sommes aperçus que le terme « potentially inappropriate medication » traduit par « médicament potentiellement inapproprié » était assimilé par les prescripteurs à « médicament contre-indiqué ». Or ce n'est pas le sens qui est donné aux médicaments qualifiés d'inappropriés par BEERS et nous-mêmes. Analysons alors le sens des termes « inappropriate » en anglais et « inapproprié » en français.

Le Oxford English Dictionary donne 3 sens à l'adjectif « inappropriate » :

- 1) not suitable for a particular purpose or in a particular situation (inappropriate shoes for a walk on the beach)
- 2) incorrect, wrong, improper (inappropriate behaviour, language...)
- 3) incompatible, unfitting, out of keeping, incongruous

Le terme « inappropriate » compte jusqu'à 35 synonymes en anglais (Roget's New Millennium Thesaurus). Dans le Collins English/French Dictionary, l'adjectif « inappropriate » est synonyme de « unsuitable » quand on parle d'une chose ou d'un produit et est alors traduit par « qui n'est pas adapté ». Le terme « unsuitable » est défini dans le Oxford English Dictionary par « not right or appropriate for a particular person, purpose or occasion ». Dans le Century Dictionary (dictionnaire américain, 1881), « inappropriate » est défini par « not appropriate or pertinent, not proper, unsuitable, for example: It may be aggravated by inappropriate remedies. ». Ainsi dans un contexte médicamenteux, le terme traduisant le mieux la pensée d'un risque iatrogène des médicaments chez les personnes âgées serait l'adjectif « unsuitable » = qui n'est pas adapté.

Quand on étudie le mot « inapproprié » en français, cet adjectif est très récent dans les dictionnaires français (courant des années 90), contrairement à ce qu'on observe dans les pays anglo-saxons. En revanche, l'antonyme « approprié » est beaucoup plus ancien comme nous l'enseigne le Dictionnaire historique de la langue française d'Alain Rey. Le verbe « approprier » vient du bas latin *appropriare*, composé parasyntétique de *propius* (propre). Le verbe approprier apparaît comme transitif au sens « d'attribuer (quelque chose) à quelqu'un en propre » (1209). En 1283, approprier quelque chose à quelqu'un s'est employé, notamment en droit, pour « adapter à

l'usage de quelqu'un ». De là, l'emploi moderne du participe passé *approprié, ée* comme adjectif « adapté à un usage », puis « bien adapté ». En 1583, approprier signifie « rendre propre à une fin ». De nos jours, le Dictionnaire Larousse définit le verbe approprier par « adapter, rendre propre à une destination, exemple : approprier les remèdes à la constitution des malades. ». En français, l'adjectif inapproprié est synonyme d'« inadapté », « inadéquat ».

En français comme en anglais, il semble y avoir un sens commun au terme « inapproprié » au travers de celui d'« inadapté », surtout dans le domaine de la prescription médicamenteuse. Le terme « inappropriate » peut donc être traduit en français par « inadapté ». Ce dernier terme, indiquant l'acte consistant à ne pas inventer la réaction appropriée à une situation nouvelle (MORFAUX LM, 1980), aurait une connotation moins péjorative que celui d'« inapproprié » et indiquerait l'action de ne pas avoir fait au mieux. Nous pourrions alors parler de « médicaments potentiellement inadaptés » chez les personnes âgées.

CONCLUSION

La prévention de la iatrogénie médicamenteuse est un problème complexe qui ne peut pas être traité sous le seul aspect des médicaments potentiellement inappropriés. De nombreux facteurs interviennent dans le risque de survenue d'un événement indésirable chez la personne âgée. La prise en charge de la personne âgée doit être globale, tenant compte des caractéristiques physiologiques, de la fragilité, des pathologies, du contexte socio-environnemental. La prise de conscience de la spécificité de la prescription chez la personne âgée doit ainsi passer par des formations répétées auprès des médecins prescripteurs, mais également par une sensibilisation des patients âgés et de leur entourage.

La compréhension de la iatrogénie médicamenteuse par des critères explicites a montré ses limites. Une liste de médicaments potentiellement inappropriés n'est pas un outil suffisant pour comprendre toute la problématique des effets indésirables chez les personnes âgées. Ce serait également une grave erreur de ne se reposer que sur ce seul outil pour lutter contre la iatrogénie. On risquerait une sous-médicalisation ou de potentielles erreurs de traitement. Aussi, dans la recherche épidémiologique comme dans l'aide à la prise en charge des patients âgés, il est nécessaire de combiner les approches objectives et subjectives pour mieux comprendre et réduire le risque iatrogène médicamenteux.

BIBLIOGRAPHIE

ALEXANDER N, GOODWIN JS, CURRIE C. Comparison of admission and discharge medications in two geriatric populations. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33: 827-32.

APARASU RR, FLIGINGER SE. Inappropriate medication prescribing for the elderly by office-based physicians. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 823-9.

APARASU RR, MORT JR. Inappropriate prescribing for the elderly: Beers criteria-based review. *Annals Pharmacother* 2000; 34: 338-46.

APARASU RR, MORT JR. Prevalence, correlates, and associated outcomes of potentially inappropriate psychotropic use in the community-dwelling elderly. *Am J Geriatr Pharmacother* 2004; 2: 102-11.

APARASU RR, SITZMAN SJ. Inappropriate prescribing for the elderly outpatients. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56: 433-9.

AY P, AKICI A, HARMANC H. Drug utilization and potentially inappropriate drug use in elderly residents of a community in Istanbul, Turkey. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2005; 43: 195-202.

AZOULAY L, ZARGARZADEH A, SALAHSHOURI Z, ORAICHI D, BERARD A. Inappropriate medication prescribing in community-dwelling elderly people living in Iran. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 913-9.

BARNETT MJ, PERRY PJ, LANGSTAFF JD, KABOLI PJ. Comparison of rates of potentially inappropriate medication use according to the Zhan criteria for VA versus private sector medicare HMOs. *J Manag Care Pharm* 2006; 12: 362-70.

BARRY PJ, O'KEEFE N, O'CONNOR KA, O'MAHONY D. Inappropriate prescribing in the elderly: a comparison of the Beers criteria and the improved prescribing in the elderly tool (IPET) in acutely ill elderly hospitalized patients. *J Clin Pharm Ther* 2006; 31: 617-26.

BAUER C, TESSIER S. *Observance thérapeutique chez les personnes âgées : synthèse documentaire*. Colloque du 12-13 novembre 2001, CRESIF, 35 p. [en ligne, consulté le 8/6/2007, <http://www.cresif.org/pdf/syntheseobservance.pdf>]

BAYADA JM, PRAS P, BERTRAND F, SANANES G, BABEAU P. Observance médicamenteuse : enquête réalisée auprès de 170 patients de plus de 65 ans et analyse de la littérature. *Rev Geriatr* 1985 ; 10 : 459-324 .

BEERS MH, DANG J, HASEGAWA J, TAMAI IY. Influence of hospitalization on drug therapy in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1989; 37: 679-83.

BEERS MH, OUSLANDER JG, ROLLINGHER I, REUBEN DB, BROOKS J, BECK JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1825-32.

BEERS MH, OUSLANDER JG, FINGOLD SF, MORGENSTERN H, REUBEN DB, ROGERS W, ZEFFREN MJ, BECK JC. Inappropriate medication prescribing in skilled-nursing facilities. *Ann Intern Med* 1992; 117: 684-9.

BEERS MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1531-6.

BEGAUD B, MARTIN K, FOURRIER A, HARAMBURU F. Does age increase the risk of adverse drug reactions? *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54: 550-1.

BONGUE B, NAUDIN F, LAROCHE ML, GALTEAU MM, GUEGUEN R, COLVEZ A, CONVERS JP. Trends in prevalence of potentially inappropriate medication use in the East of France: comparison of two explicit criteria. 2^{ièmes} Congrès de Physiologie, de Pharmacologie et de Thérapeutique, 28^{ièmes} Journées de Pharmacovigilance, 11-13 avril 2007, Toulouse.

CANNON KT, CHOI MM, ZUNIGA MA. Potentially inappropriate medication use in elderly patients receiving home health care: a retrospective data analysis. *Am J Geriatr Pharmacother* 2006; 4: 134-43.

CARBONIN P, PAHOR M, BERNABEI R, SGADARI A. Is age an independent risk factor of ADRs in hospitalized medical patients? *J Am Geriatr Soc* 1991; 39: 1093-9.

CATERINO JM, EMOND JA, CAMARGO CA. Inappropriate medication administration to the acutely ill elderly: a nationwide emergency department study, 1992-2000. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 1847-55.

CHANG CM, LIU PY, YANG YH, YANG YC, WU CF, LU FH. Potentially inappropriate drug prescribing among first-visit elderly outpatients in Taiwan. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 848-55.

CHANG CM, LIU PY, YANG YH, YANG YC, WU CF, LU FH. Use of the Beers' criteria to predict adverse drug reactions among first-visit elderly outpatients. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 831-8.

CHIN MH, WANG LC, JIN L, MULLIKEN R, WALTER J, HAYLEY DC, KARRISON TG, NERNEY MP, MILLER A, FRIEDMANN PD. Appropriateness of medication selection for older persons in an urban academic emergency department. *Acad Emerg Med* 1999; 6: 1232-42.

CLASSEN S, MKANTA W, WALSH K, et al. The relationship of classes of commonly prescribed medications to functional status and quality of life. *Phys Occup Ther Geriatr* 2005; 24: 25-43.

Cour des comptes. Rapport annuel au parlement sur la sécurité sociale. Septembre 2003. [en ligne] <http://www.comptes.fr/Cour-des-comptes/publications/rapports/secu2003/introduction.htm> (consulté le 7 juin 2007)

CROWNOVER BK, UNWIN BK. Implementation of the Beers criteria: sticks and stones – or throw me a bone. *J Manag Care Pharm* 2005; 11: 516-20.

CURTIS LH, ØSTBYE T, SENDERSKY V, HUTCHISON S, DANS PE, WRIGHT A, WOOSLEY RL, SCHULMAN KA. Inappropriate prescribing for elderly Americans in a large outpatient population. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1621-5.

DE OLIVEIRA MARTINS S, SOARES MA, FOPPE VAN MIL JW, CABRITA J. Inappropriate drug use by Portuguese elderly outpatients--effect of the Beers criteria update. *Pharm World Sci* 2006; 28: 296-301.

DE WAZIÈRES B, CAROL C, VERNAZ J, LEOESERT B, LE PAPE A, JEANDEL C, FOURLADE J Analyse de la prescription médicamenteuse chez les plus de 65 ans en Languedoc-Roussillon. *Rev Med Interne* 2002; 23: 745-50.

DE WILDE S, CAREY IM, HARRIS T, RICHARDS N, VICTOR C, HILTON SR, COOK DG. Trends in potentially inappropriate prescribing amongst older UK primary care patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16: 658-67.

DGS/GTND. Consommation médicamenteuse chez le sujet âgé. 2003. [en ligne] http://www.personnes-agees.gouv.fr/dossiers/losp/conso_medic.pdf (consulté le 7 juin 2007)

DHALL J, LARRAT EP, LAPANE KL. Use of potentially inappropriate drugs in nursing homes. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 88-96.

DHALLA IA, ANDERSON GM, MAMDANI MM, BRONSKILL SE, SYKORA K, ROCHON PA. Inappropriate prescribing before and after nursing home admission. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 995-1000.

DOUCET J, CHASSAGNE P, TRIVALLE, C LANDRIN I, PAUTY MD, KADRI N, MENARD JF. Drug-drug interactions related to hospital admissions in older adults: a prospective study of 1000 patients. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44: 944-8.

EDWARDS RF, HARRISON TM, DAVIS SM Potentially inappropriate prescribing for geriatric inpatients: an acute care of the elderly unit compared to a general medicine service. *Consult Pharm* 2003; 18: 37-42, 47-9.

EGGER SS, BACHMANN A, HUBMANN N, SCHLIENGER RG, KRAHENBUHL S. Prevalence of potentially inappropriate medication use in elderly patients: comparison between general medical and geriatric wards. *Drugs Aging* 2006; 23: 823-37.

EMERIAU JP, FOURRIER A, DARTIGUES JF, BEGAUD B. Prescription médicamenteuse chez les personnes âgées. *Bull Acad Natl Med* 1998 ; 182 : 1419-29.

ESPINO DV, BAZALDUA OV, PALMER RF, MOUTON CP, PARCHMAN ML, MILES TP, MARKIDES K. Suboptimal medication use and mortality in an older community based cohort : results from the Hispanic EPESE Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61: 170-5.

FANELLO S, DUTARTRE N, JOUSSET N, DELBOS V, GIRAULT C. Les personnes âgées et leurs médicaments : niveaux de connaissance et influence du séjour hospitalier. *Rev Geriatr* 2000 ; 25 : 161-167.

FIALOVA D, TOPINKOVA E, GAMBASSI G, FINNE-SOVERI H, JONSSON PV, CARPENTER I, SCHROLL M, ONDER G, SORBYE LW, WAGNER C, REISSIGOVA J, BERNABEI R; AdHOC Project Research Group. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAMA* 2005; 293: 1348-58.

FICK DM, WALLER JL, MACLEAN JR, VANDEN HEUVEL R, TADLOCK JG, GOTTLIEB M, CANGIALOSE CB. Potentially inappropriate medication use in a Medicare managed care population: association with higher costs and utilization. *J Managed Care Pharm* 2001; 7: 407-13.

FICK DM, COOPER JW, WADE WE, WALLER JL, MACLEAN JR, BEERS MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2716-24.

FILLENBAUM GG, HANLON JT, LANDERMAN LR, ARTZ MB, O'CONNOR H, DOWD B, GROSS CR, BOULT C, GARRARD J, SCHMADER KE. Impact of inappropriate drug use on health services utilization among representative older community-dwelling residents. *Am J Geriatr Pharmacother* 2004; 2: 92-101.

FOURRIER A, DEQUAE L, CHASLERIE A, BARBERGER-GATEAU P, BEGAUD B, DARTIGUES JF. Sociodemographic characteristics and polypharmacy in elderly people: data from the PAQUID study. *Post Marketing Surveillance* 1993; 7: 291-8.

FRANIC DM, JIANG JZ. Potentially inappropriate drug use and health-related quality of life in the elderly. *Pharmacotherapy* 2006; 26: 768-78.

FU AZ, LIU GG, CHRISTENSEN DB. Inappropriate medication use and health outcomes in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 1934-9.

GOLDEN AG, PRESTON RA, BARNETT SD, LLORENTE M, HAMDAN K, SILVERMAN MA. Inappropriate medication prescribing in homebound older adults. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 948-53.

GONTHIER R, CATHEBRAS P, DELHOMME M, et al. Iatrogénèse médicamenteuse à l'origine d'une hospitalisation après 70 ans [abstract]. *Rev Med Interne* 1994; 15: Suppl. 3: 343S.

GONTHIER R, CATHEBRAS P. Polypathologie du sujet âgé et réponses thérapeutiques : les pièges à éviter. *Presse Med* 1999; 28: 1780-8.

GOSNEY M, TALLIS R. Prescription of contraindicated and interacting drugs in elderly patients admitted to hospital. *Lancet* 1984; 2: 564-7.

GOULDING MR. Inappropriate medication prescribing for elderly ambulatory care patients. *Arch Intern Med* 2004; 164: 305-12.

GRAY SH, SAGER M, LESTICO MR, JALALUDDIN M. Adverse drug events in hospitalized elderly. *J Gerontol Med Sci* 1998; 53A: M59-M63.

GRAY SL, HEDRICK SC, RHINARD EE, SALES AE, SULLIVAN JH, TORNATORE JB, CURTIS MP. Potentially inappropriate medication use in community residential care facilities. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 988-93.

GRYMONPRE RE, MITENKO PA, SITAR DS, AOKI FY, MONTGOMERY PR. Drug-associated hospital admissions in older medical patients. *J Am Geriatr Soc* 1988; 36: 1092-98.

GUPTA S, RAPPAPORT HM, BENNETT LT. Inappropriate drug prescribing and related outcomes for elderly Medicaid beneficiaries residing in nursing homes. *Clin Ther* 1996; 18: 183-96.

GURWITZ JH, AVORN J. The ambiguous relation between aging and adverse drug reactions. *Ann Intern Med* 1991; 114: 956-66.

HANLON JT, FILLENBAUM GG, SCHMADER KE, KUCHIBHATLA M, HORNER RD. Inappropriate drug use among community-dwelling elderly. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 575-82.

HANLON JT, SCHMADER KE, RUBY CM, WEINBERGER M. Suboptimal prescribing in older inpatients and outpatients. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 200-9.

HANLON JT, FILLENBAUM GG, KUCHIBHATLA M, ARTZ MB, BOULT C, GROSS CR, GARRARD J, SCHMADER KE. Impact of inappropriate drug use on mortality and functional status in representative community dwelling elders. *Med Care* 2002; 40: 166-76.

HOWARD M, DOLOVICH L, KACZOROWSKI J, SELLORS C, SELLORS J. Prescribing of potentially inappropriate medications to elderly people. *Fam Pract* 2004; 21: 244-7.

INSEE. www.recensement.insee.fr (consulté le 28 juin 2007)

JANO E, APARUSU RR. Healthcare outcomes associated with Beers' criteria: a systematic review. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 438-48.

JEANDEL C, GRAILLE M, FERRY JC. La prescription médicamenteuse chez la personne âgée : à propos d'une enquête dans la région Nord-Est. *Rev Geriatr* 1996; 21: 483-8.

KLARIN I, WINO A, FASTBOM J. The association of inappropriate drug use with hospitalisation and mortality: a population-based study of the very old. *Drug Aging* 2005; 22: 69-82.

KRUSE W, RAMPMAIER J, FRAUENRATH-VOLKERS C, VOLKERT D, WANKMULLE I, MICOL W, OSTER P, SCHLIERF G. Drug-prescribing patterns in old age. A study of the impact of hospitalization on drug prescriptions and follow-up survey in patients 75 years and older. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 41: 441-7.

LAMY PP. Adverse drug effects. *Clin Geriatr Med* 1990; 6: 293-307.

LANE CJ, BRONSKILL SE, SYKORA K, DHALLA IA, ANDERSON GM, MAMDANI MM, GILL SS, GURWITZ JH, ROCHON PA. Potentially inappropriate prescribing in Ontario community-dwelling older adults and nursing home residents. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 861-6.

LAU DT, KASPER JD, POTTER DE, LYLES A. Potentially inappropriate medication prescriptions among elderly nursing home residents: their scope and associated resident and facility characteristics. *Health Serv Res* 2004; 39: 1257-76.

LAU DT, KASPER JD, POTTER DE, LYLES A, BENNETT RG. Hospitalization and death associated with potentially inappropriate medication prescriptions among elderly nursing home residents. *Arch Intern Med* 2005; 165: 68-74.

LAURIER C, MORIDE Y, KENNEDY WA. Health survey data on potentially inappropriate geriatric drug use. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 404-9.

LECHEVALLIER-MICHEL N, GAUTIER-BERTRAND M, ALPEROVITCH A, BERR C, BELMIN J, LEGRAIN S, SAINT-JEAN O, TAVERNIER B, DARTIGUES JF, FOURRIER-REGLAT A, the 3C Studygroup. Frequency and risk factors of potentially inappropriate medication use in a community-dwelling elderly population: results from the 3C Study. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 60: 813-9.

LINDLEY CM, TULLY MP, PARAMSOTHY V, TALLIS RC. Inappropriate medication is a major cause of adverse drug reactions in elderly patients. *Age Ageing* 1992 ; 21 : 294-300.

LINJAKUMPU T, HARTIKAINEN S, KLAUKKA T, VEIJOLA J, KIVELA SL, ISOAHO R. Use of medications and polypharmacy are increasing among the elderly. *J Clin Epidemiol* 2002; 55: 809-17.

MAIO V, YUEN EJ, NOVIELLI K, SMITH KD, LOUIS DZ. Potentially inappropriate medication prescribing for elderly outpatients in Emilia Romagna, Italy: a population-based cohort study. *Drugs Aging* 2006; 23: 915-24.

MAMUN K, LIEN CT, GOH-TAN CY, ANG WS. Polypharmacy and inappropriate medication use in Singapore nursing homes. *Ann Acad Med Singapore* 2004; 33: 49-52.

MARSHALL T. Coronary heart disease prevention: insights fro modelling incremental cost effectiveness. *BMJ* 2003; 327: 1264-7.

McLEOD P, HUANG AR, TAMBLYN RM, GAYTON DC. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *Can Med Assoc J* 1997; 156: 385-91.

MEREDITH S, FELDMAN PH, FREY D, HALL K, ARNOLD K, BROWN NJ, RAY WA. Possible medication errors in home healthcare patients. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 719-24.

MICHEL P, QUENON JL, DJIHOLD A et al. Les événements indésirables graves liés aux soins observés dans les établissements de santé. Premiers résultats d'une enquête nationale. *Etudes et Résultats* 2005; 398: 1-15. (<http://www.sante.gouv.fr/drees/etude-resultat/er398/er398.pdf>)

Ministère de la Santé. Loi n°2004-806 du 09 août 2004 relative à la politique de santé publique. J.O. n° 185 du 11 août 2004.

MONTAMAT SC, CUSACK B. Overcoming problems with polypharmacy and drug misuse in the elderly. *Clin Geriatr Med* 1992; 8: 143-58.

MOORE AR, O'KEEFFE ST. Drug-induced cognitive impairment in the elderly. *Drugs Aging* 1999; 15: 15-28.

MOORE N, IMBS JL. Effets indésirables des médicaments chez la personne âgée : une analyse de la banque nationale de cas en pharmacovigilance. *Rev Prat* 1996; 46: 396-9.

MORAL GALIVAN E, MORALES SUAREZ-VARELA T, HOYOS ESTEBAN JA, PEREZ SUAREZ AM. Inappropriate multiple medication and prescribing of drugs in immobile elderly patients living in the community. *Aten Primaria* 2006; 58: 476-80.

MORFAUX LM. *Vocabulaire de la philosophie et des sciences humaines*. Paris : Armand Colin, 1991, 400 p.

NIWATA S, YAMADA Y, IKEGAMI N. Prevalence of inappropriate medication using Beers criteria in Japanese long-term care facilities. *BMC Geriatr* 2006; 11: 6:1.

ONDER G, LANDI F, CESARI M, GAMBASSI G, CARBONIN P, BERNABEI R; Investigators of the GIFA study. Inappropriate medication use among hospitalized older adults in Italy: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59: 157-62.

ONDER G, LANDI F, LIPEROTI R, FIALOVA D, GAMBASSI G, BERNABEI R. Impact of inappropriate drug use among hospitalized older adults. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 453-9.

PAGE II RL, RUSCIN JM. The risk of adverse drug events and hospital-related morbidity and mortality among older adults with potentially inappropriate medication use. *Am J Geriatr Pharmacother* 2006; 4: 297-305.

PAILLE F. La surconsommation médicamenteuse des personnes âgées. *Thérapie* 2004; 59: 215-22.

PAPAIOANNOU A, BEDARD M, CAMPBELL G, DUBOIS S, FERKO N, HECKMAN G, FLETT N. Development and use of a computer program to detect potentially inappropriate prescribing in older adults residing in Canadian long-term care facilities. *BMC Geriatr* 2002; 2: 5.

PASARELLI MC, JACOB-FILHO W, FIGUERAS A. Adverse drug reactions in an elderly hospitalized population: inappropriate prescription is a leading cause. *Drugs Aging* 2005; 22: 767-77.

PENAULT T. *Tendance et cofacteurs de la consommation de médicaments potentiellement inappropriés chez les personnes âgées de 90 ans et plus entre 1994 et 2004*. Mémoire de Master Professionnel Pharmaco-épidémiologie et Pharmacovigilance, 2007, 66 p.

PERRI M, MENON AM, DESHPANDE AD, SHINDE SB, JIANG R, COOPER JW, COOK CL, GRIFFIN SC, LORYS RA. Adverse outcomes associated with inappropriate drug use in nursing homes. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 405-11.

PIECORO LT, BROWNING SR, PRINCE TS, RANZ TT, SCUTCHFIELD FD. A database analysis of potentially inappropriate drug use in an elderly medicaid population. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 221-8.

PITKALA KH, STRANDBERG TE, TILVIS RS. Inappropriate drug prescribing in home-dwelling, elderly patients: a population-based survey. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1707-12.

POUYANNE P, HARAMBURU F, IMBS JL, BEGAUD B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. French Pharmacovigilance Centres. *Br Med J* 2000; 320: 1036.

PUGH MJ, FINCKE BG, BIERMAN AS, CHANG BH, ROSEN AK, CUNNINGHAM FE, AMUAN ME, BURK ML, BERLOWITZ DR. Potentially inappropriate prescribing in elderly veterans: are we using the wrong drug, wrong dose, or wrong duration? *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 1282-9.

PUGH MJ, HANLON JT, ZEBER JE, BIERMAN A, CORNELL J, BERLOWITZ DR. Assessing potentially inappropriate prescribing in the elderly Veterans Affairs population using the HEDIS 2006 quality measure. *J Manag Care Pharm* 2006; 12: 537-45.

RAIVIO MM, LAURILA JV, STRANDBERG TE, TILVIS RS, PITKALA KH. use of inappropriate medication and their prognostic significance among in-hospital and nursing home patient with and without dementia in Finland. *Drugs Aging* 2006; 23: 333-43.

RAJI MA, OSTIR GV, MARKIDES KS, ESPINO DV, GOODWIN JS. Potentially inappropriate medication use by elderly Mexican Americans. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 1197-202.

RAJSKA-NEUMANN A, WIECZOROWSKA-TOBIS K. Polypharmacy and potential inappropriateness of pharmacological treatment among community-dwelling elderly patients. *Arch Gerontol Geriatr* 2007; 44 Suppl 1: 303-9.

RANCOURT C, MOISAN J, BAILLARGEON L, VERREAULT R, LAURIN D, GREGOIRE JP. Potentially inappropriate prescriptions for older patients in long-term care. *BMC Geriatr* 2004; 4: 9.

RASK KJ, WELLS KJ, TEITEL GS, HAWLEY JN, RICHARDS C, GAZMARARIAN JA. Can an algorithm for appropriate prescribing predict adverse drug events? *Am J Manag Care* 2005; 11: 145-51.

RIGLER SK, PERERA S, JACHNA C, SHIREMAN TI, ENG M. Comparison of the association between disease burden and inappropriate medication use across three cohorts of older adults. *Am J Geriatr Pharmacother* 2004; 2: 239-47.

ROCHON PA, LANE CJ, BRONSKILL SE, SYKORA K, ANDERSON GM, MAMDANI MM, GURWITZ JH, DHALLA IA. Potentially inappropriate prescribing in Canada relative to the US. *Drugs Aging* 2004; 21: 939-47.

RUBENSTEIN LZ, WIELAND D, ENGLISH P, JOSEPHSON K, SAYRE JA, ABRASS IB. The Sepulveda VA Geriatric Evaluation Unit: data on 4-year outcomes and predictors of improved patients outcomes. *J Am Geriatr Soc* 1984; 32: 503-12.

SAAB YB, HACHEM A, SINNO S, EL-MOALEM H. Inappropriate medication use in elderly Lebanese outpatients: prevalence and risk factors. *Drugs Aging* 2006; 23: 743-52.

SALLES-MONTAUDON N, FOURRIER A, DARTIGUES, DARTIGUES JF, RAINFRAY M, EMERIAU JP. Evolution des traitements médicamenteux des personnes âgées vivant à domicile. *Rev Med Interne* 2000; 21:664-71.

SALTVED I, SPIGSET O, RUTHS S, FAYERS P, KAASA S, SLETVOLD O. Patterns of drug prescription in a geriatric evaluation and management unit as compared with the general medical wards: a randomised study. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 921-8.

SHELTON PS, FRITSCH MA, SCOTT MA. Assessing medication appropriateness in the elderly: A review of available measures. *Drugs Aging* 2000;16:437-450.

SHEPHERD J, BLAUW GJ, MURPHY MB et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360:1623-30.

SLOANE PD, ZIMMERMAN S, BROWN LC, IVES TJ, WALSH JF. Inappropriate medication prescribing in residential care/assisted living facilities. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 1001-11.

SPORE DL, MOR V, LARRAT P, HAWES C, HIRIS J. Inappropriate drug prescriptions for elderly residents of board and care facilities. *Am J Public Health* 1997; 87: 404-9.

STEINMAN MA, LANDEFELD CS, ROSENTHAL GE, BERTHENTHAL D, SEN S, KABOLI PJ. Polypharmacy and prescribing quality in older people. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 1516-23.

STRAAND J, ROKSTAD KS. Elderly patients in general practice: diagnoses, drugs and inappropriate prescriptions. A report from the More & Romsdal Prescription Study. *Fam Pract* 1999; 16: 380-8.

STUART B, KAMAL-BAHL S, BRIESACHER B, LEE E, DOSHI J, ZUCKERMAN IH, VEROVSKY I, BEERS MH, ERWIN G, FRIEDLEY N. Trends in the prescription of inappropriate drugs for the elderly between 1995 and 1999. *Am J Geriatr Pharmacother* 2003; 1: 61-74.

STUCK AE, BEERS MH, STEINER A, ARONOW HU, RUBENSTEIN LZ, BECK JC. Inappropriate medication use in community-residing older persons. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2195-200.

SWAGERTY D, BRICKLEY R. American Medical Directors Association and American Society of Consultant Pharmacists joint position statement on the Beers list of potentially inappropriate medications in older adults. *J Am Med Dir Assoc* 2005; 6:80-6.

VAN DER HOOFT CS, JONG GW, DIELEMAN JP, VERHAMME KM, VAN DER CAMMEN TJ, STRICKER BH, STURKENBOOM MC. Inappropriate drug prescribing in older adults: the updated 2002 Beers criteria-a population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60: 137-44.

VISWANATHAN H, BHARMAL M, THOMAS J 3rd. Prevalence and correlates of potentially inappropriate prescribing among ambulatory older patients in the year 2001: comparison of three explicit criteria. *Clin Ther* 2005; 27: 88-99.

VLAHOVIC-PALCEVSKI V, BERGMAN U. Quality of prescribing for the elderly in Croatia – computerized pharmacy data can be used to screen for potentially inappropriate prescribing. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60: 217-20.

WALD NJ, LAW MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326: 1419.

WALKER J, WYNNE H. Review: the frequency and severity of adverse drug reactions in elderly people. *Age Ageing* 1994; 23: 255-9.

WAWRUCH M, ZIKAVSKA M, WSOLOVA L, JEZOVA D, FIALOVA D, KUNZO M, KUZELOVA M, LASSANOVA M, KRUTY P, KRISKA M. Perception of potentially inappropriate medication in elderly patients by Slovak physicians. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15: 829-34.

WILLCOX SM, HIMMELSTEIN DU, WOOLHANDLER S. Inappropriate drug prescribing for the community-dwelling elderly. *JAMA* 1994; 272: 292-6.

WINOGRAD CH, GERETY MB, CHUNG M, GOLDSTEIN MK, DOMINGUEZ F. Screening for frailty: criteria and predictors of outcomes. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39: 778-84.

WOODHOUSE KW, WYNNE H, BAILLIE S, JAMES OF, RAWLINS MD. Who are the frail elderly? *Q J Med* 1988; 68: 505-6.

ZHAN C, SANGI J, BIERMAN AS, MILLER MR, FRIEDMAN B, WICKIZER SW, MEYER GS. Potentially inappropriate medication use in the community-dwelling elderly: findings from the 1996 Medical Expenditure panel Survey. *JAMA* 2001; 286: 2823-9.

ZUCKERMAN IH, HERNANDEZ JJ, GRUBER-BALDINI AL, HEBEL JR, STUART B, ZIMMERMAN S, MAGAZINER J. Potentially inappropriate prescribing before and after nursing home admission among patients with and without dementia. *Am J Geriatr Pharmacother* 2005; 3: 246-54.

ZUCKERMAN IH, LANGENBERG P, BAUMGARTEN M, ORWIG D, BYMS PJ, SIMONI-WASTILA L, MAGAZINER J. Inappropriate drug use and risk of transition to nursing homes among community-dwelling older adults. *Med Care* 2006; 44: 722-30.

ANNEXES

Annexe 1 : Liste de médicaments potentiellement inappropriés chez des personnes de 65 ans et plus, BEERS 1991

Table 3.—Criteria for Inappropriate Use*	
Drug Name or Class	Statement
<i>Sedative-hypnotics</i>	
Long-acting benzodiazepines: chlordiazepoxide, diazepam, flurazepam	All use should be avoided; use short-acting benzodiazepines if needed
Meprobamate	All use should be avoided, except in those already addicted
Oxazepam	Any single dose >30 mg should be avoided
Short-acting benzodiazepines: oxazepam, triazolam, alprazolam	Nightly use for >4 wk should be avoided
Short-duration barbiturates: pentobarbital, secobarbital	All use should be avoided, except in those already addicted; safer sedative-hypnotics are available
Triazolam	Any single dose >0.25 mg should be avoided
<i>Antidepressants</i>	
Amitriptyline	All use should be avoided; use less anticholinergic antidepressant if needed
Combination antidepressants-antipsychotics, eg, amitriptyline-perphenazine (Triavil)	All use should be avoided; if needed, prescribe individual components at proper geriatric doses; avoid amitriptyline
<i>Antipsychotics</i>	
Haloperidol	Doses >3 mg/d should be avoided; patients with known psychotic disorders may require higher doses
Thioridazine	Doses >30 mg/d should be avoided; patients with known psychotic disorders may require higher doses
<i>Antihypertensives</i>	
Hydrochlorothiazide	Doses >50 mg/d should be avoided
Methyldopa	All use should be avoided; safer antihypertensives are available
Propranolol	All use should be avoided, except if used to control violent behaviors; other β -blockers offer less CNS penetration or more β selectivity
Reserpine	All use should be avoided; safer antihypertensives are available
<i>NSAIDs</i>	
Indomethacin	All use should be avoided; other NSAIDs cause less CNS toxic reaction
Phenylbutazone	All use should be avoided; other NSAIDs are less toxic

Table 3.—Criteria for Inappropriate Use* (cont)	
Drug Name or Class	Statement
<i>Oral hypoglycemics</i>	
Chlorpropamide	All use should be avoided; other oral hypoglycemics have shorter half-lives and do not cause SIADH
<i>Analgesics</i>	
Propoxyphene	All use should be avoided; other analgesics are safer and more effective
Pentazocine	All use should be avoided; other narcotics are more effective and safer
<i>Dementia treatments</i>	
Cyclandelate	All use should be avoided; effectiveness is in doubt
Isoxsuprine	All use should be avoided; effectiveness is in doubt
<i>Platelet Inhibitors</i>	
Dipyridamole	All use should be avoided; effectiveness at low doses is in doubt; toxic reaction is high at higher doses; aspirin is safer alternative
<i>Histamine blockers</i>	
Cimetidine	Doses >900 mg/d and therapy beyond 12 wk should be avoided
Ranitidine	Doses >300 mg/d and therapy beyond 12 wk should be avoided
<i>Antibiotics</i>	
Oral antibiotics	Therapy >4 wk should be avoided except when treating osteomyelitis, prostatitis, tuberculosis, or endocarditis
<i>Decongestants</i>	
Oxymetazoline, phenylephrine, pseudoephedrine	Daily use for >2 wk should be avoided
<i>Iron</i>	
	Doses >325 mg/d should be avoided; they do not substantially increase iron absorption and increase side effects
<i>Muscle relaxants-antispasmodics</i>	
Cyclobenzaprine, orphenidrate, methocarbamol, carisoprodol	All use should be avoided; potential for toxic reaction is greater than potential benefit
<i>GI antispasmodics</i>	
	All long-term use should be avoided; potential for toxic reaction is greater than potential benefit
<i>Antiemetics</i>	
Trimethobenzamide	All use should be avoided

*CNS indicates central nervous system; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; SIADH, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion; and GI, gastrointestinal.

Annexe 2 : Liste de médicaments potentiellement inappropriés chez des personnes de 65 ans et plus, BEERS 1997

Table 1. Final Criteria: Independent of Diagnoses*

Summary of Prescribing Concern	Applicable Medications†	High Severity
Propoxyphene should generally be avoided in the elderly. It offers few analgesic advantages over acetaminophen, yet has the side effects of other narcotic drugs.	Propoxyphene and combination products	No
Of all available nonsteroidal, anti-inflammatory drugs, indomethacin produces the most central nervous system side effects and should, therefore, be avoided in the elderly.	Indomethacin (Indocin, Indocin SR)	No
Phenylbutazone may produce serious hematological side effects and should not be used in elderly patients.	Phenylbutazone (Butazolidin)	No
Pentazocine is a narcotic analgesic that causes more central nervous system side effects, including confusion and hallucinations, more commonly than other narcotic drugs. Additionally, it is a mixed agonist and antagonist. For both reasons, its use should generally be avoided in the elderly.	Pentazocine (Talwin)	Yes
Trimethobenzamide is one of the least effective antiemetic drugs, yet it can cause extrapyramidal side effects. When possible, it should be avoided in the elderly.	Trimethobenzamide (Tigan)	No
Most muscle relaxants and antispasmodic drugs are poorly tolerated by the elderly, leading to anticholinergic side effects, sedation, and weakness. Additionally, their effectiveness at doses tolerated by the elderly is questionable. Whenever possible, they should not be used by the elderly.	Methocarbamol (Robaxin), carisoprodol (Soma), oxybutynin (Ditropan), chlorzoxazone (Paraflex), metaxalone (Skelaxin), and cyclobenzaprine (Flexeril)	No
Benzodiazepine hypnotic has an extremely long half-life in the elderly (often days), producing prolonged sedation and increasing the incidence of falls and fractures. Medium- or short-acting benzodiazepines are preferable.	Flurazepam (Dalmane)	Yes
Because of its strong anticholinergic and sedating properties, amitriptyline is rarely the antidepressant of choice for the elderly.	Amitriptyline (Elavil), chlordiazepoxide-amitriptyline (Limbital), and perphenazine-amitriptyline (Triavil)	Yes
Because of its strong anticholinergic and sedating properties, doxepin is rarely the antidepressant of choice for the elderly.	Doxepin (Sinequan)	Yes
Meprobamate is a highly addictive and sedating anxiolytic. Avoid in elderly patients. Those using meprobamate for prolonged periods may be addicted and may need to be withdrawn slowly.	Meprobamate (Miltown, Equanil)	Yes if recently started‡
Because of increased sensitivity to benzodiazepines in the elderly, smaller doses may be effective as well as safer. Total daily doses should rarely exceed the following suggested maximums	Lorazepam (Ativan), 3 mg; oxazepam (Serax), 60 mg; alprazolam (Xanax), 2 mg; temazepam (Restoril), 15 mg; zolpidem (Ambien), 5 mg; triazolam (Halcion), 0.25 mg	No
Chlordiazepoxide and diazepam have a long half-life in the elderly (often several days), producing prolonged sedation and increasing the risk of falls and fractures. Short- and intermediate-acting benzodiazepines are preferred if a benzodiazepine is required.	Chlordiazepoxide (Librium), chlordiazepoxide-amitriptyline (Limbital), clidinium-chlordiazepoxide (Librax), and diazepam (Valium)	Yes
Disopyramide, of all antiarrhythmic drugs, is the most potent negative inotrope and therefore may induce heart failure in the elderly. It is also strongly anticholinergic. When appropriate, other antiarrhythmic drugs should be used.	Disopyramide (Norpace, Norpace CR)	Yes
Because of decreased renal clearance of digoxin, doses in the elderly should rarely exceed 0.125 mg daily, except when treating atrial arrhythmias.	Digoxin (Lanoxin)	Yes if recently started‡
Dipyridamole frequently causes orthostatic hypotension in the elderly. It has been proven beneficial only in patients with artificial heart valves. Whenever possible, its use in the elderly should be avoided.	Dipyridamole (Persantine)	No
Methyldopa may cause bradycardia and exacerbate depression in the elderly. Alternate treatments for hypertension are generally preferred.	Methyldopa (Aldomet); methyldopa/hydrochlorothiazide (Aldoril)	Yes if recently started‡
Reserpine imposes unnecessary risk in the elderly, inducing depression, impotence, sedation, and orthostatic hypotension. Safer alternatives exist.	Reserpine (Serpasil); reserpine/hydrochlorothiazide (Hydropres)	No
Chlorpropamide has a prolonged half-life in the elderly and can cause prolonged and serious hypoglycemia. Additionally, it is the only oral hypoglycemic agent that causes SIADH. Avoid in the elderly.	Chlorpropamide (Diabinese)	Yes
Gastrointestinal antispasmodic drugs are highly anticholinergic and generally produce substantial toxic effects in the elderly. Additionally, their effectiveness at doses tolerated by the elderly is questionable. All these drugs are best avoided in the elderly, especially for long-term use.	Dicyclomine (Bentyl); hyoscyamine (Levsin, Levsinex); propantheline (Pro-Banthine); belladonna alkaloids (Donnatal and others); and clidinium-chlordiazepoxide (Librax)	Yes
All nonprescription and many prescription antihistamines have potent anticholinergic properties. Many cough and cold preparations are available without antihistamines, and these are safer substitutes in the elderly.	Examples include single and combination preparations containing chlorpheniramine (Chlor-Trimeton), diphenhydramine (Benadryl), hydroxyzine (Vistaril, Atarax), cyproheptadine (Periactin), promethazine (Phenergan), tripelemamine, and dexchlorpheniramine (Polaramine)	No

Table 1. Final Criteria: Independent of Diagnoses* (cont)

Summary of Prescribing Concern	Applicable Medications†	High Severity
Diphenhydramine is potently anticholinergic and usually should not be used as a hypnotic in the elderly. When used to treat or prevent allergic reactions, it should be used in the smallest possible dose and with great caution.	Diphenhydramine (Benadryl)	No
Hydergine (ergot mesyloids) and the cerebral vasodilators have not been shown to be effective, in the doses studied, for the treatment of dementia or any other condition.	Ergot mesyloids (Hydergine), cyclospasmol	No
Iron supplements rarely need to be given in doses exceeding 325 mg of ferrous sulfate daily. When doses are higher, total absorption is not substantially increased, but constipation is more likely to occur.	Iron supplements, >325 mg	No
Barbiturates cause more side effects than most other sedative or hypnotic drugs in the elderly and are highly addictive. They should not be started as new therapy in the elderly except when used to control seizures.	All barbiturates except phenobarbital	Yes if recently started‡
Meperidine is not an effective oral analgesic and has many disadvantages to other narcotic drugs. Avoid in the elderly.	Meperidine	Yes
Ticlopidine has been shown to be no better than aspirin in preventing clotting and is considerably more toxic. Avoid in the elderly.	Ticlopidine	Yes

*It is important to note that most package circulars produced by drug manufacturers do not include language identical to the statements presented herein. Although the adverse effects that these drugs can produce are generally listed in the package circulars, these as well as warnings and contraindications must be approved by regulatory agencies and in general are not based on consensus or surveys. SIADH indicates syndrome of inappropriate antidiuretic hormone.

†Dose limits are total daily dose.

‡Panelists believed that the severity of adverse reaction would be substantially greater when these drugs were recently started. In general, the greatest risk would be within about a 1-month period.

Table 2. Final Criteria Considering Diagnoses*

Disease and Condition	Drug†	Alert	High Severity	
Heart failure	Disopyramide	Negative inotrope. May worsen heart failure.	Yes	
	Drugs with high sodium content (such as sodium alginate, bicarbonate, biphosphate, citrate, phosphate, salicylate, and sulfate)	Large sodium load, leading to fluid retention. May worsen heart failure.	No	
Diabetes	β-Blockers (limited to people with diabetes taking oral hypoglycemics or insulin)	May block hypoglycemic symptoms in people with diabetes receiving treatment.	No	
	Corticosteroids (limited to recently started use)	May worsen diabetic control.	No	
Hypertension	Diet pills; amphetamines	May elevate blood pressure.	Yes	
	β-Blockers	May worsen respiratory function in persons with chronic obstructive pulmonary disease.	Yes	
Chronic obstructive pulmonary disease	Sedative/hypnotics	May slow respirations and increase carbon dioxide retention in persons with severe chronic obstructive pulmonary disease.	Yes	
		May worsen respiratory function in persons with chronic obstructive pulmonary disease.	Yes	
Asthma	β-Blockers	May exacerbate ulcer disease, gastritis, and GERD.	Yes	
Ulcers	NSAIDs	May exacerbate ulcer disease, gastritis, and GERD.	No	
	Aspirin (>325 mg) Potassium supplements (all)	May cause gastric irritation with symptoms similar to ulcer disease.	No	
Seizures or epilepsy	Clozapine, thiorazine, thioridazine, and chlorprothixene	Lower seizure threshold.	No	
	Metoclopramide	May worsen peripheral arterial blood flow and precipitate claudication.	Yes	
Peripheral vascular disease	β-Blockers	May worsen peripheral arterial blood flow and precipitate claudication.	Yes	
		May cause bleeding in those using anticoagulants.	Yes	
Blood-clotting disorders, limited to those receiving anticoagulant therapy	Aspirin	May cause bleeding in those using anticoagulants.	Yes	
	NSAIDs	May cause bleeding in those using anticoagulants.	Yes	
BPH	Dipyridamole and ticlopidine	Anticholinergic drugs may impair micturation and cause obstruction in persons with BPH.	Yes	
	Anticholinergic antihistamines	Anticholinergic drugs may impair micturation and cause obstruction in persons with BPH.	Yes	
	Gastrointestinal antispasmodic drugs	Anticholinergic drugs may impair micturation and cause obstruction in persons with BPH.	No	
	Muscle relaxants	Anticholinergic drugs may impair micturation and cause obstruction in persons with BPH.	No	
	Narcotic drugs (including propoxyphene)	Narcotic drugs may impair micturation and cause obstruction in persons with BPH.	No	
	Flavoxate, oxybutynin	Bladder relaxants may cause obstruction in persons with BPH.	No	
	Bethanechol	Anticholinergic bladder relaxants may cause obstruction in persons with BPH.	No	
	Anticholinergic antidepressant drugs	Anticholinergic drugs may impair micturation and cause obstruction in persons with BPH.	Yes	
	Incontinence	α-Blockers	α-Blockers relax the external bladder sphincter and may cause incontinence.	No
			Will worsen constipation.	No
Constipation	Anticholinergic drugs	Will worsen constipation.	No	
	Narcotic drugs	Will worsen constipation.	Yes	
Syncope or falls	Tricyclic antidepressant drugs	May worsen constipation.	No	
	β-Blockers	Negative chronotrope and inotrope. May precipitate syncope in susceptible persons.	Yes	
Arrhythmias	Long-acting benzodiazepine drugs	May contribute to falls.	Yes if started recently‡	
	Tricyclic antidepressant drugs	May induce arrhythmias.	No	
Insomnia	Decongestants	May cause or worsen insomnia.	No	
	Theophylline	May cause or worsen insomnia.	No	
	Desipramine, SSRIs, methylphenidate, and MAOIs	May cause or worsen insomnia.	No	
	β-Agonists	May cause or worsen insomnia	No	

* It is important to note that most package circulars produced by drug manufacturers do not include language identical to the statements presented herein. Although the adverse effects that these drugs can produce are generally listed in the package circulars, these as well as warnings and contraindications must be approved by regulatory agencies and in general are not based on consensus or surveys. NSAIDs indicates nonsteroidal anti-inflammatory drugs; GERD, gastroesophageal reflux disease; BPH, benign prostatic hyperplasia; SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors; and MAOIs, monoamine oxidase inhibitors.

†Dose limits are total daily dose.

‡Panelists believed that the severity of adverse reaction would be substantially greater when these drugs were recently started. In general, the greatest risk would be within about a 1-month period.

Annexe 3 : Liste de médicaments potentiellement inappropriés chez des personnes de 65 ans et plus, BEERS 2002

Table 1. 2002 Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults: Independent of Diagnoses or Conditions

Drug	Concern	Severity Rating (High or Low)
Propoxyphene (Darvon) and combination products (Darvon with ASA, Darvon-N, and Darvocet-N)	Offers few analgesic advantages over acetaminophen, yet has the adverse effects of other narcotic drugs.	Low
Indomethacin (Indocin and Indocin SR)	Of all available nonsteroidal anti-inflammatory drugs, this drug produces the most CNS adverse effects.	High
Pentazocine (Talwin)	Narcotic analgesic that causes more CNS adverse effects, including confusion and hallucinations, more commonly than other narcotic drugs. Additionally, it is a mixed agonist and antagonist.	High
Trimethobenzamide (Tigan)	One of the least effective antiemetic drugs, yet it can cause extrapyramidal adverse effects.	High
Muscle relaxants and antispasmodics: methocarbamol (Robaxin), carisoprodol (Soma), chlorzoxazone (Paraflex), metaxalone (Skelaxin), cyclobenzaprine (Flexeril), and oxybutynin (Ditropan). Do not consider the extended-release Ditropan XL.	Most muscle relaxants and antispasmodic drugs are poorly tolerated by elderly patients, since these cause anticholinergic adverse effects, sedation, and weakness. Additionally, their effectiveness at doses tolerated by elderly patients is questionable.	High
Flurazepam (Dalmane)	This benzodiazepine hypnotic has an extremely long half-life in elderly patients (often days), producing prolonged sedation and increasing the incidence of falls and fracture. Medium- or short-acting benzodiazepines are preferable.	High
Amitriptyline (Elavil), chlordiazepoxide-amitriptyline (Limbitrol), and perphenazine-amitriptyline (Triavil)	Because of its strong anticholinergic and sedation properties, amitriptyline is rarely the antidepressant of choice for elderly patients.	High
Doxepin (Sinequan)	Because of its strong anticholinergic and sedating properties, doxepin is rarely the antidepressant of choice for elderly patients.	High
Meprobamate (Miltown and Equanil)	This is a highly addictive and sedating anxiolytic. Those using meprobamate for prolonged periods may become addicted and may need to be withdrawn slowly.	High
Doses of short-acting benzodiazepines: doses greater than lorazepam (Ativan), 3 mg; oxazepam (Serax), 60 mg; alprazolam (Xanax), 2 mg; temazepam (Restoril), 15 mg; and triazolam (Halcion), 0.25 mg	Because of increased sensitivity to benzodiazepines in elderly patients, smaller doses may be effective as well as safer. Total daily doses should rarely exceed the suggested maximums.	High
Long-acting benzodiazepines: chlordiazepoxide (Librium), chlordiazepoxide-amitriptyline (Limbitrol), clidinium-chlordiazepoxide (Librax), diazepam (Valium), quazepam (Doral), halazepam (Paxipam), and chlorazepate (Tranxene)	These drugs have a long half-life in elderly patients (often several days), producing prolonged sedation and increasing the risk of falls and fractures. Short- and intermediate-acting benzodiazepines are preferred if a benzodiazepine is required.	High
Disopyramide (Norpace and Norpace CR)	Of all antiarrhythmic drugs, this is the most potent negative inotrope and therefore may induce heart failure in elderly patients. It is also strongly anticholinergic. Other antiarrhythmic drugs should be used.	High
Digoxin (Lanoxin) (should not exceed >0.125 mg/d except when treating atrial arrhythmias)	Decreased renal clearance may lead to increased risk of toxic effects.	Low
Short-acting dipyridamole (Persantine). Do not consider the long-acting dipyridamole (which has better properties than the short-acting in older adults) except with patients with artificial heart valves	May cause orthostatic hypotension.	Low
Methyldopa (Aldomet) and methyldopa-hydrochlorothiazide (Aldorit)	May cause bradycardia and exacerbate depression in elderly patients.	High
Reserpine at doses >0.25 mg	May induce depression, impotence, sedation, and orthostatic hypotension.	Low
Chlorpropamide (Diabinese)	It has a prolonged half-life in elderly patients and could cause prolonged hypoglycemia. Additionally, it is the only oral hypoglycemic agent that causes SIADH.	High
Gastrointestinal antispasmodic drugs: dicyclomine (Bentyl), hyoscyamine (Levsin and Levsinex), propantheline (Pro-Banthine), belladonna alkaloids (Donnatal and others), and clidinium-chlordiazepoxide (Librax)	GI antispasmodic drugs are highly anticholinergic and have uncertain effectiveness. These drugs should be avoided (especially for long-term use).	High
Anticholinergics and antihistamines: chlorpheniramine (Chlor-Trimeton), diphenhydramine (Benadryl), hydroxyzine (Vistaril and Atarax), cyproheptadine (Periactin), promethazine (Phenergan), tripeleminamine, dexchlorpheniramine (Polaramine)	All nonprescription and many prescription antihistamines may have potent anticholinergic properties. Nonanticholinergic antihistamines are preferred in elderly patients when treating allergic reactions.	High
Diphenhydramine (Benadryl)	May cause confusion and sedation. Should not be used as a hypnotic, and when used to treat emergency allergic reactions, it should be used in the smallest possible dose.	High
Ergot mesyloids (Hydergine) and cyclandelate (Cyclospasmol)	Have not been shown to be effective in the doses studied.	Low
Ferrous sulfate >325 mg/d	Doses >325 mg/d do not dramatically increase the amount absorbed but greatly increase the incidence of constipation.	Low
All barbiturates (except phenobarbital) except when used to control seizures	Are highly addictive and cause more adverse effects than most sedative or hypnotic drugs in elderly patients.	High

(continued)

Table 1. 2002 Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults: Independent of Diagnoses or Conditions (cont)

Drug	Concern	Severity Rating (High or Low)
Meperidine (Demerol)	Not an effective oral analgesic in doses commonly used. May cause confusion and has many disadvantages to other narcotic drugs.	High
Ticlopidine (Ticlid)	Has been shown to be no better than aspirin in preventing clotting and may be considerably more toxic. Safer, more effective alternatives exist.	High
Ketorolac (Toradol)	Immediate and long-term use should be avoided in older persons, since a significant number have asymptomatic GI pathologic conditions.	High
Amphetamines and anorexic agents	These drugs have potential for causing dependence, hypertension, angina, and myocardial infarction.	High
Long-term use of full-dosage, longer half-life, non-COX-selective NSAIDs: naproxen (Naprosyn, Avaprox, and Aleve), oxaprozin (Daypro), and piroxicam (Feldene)	Have the potential to produce GI bleeding, renal failure, high blood pressure, and heart failure.	High
Daily fluoxetine (Prozac)	Long half-life of drug and risk of producing excessive CNS stimulation, sleep disturbances, and increasing agitation. Safer alternatives exist.	High
Long-term use of stimulant laxatives: bisacodyl (Dulcolax), cascara sagrada, and Neoloid except in the presence of opiate analgesic use	May exacerbate bowel dysfunction.	High
Amiodarone (Cordarone)	Associated with QT interval problems and risk of provoking torsades de pointes. Lack of efficacy in older adults.	High
Orphenadrine (Norflex)	Causes more sedation and anticholinergic adverse effects than safer alternatives.	High
Guanethidine (Ismelin)	May cause orthostatic hypotension. Safer alternatives exist.	High
Guanadrel (Hylorel)	May cause orthostatic hypotension.	High
Cyclandelate (Cyclospasmol)	Lack of efficacy.	Low
Isoxsuprine (Vasodilan)	Lack of efficacy.	Low
Nitrofurantoin (Macrochantin)	Potential for renal impairment. Safer alternatives available.	High
Doxazosin (Cardura)	Potential for hypotension, dry mouth, and urinary problems.	Low
Methyltestosterone (Android, Virilon, and Testrad)	Potential for prostatic hypertrophy and cardiac problems.	High
Thioridazine (Mellaril)	Greater potential for CNS and extrapyramidal adverse effects.	High
Mesoridazine (Serentil)	CNS and extrapyramidal adverse effects.	High
Short acting nifedipine (Procardia and Adalat)	Potential for hypotension and constipation.	High
Clonidine (Catapres)	Potential for orthostatic hypotension and CNS adverse effects.	Low
Mineral oil	Potential for aspiration and adverse effects. Safer alternatives available.	High
Cimetidine (Tagamet)	CNS adverse effects including confusion.	Low
Ethacrynic acid (Edecrin)	Potential for hypertension and fluid imbalances. Safer alternatives available.	Low
Desiccated thyroid	Concerns about cardiac effects. Safer alternatives available.	High
Amphetamines (excluding methylphenidate hydrochloride and anorexics)	CNS stimulant adverse effects.	High
Estrogens only (oral)	Evidence of the carcinogenic (breast and endometrial cancer) potential of these agents and lack of cardioprotective effect in older women.	Low

Abbreviations: CNS, central nervous system; COX, cyclooxygenase; GI, gastrointestinal; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; SIADH, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion.

Table 2. 2002 Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults: Considering Diagnoses or Conditions

Disease or Condition	Drug	Concern	Severity Rating (High or Low)
Heart failure	Disopyramide (Norpace), and high sodium content drugs (sodium and sodium salts [alginate bicarbonate, biphosphate, citrate, phosphate, salicylate, and sulfate])	Negative inotropic effect. Potential to promote fluid retention and exacerbation of heart failure.	High
Hypertension	Phenylpropanolamine hydrochloride (removed from the market in 2001), pseudoephedrine; diet pills, and amphetamines	May produce elevation of blood pressure secondary to sympathomimetic activity.	High
Gastric or duodenal ulcers	NSAIDs and aspirin (>325 mg) (coxibs excluded)	May exacerbate existing ulcers or produce new/additional ulcers.	High
Seizures or epilepsy	Clozapine (Clozaril), chlorpromazine (Thorazine), thioridazine (Mellaril), and thiothixene (Navane)	May lower seizure thresholds.	High
Blood clotting disorders or receiving anticoagulant therapy	Aspirin, NSAIDs, dipyridamole (Persantin), ticlopidine (Ticlid), and clopidogrel (Plavix)	May prolong clotting time and elevate INR values or inhibit platelet aggregation, resulting in an increased potential for bleeding.	High
Bladder outflow obstruction	Anticholinergics and antihistamines, gastrointestinal antispasmodics, muscle relaxants, oxybutynin (Ditropan), flavoxate (Urispas), anticholinergics, antidepressants, decongestants, and tolterodine (Detrol)	May decrease urinary flow, leading to urinary retention.	High
Stress incontinence	α-Blockers (Doxazosin, Prazosin, and Terazosin), anticholinergics, tricyclic antidepressants (imipramine hydrochloride, doxepin hydrochloride, and amitriptyline hydrochloride), and long-acting benzodiazepines	May produce polyuria and worsening of incontinence.	High
Arrhythmias	Tricyclic antidepressants (imipramine hydrochloride, doxepin hydrochloride, and amitriptyline hydrochloride)	Concern due to proarrhythmic effects and ability to produce QT interval changes.	High
Insomnia	Decongestants, theophylline (Theodur), methylphenidate (Ritalin), MAOIs, and amphetamines	Concern due to CNS stimulant effects.	High
Parkinson disease	Metoclopramide (Reglan), conventional antipsychotics, and tacrine (Cognex)	Concern due to their antidopaminergic/ cholinergic effects.	High
Cognitive impairment	Barbiturates, anticholinergics, antispasmodics, and muscle relaxants. CNS stimulants: dextroAmphetamine (Adderall), methylphenidate (Ritalin), methamphetamine (Desoxyn), and pemolin	Concern due to CNS-altering effects.	High
Depression	Long-term benzodiazepine use. Sympatholytic agents: methyldopa (Aldomet), reserpine, and guanethidine (Ismelin)	May produce or exacerbate depression.	High
Anorexia and malnutrition	CNS stimulants: DextroAmphetamine (Adderall), methylphenidate (Ritalin), methamphetamine (Desoxyn), pemolin, and fluoxetine (Prozac)	Concern due to appetite-suppressing effects.	High
Syncope or falls	Short- to intermediate-acting benzodiazepine and tricyclic antidepressants (imipramine hydrochloride, doxepin hydrochloride, and amitriptyline hydrochloride)	May produce ataxia, impaired psychomotor function, syncope, and additional falls.	High
SIADH/hyponatremia	SSRIs: fluoxetine (Prozac), citalopram (Celexa), fluvoxamine (Luvox), paroxetine (Paxil), and sertraline (Zoloft)	May exacerbate or cause SIADH.	Low
Seizure disorder	Bupropion (Wellbutrin)	May lower seizure threshold.	High
Obesity	Olanzapine (Zyprexa)	May stimulate appetite and increase weight gain.	Low
COPD	Long-acting benzodiazepines: chlordiazepoxide (Librium), chlordiazepoxide-amitriptyline (Limbitrol), clidinium-chlordiazepoxide (Librax), diazepam (Valium), quazepam (Doral), halazepam (Paxipam), and chlorazepate (Tranxene); β-blockers: propranolol	CNS adverse effects. May induce respiratory depression. May exacerbate or cause respiratory depression.	High
Chronic constipation	Calcium channel blockers, anticholinergics, and tricyclic antidepressant (imipramine hydrochloride, doxepin hydrochloride, and amitriptyline hydrochloride)	May exacerbate constipation.	Low

Abbreviations: CNS, central nervous systems; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; INR, international normalized ratio; MAOIs, monoamine oxidase inhibitors; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; SIADH, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion; SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors.

Table 3. Summary of Changes From 1997 Beers Criteria to New 2002 Criteria

Medicines Modified Since 1997 Beers Criteria	
1. Reserpine (Serpasil and Hydropres)*	3. Iron supplements >325 mg†
2. Extended-release oxybutynin (Ditropan XL)‡	4. Short-acting dipyridamole (Persantine)‡
Medicines Dropped Since 1997 Beers Criteria	
Independent of Diagnoses	6. Metoclopramide (Reglan) with seizures or epilepsy
1. Phenylbutazone (Butazolidin)	7. Narcotics with bladder outflow obstruction and narcotics with constipation
Considering Diagnoses	8. Desipramine (Norpramin) with insomnia
2. Recently started corticosteroid therapy with diabetes	9. All SSRIs with insomnia
3. β -Blockers with diabetes, COPD or asthma, peripheral vascular disease, and syncope or falls	10. β -Agonists with insomnia
4. Sedative hypnotics with COPD	11. Bethanechol chloride with bladder outflow obstruction
5. Potassium supplements with gastric or duodenal ulcers	
Medicines Added Since 1997 Beers Criteria	
Independent of Diagnoses	15. Desiccated thyroid
1. Ketorolac tromethamine (Toradol)	16. Ferrous sulfate >325 mg
2. Orphenadrine (Norflex)	17. Amphetamines (excluding methylphenidate and anorexics)
3. Guanethidine (Ismelin)	18. Thioridazine (Mellaril)
4. Guanadrel (Hylorel)	19. Short-acting nifedipine (Procardia and Adalat)
5. Cycloandelate (Cyclospasmol)	20. Daily fluoxetine (Prozac)
6. Isoxsuprine (Vasodilan)	21. Stimulant laxatives may exacerbate bowel dysfunction (except in presence of chronic pain requiring opiate analgesics)
7. Nitrofurantoin (Macrochantin)	22. Amiodarone (Cordarone)
8. Doxazosin (Cardura)	23. Non-COX-selective NSAIDs (naproxen [Naprosyn], oxaprozin, and piroxicam)
9. Methyltestosterone (Android, Virilon, and Testrad)	24. Reserpine doses >0.25 mg/d
10. Mesoridazine (Serentil)	25. Estrogens in older women
11. Clonidine (Catapres)	
12. Mineral oil	
13. Cimetidine (Tagamet)	
14. Ethacrynic acid (Edecrin)	
Considering Diagnoses	33. Decongestants with bladder outflow obstruction
26. Long-acting benzodiazepines: chlordiazepoxide (Librium), chlordiazepoxide-amitriptyline (Limbital), clidinium-chlordiazepoxide (Librax), diazepam (Valium), quazepam (Doral), halazepam (Paxipam), and chlorazepate (Tranxene) with COPD, stress incontinence, depression, and falls	34. Calcium channel blockers with constipation
27. Propranolol with COPD/asthma	35. Phenylpropanolamine with hypertension
28. Anticholinergics with stress incontinence	36. Bupropion (Wellbutrin) with seizure disorder
29. Tricyclic antidepressants (imipramine hydrochloride, doxepine hydrochloride, and amitriptyline hydrochloride) with syncope or falls and stress incontinence	37. Olanzapine (Zyprexa) with obesity
30. Short to intermediate and long-acting benzodiazepines with syncope or falls	38. Metoclopramide (Reglan) with Parkinson disease
31. Clopidogrel (Plavix) with blood-clotting disorders receiving anticoagulant therapy	39. Conventional antipsychotics with Parkinson disease
32. Tolterodine (Detrol) with bladder outflow obstruction	40. Tacrine (Cognex) with Parkinson disease
	41. Barbiturates with cognitive impairment
	42. Antispasmodics with cognitive impairment
	43. Muscle relaxants with cognitive impairment
	44. CNS stimulants with anorexia, malnutrition, and cognitive impairment

Abbreviations: CNS, central nervous system; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; COX, cyclooxygenase; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors.

*Reserpine in doses >0.25 mg was added to the list.

†Ditropan was modified to refer to the immediate-release formulation only and not Ditropan XL and iron supplements was modified to include only ferrous sulfate.

‡Do not consider the long-acting dipyridamole, which has better properties than the short-acting dipyridamole in older adults (except with patients with artificial heart valves).

Annexe 4 : Liste de médicaments potentiellement inappropriés chez des personnes de 65 ans et plus,
ZHAN 2001

Always avoid:

- Barbiturates
- Flurazepam
- Meprobamate
- Chlorpropamide
- Meperidine
- Pentazocine
- Trimethobenzamide
- Belladonna alkaloids
- Dicyclomine
- Hyoscyamine
- Propantheline

Rarely appropriate

- Chlordiazepoxide
- Diazepam
- Propoxyphene
- Carisoprodol
- Cyclobenzaprine
- Metaxalone
- Methocarbamol

Some indications but often misused

- Amitriptyline
- Doxepin
- Indomethacin
- Dipyridamole
- Ticlopidine
- Methyldopa
- Reserpine
- Disopyramide
- Oxybutynin
- Chlorpheniramine
- Cyproheptadine
- Diphenhydramine
- Hydroxyzine
- Promethazine

Annexe 5 : Liste de médicaments potentiellement inappropriés chez des personnes de 65 ans et plus, McLEOD 1997

Table 1: Inappropriate practices in prescribing drugs to treat cardiovascular diseases for elderly people, according to 32 members of a national consensus panel

Practice	Mean clinical significance rating*	Risk to patient	Alternative therapy	% of panel members who agreed with alternative
Prescription of β -adrenergic blocking agent to treat hypertension for patients with a history of asthma or COPD†	3.83	May exacerbate respiratory disease	Another class of antihypertensive drugs	94
Prescription of β -adrenergic blocking agent to treat angina for patients with a history of asthma, COPD or heart failure	3.63	May exacerbate respiratory disease or heart failure	Nitrate or calcium-channel blocker	94
Prescription of reserpine to treat hypertension	3.14	May cause depression and extrapyramidal effects in high dosages	Another antihypertensive drug	76
Prescription of disopyramide to treat atrial fibrillation	3.09	May cause anticholinergic side effects and sudden cardiac death	Digoxin Quinidine Procainamide	59 31 25
Prescription of thiazide diuretic to treat hypertension for patients with a history of gout	3.07	May precipitate or worsen gout	Another antihypertensive drug	74
Prescription of calcium-channel blocker to treat hypertension for patients with a history of heart failure	3.06	May worsen heart failure	Diuretic or ACE‡ inhibitor or both	94
Prescription of β -adrenergic blocking agent to treat hypertension for patients with a history of heart failure	3.00	May worsen heart failure	Diuretic or ACE inhibitor Lower dosage of β -adrenergic blocking agent and monitor effects	78 44
Long-term prescription of β -adrenergic blocking agent to treat angina or hypertension for patients with a history of Raynaud disease	3.00	May worsen Raynaud disease	Calcium-channel blocker	91

*Rating scale from 1 (not significant) to 4 (highly significant).

†COPD = chronic obstructive pulmonary disease.

‡ACE = angiotensin-converting-enzyme.

Table 2: Inappropriate practices in prescribing psychotropic drugs for elderly people

Practice	Mean clinical significance rating	Risk to patient	Alternative therapy	% of panel members who agreed with alternative
Long-term prescription of long-half-life benzodiazepine to treat insomnia	3.72	May cause falls, fractures, confusion, dependence and withdrawal	Nondrug therapy or short-half-life benzodiazepine	97
Prescription of tricyclic antidepressant to treat depression for patients with a history of glaucoma, BPH* or heart block	3.63	May aggravate glaucoma, cause urinary retention in patients with BPH or worsen heart block	SSRI	94
Long-term prescription of barbiturate to treat insomnia	3.59	May cause falls, fractures, confusion, dependence and withdrawal	Nondrug therapy or low dosage of short-half-life benzodiazepine	94
Prescription of SSRI† for patients already receiving an MAO‡ inhibitor to treat depression	3.56	May extend adverse effects of SSRI	Avoid combining; ensure a wash-out period of at least 7 days if switching from an MAO inhibitor to an SSRI	81
Long-term prescription of long-half-life benzodiazepine to treat anxiety	3.55	May cause falls, fractures, confusion, dependence and withdrawal	Nondrug therapy or short-half-life benzodiazepine	88
Long-term prescription of long-half-life benzodiazepine to treat agitation in dementia	3.52	May cause falls, fractures, confusion, dependence and withdrawal	Loxapine or haloperidol Short-half-life benzodiazepine	88 56
Prescription of tricyclic antidepressant to treat depression for patients with a history of postural hypotension	3.26	May worsen postural hypotension and cause falls	SSRI, with monitoring of blood pressure	94
Long-term prescription of triazolam to treat insomnia	3.23	May cause cognitive and behavioural abnormalities	Nondrug therapy or low dosage of short-half-life benzodiazepine	91
Prescription of chlorpromazine to treat psychosis for patients with a history of postural hypotension	3.22	May worsen postural hypotension and cause falls	High-potency neuroleptic such as haloperidol, with blood-pressure monitoring	94
Prescription of nylidrin, niacin or pentoxifylline to treat dementia	3.16	Ineffective treatment for dementia and moderate risk of side effects	Discontinue	81
Prescription of tricyclic antidepressant with active metabolites (e.g., imipramine or amitriptyline) to treat depression	3.12	May cause anticholinergic side effects	Tricyclic antidepressant without active metabolites or SSRI	91
Prescription of methylphenidate to treat depression	3.11	May cause agitation, stimulation of central nervous system and seizures	SSRI or short-half-life tricyclic antidepressant without active metabolites	81

*BPH = benign prostatic hyperplasia.

†SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor.

‡MAO = monoamine oxidase.

Table 3: Inappropriate practices in prescribing NSAIDs and other analgesics for elderly people

Practice	Mean clinical significance rating	Risk to patient	Alternative therapy	% of panel members who agreed with alternative
Long-term prescription of NSAIDs to treat osteoarthritis for patients with a history of peptic ulcer	3.78	May cause recurrence of peptic ulcer	Nondrug therapy or acetaminophen or NSAID with gastroprotective agent	97
Prescription of phenylbutazone to treat chronic osteoarthritis	3.69	May cause bone-marrow depression	Acetaminophen or intermittent dosage of an NSAID of another class	100
Prescription of ASA to treat pain for patients already receiving warfarin	3.61	May cause increased bleeding	Acetaminophen	91
Long-term prescription of meperidine or pentazocine for pain	3.58	May cause falls, fractures, confusion, dependency and withdrawal	Stepped approach involving nondrug therapy, then acetaminophen, then codeine, morphine or hydromorphone if needed	91
Long-term prescription of NSAIDs to treat osteoarthritis for patients with chronic renal failure	3.56	May worsen renal failure, may cause salt and water retention	Nondrug therapy, then acetaminophen	97
Prescription of NSAIDs to treat osteoarthritis for patients already receiving warfarin	3.56	May cause increased bleeding	Nondrug therapy or acetaminophen or NSAID with gastroprotective agent	81
Long-term prescription of NSAIDs to treat osteoarthritis for patients with a history of heart failure	3.38	May cause salt and water retention, may worsen heart failure	Nondrug therapy or acetaminophen or close monitoring of heart failure	97
Long-term prescription of piroxicam, ketorolac or mefenamic acid to treat pain	3.35	Greater risk of upper gastrointestinal-tract bleeding than that associated with other NSAIDs	Nondrug therapy or acetaminophen; switch to a different NSAID or to codeine	81
Long-term prescription of NSAIDs for patients with a history of hypertension	3.34	May cause salt and water retention and exacerbation of hypertension	Nondrug therapy, acetaminophen or ASA, or close monitoring of blood pressure	91
Long-term prescription of indomethacin to treat gout	3.32	May cause gastropathy, neurologic side effects and salt and water retention	Allopurinol or intermittent dosage of NSAID as needed	50
Long-term prescription of NSAIDs to treat osteoarthritis	3.22	May cause gastropathy, bleeding and salt and water retention	Acetaminophen	100

Table 4: Inappropriate practices in prescribing miscellaneous drugs for elderly people

Practice	Mean clinical significance rating	Risk to patient	Alternative therapy	% of panel members who agreed with alternative
Prescription of cimetidine to treat peptic ulcer for patients already receiving warfarin	3.47	May inhibit warfarin metabolism and increase the risk of bleeding	Other histamine (H ₂)-receptor antagonist	84
Prescription of anticholinergic or antispasmodic drugs to treat irritable bowel syndrome for patients with dementia	3.41	May worsen cognitive and behavioural function	Nondrug and diet therapy, calcium-channel blocker to treat diarrhea	69
Prescription of dipyridamole to prevent stroke	3.30	Ineffective	ASA Ticlopidine	94 69
Long-term prescription of orally administered steroids to treat COPD for patients with a history of NIDDM*	3.25	May worsen NIDDM	Inhaled steroids and bronchodilators with monitoring of blood glucose levels	97
Prescription of anticholinergic drugs to prevent extrapyramidal effects of antipsychotic drugs	3.16	May cause agitation, delirium and impaired cognition	Decreased dosage of antipsychotic drugs or reassessment of need for these drugs	97
Long-term prescription of diphenoxyllate to treat diarrhea	3.13	Drowsiness, cognitive impairment and dependence	Nondrug and diet therapy or loperamide	84
Prescription of cyclobenzaprine or methocarbamol to treat muscle spasms	3.06	Drowsiness, agitation and disorientation	Nondrug therapy (physiotherapy, application of heat and cold or TENSt)	94

*NIDDM = non-insulin-dependent diabetes mellitus.

†TENS = transcutaneous electrical nerve stimulation.

Annexe 6 : Liste française des médicaments potentiellement inappropriés chez des personnes de 75 ans et plus.

	Critères	Spécialités^a	Raisons	Alternatives thérapeutiques
Critères avec un rapport bénéfice/risque défavorable				
Antalgiques				
1	Indométacine par voie générale	CHRONOINDOCID, INDOCID, DOLCIDIUM Gé	Effets indésirables neuropsychiques, à éviter chez les personnes âgées. Prescription de 2 ^{ème} intention.	Autres AINS sauf phénylbutazone
2	Phénylbutazone	BUTAZOLIDINE	Effets indésirables hématologiques sévères, à éviter.	Autres AINS sauf indométacine par voie générale
3	Association d'au moins deux anti- inflammatoires non stéroïdiens (AINS)		Pas d'augmentation de l'efficacité et multiplication du risque d'effet indésirable.	Un seul AINS
Médicaments ayant des propriétés anticholinergiques				
4	Antidépresseurs imipraminiques : clomipramine, amoxapine, amitriptyline, maprotiline, dosulépine, doxépine, trimipramine, imipramine	ANAFRANIL, DEFANYL, LAROXYL, ELAVIL, LUDIOMIL, PROTHIADEN, QUITAXON, SURMONTIL, TOFRANIL	Effets anticholinergiques et effets cardiaques sévères. Les antidépresseurs imipraminiques semblent plus efficaces que les IRS sur certaines dépressions, toutefois le rapport bénéfice/risque chez les personnes âgées est moins favorable. Prescription de 2 ^{ème} intention.	inhibiteurs du recaptage de la sérotonine (IRS), inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)
5	Neuroleptiques phénothiazines : chlorpromazine, fluphénazine, propériciazine, lévomépromazine, pipotiazine, cyamémazine, perphénazine	LARGACTIL, MODITEN, MODECATE, NEULEPTIL, NOZINAN, PIPORTIL, TERCIAN, TRILIFAN RETARD	Effets anticholinergiques. Prescription de 2 ^{ème} intention.	neuroleptiques non phénothiazines avec une activité anticholinergique moindre (clozapine, risperidone, olanzapine, amisulpride, quétiapine), meprobamate (EQUANIL, MEPROBAMATE)
6	Hypnotiques aux propriétés anticholinergiques : doxylamine, acéprométazine en association, alimémazine	DONORMYL, LIDENE, NOCTRAN, MEPRONIZINE, THERALENE	effets anticholinergiques et effets négatifs sur la cognition	Hypnotiques benzodiazépines ou apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire, à la dose inférieure ou égale à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune

7	Anti-histaminiques H1 : prométhazine, méquitazine, alimémazine, carbinoxamine, hydroxyzine, bromphéniramine, dexchlorphéniramine, dexchlorphéniramine- bétaméthasone, cyproheptadine, buclizine	PHENERGAN, PRIMALAN, QUITADRILL, THERALENE, SIROP TEYSSÉDRE, ALLERGEFON, ATARAX, DIMEGAN, POLARAMINE, CELESTAMINE, PERIACTINE, APHILAN	effets anticholinergiques, sommolences, vertiges	Cétirizine (ZYRTEC), desloratadine (AERIUS), loratadine (CLARITYNE)...
8	Antispasmodiques avec des propriétés anticholinergiques : oxybutinine, toltérodine, solifénacine	DITROPAN, DRIPTANE, DETRUSITOL, VESICARE	effets anticholinergiques, doivent être évités dans la mesure du possible	tropium ou autre médicaments avec moins d'effet anticholinergique
9	Association de médicaments ayant des propriétés anti-cholinergiques		association dangereuse chez les personnes âgées	Pas d'association
Anxiolytiques, Hypnotiques				
10	Benzodiazépines et apparentés à longue demi-vie (= 20 heures) : bromazépam, diazépam, chlordiazépoxyde, prazépam, clobazam, nordazépam, loflazépate, nitrazépam, flunitrazépam, clorazépate, clorazépate- acépromazine, aceprométazine, estazolam	LEXOMIL, VALIUM, NOVAZAM Gé, LIBRAX, LYSANXIA, URBANYL, NORDAZ, VICTAN, MOGADON, ROHYPNOL, TRANXENE, NOCTRAN, NUCTALON	Action plus marquée des benzodiazépines à longue demi-vie avec l'âge : augmentation du risque d'effets indésirables (sommolence, chute...)	benzodiazépines ou apparentés à demi- vie courte ou intermédiaire, à la dose inférieure ou égale à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune
Antihypertenseurs				
11	Anti-hypertenseurs à action centrale : méthyl dopa, clonidine, moxonidine, rilménidine, guanfacine	ALDOMET, CATAPRESSAN, PHYSIOTENS, HYPERIUM, ESTULIC	Personnes âgées plus sensibles à ces médicaments : effet sédatif central, hypotension, bradycardie, syncope	Autres anti-antihypertenseurs, sauf inhibiteurs calciques à libération immédiate et réserpine
12	Inhibiteurs calciques à libération immédiate : nifédipine, nicardipine	ADALATE, LOXEN 20 mg	hypotension orthostatique, accident coronaire ou cérébral	Autres anti-hypertenseurs, sauf anti- hypertenseurs à action centrale et réserpine
13	Réserpine	TENSIONORME	sommolence, de syndrome dépressif et de trouble digestif	Tous autres anti-antihypertenseurs, sauf inhibiteurs calciques à libération immédiate et anti-hypertenseurs à action centrale

Antiarythmiques				
14	Digoxine > 0,125 mg/jour OU digoxine avec concentration plasmatique > 1,2 ng/ml		Personnes âgées plus sensibles à l'action de la digoxine. Il est plus juste de considérer une dose de digoxine qui conduirait à une concentration plasmatique supérieure à 1,2 ng/ml comme inappropriée ; à défaut de cette information, la dose moyenne de 0,125 mg/jour est recommandée pour minimiser le risque d'effet indésirable	Digoxine ≤ 0,125 mg/jour OU digoxine avec concentration plasmatique entre 0,5 et 1,2 ng/ml
15	Disopyramide	ISORYTHM, RYTHMODAN	insuffisances cardiaques et effets anticholinergiques	Amiodarone, autres anti-arythmiques
Antiagrégant plaquettaire				
16	Ticlopidine	TICLID	Effets indésirables hématologiques et hépatiques sévères	Clopidogrel, aspirine
Médicaments gastro-intestinaux				
17	Cimétidine	TAGAMET, STOMEDINE	Confusion, plus d'interactions médicamenteuses que les autres anti-H2	Inhibiteurs de la pompe à protons, éventuellement autres anti-H2 (ranitidine, famotidine, nizatidine) ayant moins d'interactions médicamenteuses.
18	Laxatifs stimulants : bisacodyl, docusate, huile de ricin, picosulfate, laxatifs anthracéniques à base de cascara, sennosides, bourdaine, séné, aloès du Cap...	CONTALAX, DULCOLAX, PREPACOL, JAMYLENE, FRUCTINES,...	Exacerbation de l'irritation colique	Laxatifs osmotiques
Hypoglycémiantes				
19	Sulfamides hypoglycémiantes à longue durée d'action : carbutamide, glipizide	GLUCIDORAL, OZIDIA LP	hypoglycémies prolongées	sulfamides hypoglycémiantes à durée d'action courte ou intermédiaire, metformine, inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, insuline

Autres relaxants musculaires				
20	Relaxants musculaires sans effet anticholinergique : méthocarbamol, baclofène, tétrazépam	LUMIRELAX, BACLOFENE, LIORESAL, MYOLASTAN, PANOS, MEGAVIX	somnolence, chutes et troubles mnésiques (tétrazépam)	Thiocolchicoside, méphénésine
En fonction de la situation clinique				
21	En cas d'hypertrophie de la prostate, de rétention urinaire chronique : médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (critères 4 à 9, 15, 29, 30, 34)		Augmentation du risque de rétention urinaire aiguë	
22	En cas de glaucome par fermeture de l'angle : médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (critères 4 à 9, 15, 29, 30, 34)		Augmentation du risque de glaucome aigu	
23	En cas d'incontinence urinaire : alpha-bloquants à visée cardiologique : urapidil, prazosine	EUPRESSYL, MEDIATENSYL, MINIPRESS, ALPRESS	Aggravation de l'incontinence urinaire, hypotension orthostatique	
24	En cas de démence : médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (critères 4 à 9, 15, 29, 30, 34), antiparkinsoniens anticholinergiques (trihexyphénidyle, tropatépine, bipéridène), neuroleptiques sauf olanzapine et risperidone, benzodiazépines et apparentés		Aggravation de l'état cognitif du malade	

Critère avec une efficacité discutable				
26	Vasodilatateurs cérébraux : dihydroergotoxine, dihydrergocryptine, dihydroergocristine, ginkgo biloba, nicergoline, naftidrofuryl, pentoxifylline, piribedil, moxisylyte, vinburnine, raubasine- dihydroergocristine, troxerutine- vincamine, vincamine-rutoside, vincamine, piracétam	HYDERGINE, CAPERGYL, VASOBRAL, ISKEDYL, GINKOGINK, TANAKAN, TRAMISAL, SERMION, PRAXILENE, NAFTILUX, GEVATRAN, DIACTANE, TORENTAL, HATIAL, PENTOFLEX Gé, TRIVASTAL, CARLYTENE, CERVOXAN, ISKEDYL, RHEOBRAL, RUTOVINCINE, VINCARUTINE, VINCA AXONYL, GABACET, NOOTROPYL	pas d'efficacité clairement démontrée, pour la plupart risque d'hypotension orthostatique et de chutes chez les personnes âgées	Abstention médicamenteuse
Critères avec un rapport bénéfice/risque défavorable et une efficacité discutable				
Anxiolytiques, Hypnotiques				
27	Dose de benzodiazépines et apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire supérieure à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune : lorazépam>3 mg/j, oxazépam>60 mg/j, alprazolam>2 mg/j, triazolam>0,25 mg/j, témazépam>15 mg/j, clotiazépam>5 mg/j, loprazolam>0,5 mg/j, lormétazépam>0,5 mg/j, zolpidem> 5 mg/j, zopiclone> 3,75 mg/j	TEMESTA>3 mg/j, EQUITAM >3 mg/j, SERESTA>60 mg/j, XANAX>2 mg/j, HALCION>0,25 mg/j, NORMISON>15 mg/j, VERATRAN>5 mg/j, IHAVLANE>0,5 mg/j, NOCTAMIDE>0,5 mg/j, STILNOX> 5 mg/j, IVADAL> 5 mg/j, IMOVANE> 3,75 mg/j	pas d'amélioration de l'efficacité et plus de risque d'effets indésirables lors de l'augmentation de la dose journalière au-delà la demi dose proposée chez l'adulte jeune	benzodiazépines ou apparentés à demi- vie courte ou intermédiaire, à la dose inférieure ou égale à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune
Médicaments gastro-intestinaux				
28	Méprobamate	KAOLOGEAS	Somnolence, confusion	

29	Antispasmodiques gastro-intestinaux aux propriétés anticholinergiques : tiémonium, scopolamine, clidinium bromure-chlordiazépoxyde, dihexyvérine, belladone en association, diphénoxylylate-atropine	VISCERALGINE, SCOPODERM, SCOBUREN, LIBRAX, SPASMODEX, GELUMALINE, SUPPOMALINE, DIARSED	pas d'efficacité clairement démontrée, des effets indésirables anticholinergiques	Phloroglucinol, mébévérine
Autres médicaments aux propriétés anti-cholinergiques				
30	Anti-nauséeux, anti-rhinite, anti-tussif, anti-vertigineux ayant des propriétés anti-cholinergiques : buclizine, diménhydrinate, diphénhydramine, métopimazine, alizapride, méclozine, piméthixène, prométhazine, oxoméazine, phéniramine, diphénhydramine en association, triprolidine en association, chlorphénamine...	APHILAN, DRAMAMINE, MERCALM, NAUSICALM, NAUTAMINE, VOGALENE, VOGALIB, PLITICAN, AGYRAX, CALMIXENE, RHINATHIOL, PROMETHAZINE, FLUISEDAL, TRANSMER, TUSSISEDAL, TOPLEXIL, FERVEX, ACTIFED jour et nuit, ACTIFED RHUME, HUMEX RHUME, RHINOFEBRAL,...	pas d'efficacité clairement démontrée syndromes anticholinergiques, confusions et sédation	- pour les rhinites : abstention, sérum physiologique, - pour les nausées : dompéridone - pour les vertiges : béta-histine, acétyl-leucine - pour les toux : antitouxifs non opiacés, non antihistaminiques (clobutinol, oléxadine)
Antiagrégant plaquettaire				
31	Dipyridamole	ASASANTINE, CLERIDIUM, PERSANTINE, CORONARINE, PROTANGIX	Moins efficace que l'aspirine, action vasodilatatrice à l'origine d'hypotension orthostatique	Antiagrégants plaquettaires sauf ticlopidine

Antimicrobien				
32	Nitrofurantoïne	FURADANTINE, FURADOINE, MICRODOINE	traitement de l'infection urinaire non compliquée symptomatique de la personne âgée, peut être à l'origine d'insuffisance rénale, de pneumopathies, de neuropathies périphériques, des réactions allergiques. En cas d'emploi prolongé, apparition de résistances	Antibiotique à élimination rénale adapté à l'antibiogramme
Associations médicamenteuses				
33	Association de deux ou plus de deux psychotropes de la même classe pharmacothérapeutique : 2 ou plus de 2 benzodiazépines ou apparentés ; 2 ou plus de 2 neuroleptiques ; 2 ou plus de deux antidépresseurs		pas d'amélioration de l'efficacité et plus de risque d'effets indésirables	Pas d'association
34	Association de médicaments ayant des propriétés anticholinergiques avec des anticholinestérasiques		association non logique puisqu'elle conduit à donner conjointement un médicament bloquant les récepteurs muscariniques et un médicament qui élève le taux d'acétylcholine au niveau synaptique. Existence d'effets anticholinergiques, diminution de l'efficacité des anticholinestérasiques	Pas d'association

Annexe 7 : Liste des publications et communications scientifiques

Articles :

MERLE L, LAROCHE ML, DANTOINE T, CHARMES JP. Predicting and preventing adverse drug reactions in the very old. *Drugs and Aging* 2005 ; 22 : 375-92.

LAROCHE ML, CHARMES JP, MARCHEIX A, BOUTHIER F, MERLE L. Estimation of Glomerular Filtration Rate in the Elderly: Cockcroft-Gault Formula versus Modification of Diet in Renal Disease Formula. *Pharmacotherapy* 2006 ; 26 : 1041-6.

LAROCHE ML, CHARMES JP, NOUAILLE Y, FOURRIER A, MERLE L. Impact of hospitalisation on inappropriate medication use in the elderly. *Drugs and Aging* 2006 ; 23 : 49-59.

LAROCHE ML, CHARMES JP, NOUAILLE Y, PICARD N, MERLE L. Is inappropriate medication use a major cause of adverse drug reactions in the elderly? *British Journal of Clinical Pharmacology* 2006 ; 63 : 177-86.

LAROCHE ML, CHARMES JP, MERLE L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2007 ; 63 : 725-31.

Communications orales :

LAROCHE ML, ZHU QL, NOUAILLE Y, DANTOINE T, MERLE L, CHARMES JP. Médicaments potentiellement inappropriés dans une population âgée de 70 ans et plus. 25^{èmes} journées annuelles de la société française de gériatrie et gérontologie. Paris, 6-8 octobre 2004.

LAROCHE ML, LAPEYRADE A, NOUAILLE Y, CHARMES JP, MERLE L. Potentially inappropriate medication use by the elderly and adverse effects. 9^{ième} congrès annuel et 26^{èmes} journées de Pharmacovigilance. Bordeaux, 26-28 avril 2005. *Fundamental and Clinical Pharmacology* 2005; 19 : 204 (058).

LAROCHE ML, CHARMES JP, MERLE L. Méthodologie de l'élaboration d'une liste française de médicaments potentiellement inappropriés en gériatrie. 27^{èmes} Journées Annuelles de la Société Française de Gériatrie et Gérontologie. 14-16 novembre 2006, CNIT-La Défense, Paris (France).

Communications affichées :

LAROCHE ML, NOUAILLE Y, CHARMES JP, MERLE L. Renal function evaluation in the very old. ISPE. Bordeaux, 24-26 août 2004. 20th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutics Risk Management. Bordeaux, 24-26 août 2004. Pharmacoepidemiol Drug Safety 2004, 13 : S264.

LAROCHE ML, NOUAILLE Y, AMANIOU M, CHARMES JP, MERLE L. Potentially inappropriate medication use by patients 70 years and older. 20th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutics Risk Management. Bordeaux, 24-26 août 2004. Pharmacoepidemiol Drug Safety 2004, 13 : S173.

LAROCHE ML, NOUAILLE Y, JP CHARMES, DANTOINE T, MERLE L. Adverse drug events and potentially inappropriate medication use in the elderly. ISoP Conference 2004. Dublin, 6-8 octobre 2004. Drug Safety 2004; 27(12): 941.

LAROCHE ML, CHARMES JP, NOUAILLE Y, DANTOINE T, MERLE L. Potentially inappropriate medication use in the elderly : influence of hospitalisation. Rio de Janiero (Brésil), 26-30 juin 2005. 18th Congress of the International Association of Gerontology.

LAROCHE ML, CHARMES JP, MERLE L. Are inappropriate medications the major cause of adverse drug reactions in the elderly? ISOP Annual Meeting, Liege (Belgium) 11-13 October 2006. Drug Safety 2006 ; 29 : 923 (020).

LAROCHE ML, ARBO G, DANTOINE T, MERLE L, CHARMES JP. Evaluation de la fonction rénale chez les sujets très âgés. 25^{ièmes} Journées annuelles de la Société Française de Gériatrie et Gériatrie. Paris, 6-8 octobre 2004.

LAROCHE ML, LAPEYRADE A, CHARMES JP, DANTOINE T, MERLE L. What means of evaluating kidney function are best suited to therapeutics in geriatrics? 9^{ième} congrès annuel et 26^{ièmes} Journées de Pharmacovigilance. Bordeaux, 26-28 avril 2005. Fundamental and Clinical Pharmacology 2005; 19 : 237 (P183).

LAROCHE ML, MERLE L, BOUTHIER F, CHARMES JP. Les médicaments potentiellement inappropriés chez les sujets âgés sont-ils les principaux responsables des effets indésirables ? Paris, 5-7 octobre 2005. L'Année Gériatrique 2005 ; 19(3) : 44.

LAROCHE ML, CHARMES JP, MARCHEIX A, BOUTHIER F, BOUSSAROQUE A, MERLE L. Renal function evaluation in the elderly in daily practice in order to adapt drug administration. 10^{ème} congrès annuel de la SFP, 73^{ème} congrès annuel de la SP, 27^{ème} journées de Pharmacovigilance. Montpellier, 10-12 avril 2006. Fundamental and Clinical Pharmacology 2006 ; 20 : 170 (P152).

LAROCHE ML, CHARMES JP, MERLE L. A French consensus panel for determining potentially inappropriate medication use in the elderly. 11ème congrès annuel de la SFP, 74ème congrès annuel de la SP, 28ème Journées de Pharmacovigilance. Toulouse, 11-13 avril 2007. *Fundamental and Clinical Pharmacology* 2007 ; 21 : 59 (P244).

BONGUE B, NAUDIN F, **LAROCHE ML**, GALTEAU MM, GUEGUEN R, COLVEZ A, CONVERS JP. Trends in prevalence of potentially inappropriate medication use in older in the East of France: comparison of two explicit criteria. 11ème congrès annuel de la SFP, 74ème congrès annuel de la SP, 28ème Journées de Pharmacovigilance. Toulouse, 11-13 avril 2007. *Fundamental and Clinical Pharmacology* 2007 ; 21 : 59 (P257).

LAROCHE ML, CHARMES JP, MERLE L. Consensus Delphi pour une liste française de médicaments potentiellement inappropriés chez les sujets âgés. 3^{ème} Séminaire scientifique de Pharmaco-épidémiologie. 24-25 mai 2007, Cité Internationale Universitaire, Paris.

TITRE *Le risque iatrogène chez la personne âgée : à propos des médicaments potentiellement inappropriés.*

RESUME

Les effets indésirables médicamenteux chez les personnes âgées sont fréquents et souvent graves ; la qualité de la prescription est donc importante. Les médicaments potentiellement inappropriés sont définis comme des médicaments ayant un rapport bénéfice/risque défavorable ou une efficacité discutable alors même qu'il existe des alternatives thérapeutiques plus sûres. Nos travaux ont permis de proposer une liste de médicaments potentiellement inappropriés chez les personnes âgées de 75 ans et plus, adaptée à la pratique médicale française, et s'appuyant sur la méthode de consensus Delphi. Il s'agit d'une liste de 34 critères explicites, établie à des fins épidémiologiques. Les médicaments de cette liste sont à éviter d'une manière générale et dans la mesure du possible chez les personnes âgées. Compte tenu des alternatives thérapeutiques proposées, cette liste peut être aussi utilisée par les médecins comme une aide à la prescription. Cette liste ne peut toutefois être considérée comme un unique outil de lutte contre la iatrogénie médicamenteuse. En effet, nous avons constaté que les médicaments inappropriés n'étaient pas les principaux pourvoyeurs d'effets indésirables. En revanche, le nombre de médicaments prescrits est un facteur de risque de consommation de médicaments potentiellement inadaptés et de survenue d'effets indésirables chez les personnes âgées. Nous avons montré que l'hospitalisation dans un service de gériatrie permet de réduire d'une part le nombre total de médicaments et d'autre part le nombre de médicaments inappropriés. Cette étude montre aussi la différence de perception du risque d'effets indésirables entre les gériatres et les médecins traitants. La prise de conscience de la spécificité de la prescription chez la personne âgée doit passer par des formations répétées auprès des médecins et par une sensibilisation de la population. Enfin, dans la recherche épidémiologique comme dans l'aide à la prise en charge des patients âgés, il est nécessaire de combiner à la fois les approches objectives et subjectives pour mieux comprendre et réduire la iatrogénie médicamenteuse.

MOTS-CLEFS Effets indésirables, Iatrogénie médicamenteuse, Médicaments potentiellement inappropriés, Polymédication, Gériatrie, Personnes âgées, France

TITLE *Iatrogenic risk in the elderly: about potentially inappropriate medications.*

ABSTRACT

Adverse drug reactions in older people are frequently encountered and are at times serious; the quality of geriatric prescription is thus a main issue. Potentially inappropriate drugs are medications with an unfavourable benefit/risk ratio or a questionable efficacy while other and safer therapeutic alternatives are available. We propose a list of potentially inappropriate medications for patients aged 75 years or over, adapted to the French medical practice, and established with the use of a Delphi consensus method. The list includes 34 explicit criteria established for an epidemiological purpose. Medications from this list should generally be avoided when possible in the aged. As therapeutic alternatives are put forward, the list could be considered as a prescription aid. However it should not be regarded as a unique tool for reducing adverse drug effects. Actually we have shown that inappropriate medications are not the main source of adverse effects. The number of drugs prescribed is a risk factor of both potentially inappropriate medication use and of adverse effect occurrence in the elderly. We have shown that admission to a hospital geriatric unit allows a reduction of the overall number of medications and especially that of inappropriate drugs. Our study also addresses the differing points of view between geriatricians and general practitioners. Prescription in the aged should be regarded with a particular attention and should be helped by periodical continuous medical education. Moreover, the general population awareness about this topic is to be enhanced. When regarding both epidemiological studies and elderly patient treatments, objective and subjective approaches are necessary in order to understand better drug induced iatrogenic effects and reduce their prevalence.

KEY-WORDS: Adverse drug reaction, Potentially inappropriate medications, Polypharmacy, Geriatrics, Elderly, France

DISCIPLINE : Pharmaco-épidémiologie