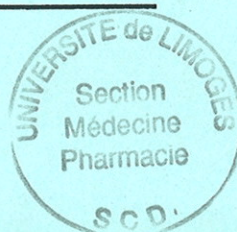


UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2004



THESE N° 128/1

**CONSOMMATION DE MÉDICAMENTS POTENTIELLEMENT
INAPPROPRIÉS DANS UNE POPULATION ÂGÉE DE 70 ANS
ET PLUS : INFLUENCE DE L'HOSPITALISATION ET EFFETS
INDÉSIRABLES.**

THESE

POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le : 1^{er} octobre 2004

PAR

Marie-Laure LAROCHE

Née le 18 septembre 1974 à Saint-Quentin (Aisne)

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 147225 7

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur MERLE Louis.....- Président
M. le Professeur DANTOINE Thierry.....- Juge
M. le Professeur PREUX Pierre-Marie.....- Juge
Mme le Docteur FOURRIER-REGLAT Annie.....- Juge
M. le Docteur CHARMES Jean-Pierre.....- Membre invité
M. le Docteur NOUAILLE Yves.....- Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

ASSESSEURS:

Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur VALLEIX Denis
Monsieur le Professeur COGNE Michel

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

ROCHE Doriane

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

* C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel
ADENIS Jean-Paul * (C.S)
ALAIN Jean-Luc
ALDIGIER Jean-Claude (C.S)
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)
ARNAUD Jean-Paul (C.S)
AUBARD Yves (C.S)

BEDANE Christophe (C.S)
BERTIN Philippe
BESSEDE Jean-Pierre
BONNAUD François (C.S)
BONNETBLANC Jean-Marie
BORDESSOULE Dominique (C.S)
BOUTROS-TONI Fernand (surnombre)
CHAPOT René
CHARISSOUX Jean-Louis
CLAVERE Pierre (C.S)
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)
COGNE Michel (C.S)
COLOMBEAU Pierre
CORNU Elisabeth
COURATIER Philippe
CUBERTAFOND Pierre
DANTOINE Thierry
DARDE Marie-Laure (C.S)
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)
DENIS François (C.S)
DESCOTTES Bernard (C.S)
DUDOGNON Pierre (C.S)
DUMAS Jean-Philippe (C.S)
DUMONT Daniel (C.S)
DUPUY Jean-Paul (surnombre)
FEISS Pierre (C.S)
FEUILLARD Jean (C.S)
GAINANT Alain (C.S)
GAROUX Roger (C.S)
GASTINNE Hervé (C.S)
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile
LABROUSSE François (C.S)
LACROIX Philippe
LASKAR Marc (C.S)
LE MEUR Yannick
LEROUX-ROBERT Claude (surnombre)
LIENHARDT-ROUSSIE Anne
MABIT Christian
MARQUET Pierre

PHYSIOLOGIE
OPHTALMOLOGIE
CHIRURGIE INFANTILE
NEPHROLOGIE
MEDECINE INTERNE
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
DERMATOLOGIE
THERAPEUTIQUE
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
PNEUMOLOGIE
DERMATOLOGIE
HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
STATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
RADIOTHERAPIE
PSYCHIATRIE ADULTES
IMMUNOLOGIE
UROLOGIE
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
NEUROLOGIE
CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
PARASITOLOGIE
PEDIATRIE
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE-HYGIENE
ANATOMIE
REEDUCATION FONCTIONNELLE
CHIRURGIE UROLOGIQUE ET ANDROLOGIE
MEDECINE DU TRAVAIL
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
HEMATOLOGIE
CHIRURGIE DIGESTIVE
PEDOPSYCHIATRIE
REANIMATION MEDICALE
IMMUNOLOGIE
ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
NEPHROLOGIE
NEPHROLOGIE
PEDIATRIE
ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE

MAUBON Antoine (C.S)
MELLONI Boris
MENIER Robert (surnombre)
MERLE Louis
MOREAU Jean-Jacques (C.S)
MOULIES Dominique (C.S)
NATHAN-DENIZOT Nathalie
PARAF François
PILLEGAND Bernard (C.S)
PIVA Claude (C.S)
PREUX Pierre-Marie
RIGAUD Michel (C.S)
SALLE Jean-Yves
SAUTEREAU Denis
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)
STURTZ Franck
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre
TREVES Richard (C.S)
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
VALLAT Jean-Michel (C.S)
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude (C.S)
VERGNENEGRE Alain (C.S)
VIDAL Elisabeth (C.S)
VIGNON Philippe
VIROT Patrice (C.S)
WEINBRECK Pierre (C.S)

RADIOLOGIE
 PNEUMOLOGIE
 PHYSIOLOGIE
 PHARMACOLOGIE
 NEUROCHIRURGIE
 CHIRURGIE INFANTILE
 ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
 ANATOMIE PATHOLOGIQUE
 HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
 MEDECINE LEGALE
 INFORMATION MEDICALE ET EVALUATION
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
 HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
 OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
 RHUMATOLOGIE
 CANCEROLOGIE
 NEUROLOGIE
 ANATOMIE
 BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
 EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
 MEDECINE INTERNE
 REANIMATION MEDICALE
 CARDIOLOGIE
 MALADIES INFECTIEUSES

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

BUCHON Daniel

MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

BUISSON Jean-Gabriel

MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

ALAIN Sophie
ANTONINI Marie-Thérèse
BOUTEILLE Bernard
CHABLE Hélène
DAVIET Jean-Christophe
DRUET-CABANAC Michel
DURAND-FONTANIER Sylvaine
ESCLAIRE Françoise

Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière
 Explorations Fonctionnelles Physiologiques
 Parasitologie - mycologie
 Biochimie et génétique moléculaire, chimie des explorations fonctionnelles
 Médecine physique et réadaptation
 Epidémiologie, économie de la santé et prévention
 Anatomie
 Laboratoire d'histologie-cytologie, cytogénétique et de
 Biologie cellulaire et de la reproduction
 laboratoire d'hématologie
 Biochimie et génétique moléculaire, chimie des explorations fonctionnelles
 Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière
 Anatomie et cytologie pathologiques
 Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière
 Laboratoire d'histologie-cytologie, cytogénétique et de
 Biologie cellulaire et de la reproduction
 Rhumatologie
 Laboratoire d'histologie-cytologie, cytogénétique et de
 Biologie cellulaire et de la reproduction

JULIA Annie
LAPLAUD Paul
MOUNIER Marcelle
PETIT Barbara
PLOY Marie-Cécile
RONDELAUD Daniel

VERGNE-SALLE Pascale
YARDIN Catherine

A notre Président et Directeur de Thèse,
Monsieur le Professeur Louis MERLE,
Professeur de Pharmacologie Clinique,
Médecin des Hôpitaux,

Vous nous avez accueillie dans votre centre de pharmacovigilance et favorisé notre enthousiasme pour la pharmacoépidémiologie. Travailler à vos côtés fut enrichissant, agrémenté d'un plaisir partagé. Vos qualités humaines sont inestimables à qui sait voir au-delà du visible. La disponibilité, l'écoute, la gentillesse et la confiance dont vous avez fait preuve nous ont profondément touchée, dans les moments de bonheur comme dans l'adversité. Que ce travail soit le témoignage de notre très profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur Thierry DANTOINE,
Professeur de Médecine Interne, Gériatrie et Biologie du Vieillissement,
Professeur des Universités,
Médecin des Hôpitaux,

Nous venons de passer un semestre à partager votre enthousiasme pour la recherche médicale auprès des personnes âgées. Vous nous avez fait l'honneur de juger ce travail sur un sujet qui devient de plus en plus crucial dans notre société vieillissante. Que cette thèse soit le témoignage de notre profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur Pierre-Marie PREUX,
Professeur des Universités,
Professeur de Santé Publique,
Praticien Hospitalier,

Avec vous, l'exotisme a été présent dès le début de notre internat. L'Institut de Neurologie Tropicale nous a ouvert des horizons professionnels et personnels dont nous ne pouvons oublier la valeur précieuse. Que ce travail soit le témoignage de toute notre reconnaissance pour votre enseignement des bases de l'épidémiologie. Croyez à notre profonde gratitude.

A Madame le Docteur Annie FOURRIER-REGLAT,
Docteur en Pharmacie
Maître de Conférence des Universités
Praticien Hospitalier

Vous nous avez inspiré le sujet de cette thèse et donné ses grandes lignes directrices. Auprès de vous, nous avons pu enrichir nos connaissances en pharmacoépidémiologie lors de notre stage bordelais. Nous espérons pouvoir encore bénéficier de vos compétences dans l'avenir. Que ce travail soit le témoignage de notre profonde gratitude.

A Monsieur le Docteur Jean-Pierre CHARMES,
Docteur en Médecine,
Praticien Hospitalier,
Chef de Service

Nous avons pu apprécier vos qualités d'écoute et de disponibilité auprès des malades, de leur famille, des équipes soignantes et de nous-même. Votre accueil chaleureux dans le Département de Gériatrie nous a permis d'appréhender la personne âgée dans sa globalité, les médicaments n'étant qu'une partie de la prise en charge. Vous avez toujours été prêt à participer à des protocoles de recherche chez les personnes âgées comme en témoigne ce travail. Recevez ici l'expression de notre profonde gratitude.

A Monsieur le Docteur Yves NOUAÏLLE,
Docteur en Médecine,
Praticien Hospitalier,

Point besoin de statistiques pour affirmer que votre personnalité est pée d'une gentillesse et d'une humanité sans égal. Vous êtes également le garde-fou du chercheur qui oublierait le malade. Si nous nous égarons, rappelez-nous qu'un individu n'est pas une moyenne. Nous vous adressons notre profond remerciement pour avoir accepté de juger cette thèse. En témoignage de notre amitié.

A ma grand-mère,
A mon grand-père,

Hier votre canne blanche, aujourd'hui blouse blanche.
Là-haut sur votre rocher lingon, vous m'avez appris la
Vie et apporté votre affection. Votre soutien a toujours
été et reste présent à tous les moments importants de mon
existence. Aujourd'hui, d'encore plus haut vous me
regardez. Que cette thèse soit le témoignage de ma
profonde affection.

A ma mère,
A mon père et à ma sœur,
A toute ma famille et petite famille,

Le chemin fut long, parfois angoissant, mais d'un tel
enrichissement. Merci de m'avoir permis de m'engager
dans cette voie. Recevez cette thèse en remerciement de
votre soutien.

A toutes les personnes, que je ne peux citer, que j'ai rencontrées durant mes études, de Rouen
à Limoges, en passant par Bordeaux, mais aussi quelque part en Mauritanie et ailleurs.

A tous mes amis,
En particulier à Marie-Agnès et Ronan, Frédérique et Antoine, Angélique...

Au Centre Régional de Pharmacovigilance de Limoges,
Et plus particulièrement à Anny, Anne, Monique, Joachim, Danièle,

Vous avez tous œuvré pendant de long mois avec courage et sérieux, vous n'avez pas compté les heures passées à dépouiller les dossiers et à saisir les informations. La qualité de votre travail m'a permis d'utiliser tout de suite cette énorme base de données, que vous avez cru à un moment tombée dans les oubliettes. Cette thèse n'a pu exploiter qu'une partie de ce vaste fichier, ce n'est donc qu'un début... J'adresse mon plus grand remerciement à toute l'équipe de pharmacovigilance pour son implication dans ce travail. Merci également pour votre accueil qui m'a permis de trouver ma voie et pour les moments d'amitié partagée.

A Natahalie Lechevallier-Michel,

Merci pour m'avoir initiée à ce fabuleux logiciel Stata qui m'a permis d'exploiter ce vaste fichier en un tour de main grâce à la « boucle miracle » et pour les conseils prodigués pour la réalisation du plan d'étude.

« Il arrive souvent que nos savoirs s'enrichissent par des biais inattendus. »

Pierre Aubé, *Eloge du mouton*

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION.	16
2. ETAT DE LA QUESTION.	17
2.1. Démographie.	17
2.2. Modifications physiologiques et pharmacologiques du sujet âgé.	18
2.2.1. Modifications pharmacodynamiques.	18
2.2.2. Modifications pharmacocinétiques.	18
2.2.2.1. Résorption.	19
2.2.2.2. Distribution.	19
2.2.2.3. Métabolisation.	20
2.2.2.4. Elimination.	20
2.2.3. Autres modifications physiologiques chez le sujet âgé.	22
2.2.4. Polypathologie et « notion de fragilité ».	24
2.3. Polymédication du sujet âgé.	26
2.4. Effets indésirables médicamenteux.	28
2.5. Médicaments potentiellement inappropriés en gériatrie.	30
2.6. Revue de la littérature concernant l'utilisation des médicaments potentiellement inappropriés en gériatrie.	33
3. OBJECTIFS.	37
3.1. Objectif principal.	37
3.2. Objectifs secondaires.	37
4. METHODES.	38
4.1. Date et lieu de l'étude.	38
4.2. Type d'étude.	38
4.3. Population de l'étude.	38
4.4. Collecte des données.	38
4.5. Variables étudiées.	40
4.6. Classification des médicaments inappropriés.	41
4.7. Saisie et analyse statistique des données.	42

4.8. Financement.	43
5. RESULTATS.	44
5.1. Population de l'étude.	44
5.1.1. Répartition par sexe et par âge.	44
5.1.2. Provenance des patients et durée de séjour.	44
5.1.3. Nombre de médicaments à l'admission et à la sortie de gériatrie.	45
5.2 Consommation de médicaments potentiellement inappropriés à l'admission.	47
5.2.1 Répartition des médicaments inappropriés à l'admission en gériatrie.	47
5.2.2 Description des consommateurs d'au moins un médicament potentiellement inapproprié à l'admission en gériatrie.	49
5.2.3 Analyse bivariée décrivant les sujets consommant au moins un médicament potentiellement inapproprié à l'admission en gériatrie.	50
5.2.4 Analyse multivariée décrivant les patients consommant au moins un médicament potentiellement inapproprié à l'admission en gériatrie.	51
5.3 Evolution au cours de l'hospitalisation.	52
5.3.1 Répartition des médicaments inappropriés à la sortie de gériatrie.	52
5.3.2 Description des consommateurs d'au moins un médicament potentiellement inappropriés entre l'admission et la sortie de gériatrie.	53
5.3.3 Comparaison de la consommation de médicaments potentiellement inappropriés entre l'admission et la sortie de gériatrie.	55
5.3.4 Détermination du nombre de sujets qui ne sont plus consommateurs de médicaments potentiellement inappropriés à la sortie de gériatrie.	57
5.3.5 Description des sujets qui ne sont plus consommateurs de médicaments potentiellement inappropriés à la sortie de gériatrie.	57
5.3.6 Analyse bivariée déterminant les patients qui ne sont plus consommateurs de médicaments potentiellement inappropriés à la sortie de gériatrie.	60
5.3.7 Analyse multivariée décrivant les patients qui ne sont plus consommateurs de médicaments potentiellement inappropriés à la sortie de gériatrie.	61
5.4. Validation des critères des médicaments potentiellement inappropriés.	61
6. DISCUSSION.	66
6.1. Représentativité de la population de l'étude.	66

6.2. Consommation de médicaments potentiellement inappropriés à l'admission en gériatrie.	67
6.3. Influence de l'hospitalisation sur la consommation de médicaments potentiellement inappropriés.	69
6.4. Ne plus être consommateur d'au moins un médicament potentiellement inapproprié à la sortie d'une hospitalisation en gériatrie.	70
6.5. Médicaments potentiellement inappropriés et effets indésirables médicamenteux. ...	71
7. CONCLUSION	73
8. BIBLIOGRAPHIE	75
9. LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES	82
ANNEXE 1	85
ANNEXE 2	87

1- Introduction

Les progrès de la médecine et de la thérapeutique médicamenteuse ont contribué à l'augmentation de l'espérance de vie. Les personnes âgées ont maintenant accès aux soins et aux thérapeutiques efficaces, ce qui contribue à améliorer leur état de santé et leur qualité de vie. Mais les effets indésirables médicamenteux restent encore un problème de santé publique. Les sujets âgés sont particulièrement exposés au risque d'effet indésirable des médicaments. La fréquence des pathologies chroniques et le nombre de maladies concomitantes par patient augmentent avec l'âge, et de façon parallèle la consommation de médicaments exposant ainsi les sujets aux interactions médicamenteuses. De plus, le vieillissement de l'organisme est responsable d'une modification de la pharmacologie de nombreux médicaments.

Aux Etats-Unis, BEERS (1997) avait déterminé une liste de médicaments potentiellement inappropriés, et calculé la fréquence de leur consommation chez les sujets âgés. La liste des médicaments inappropriés était établie à partir de la notion de bénéfice/risque d'un médicament chez le sujet âgé, et s'affranchissait des informations cliniques sur l'état de santé du malade. Plusieurs études ont été menées dans différentes situations sociales, montrant que la consommation de médicaments potentiellement inappropriés était élevée chez les patients âgés.

En France, une seule étude a étudié le problème des médicaments inappropriés chez les sujets âgés de 65 ans et plus vivant à domicile (LECHEVALLIER et al, 2003). Une liste de médicaments inappropriés a été mise au point à partir de la liste de BEERS par un groupe d'experts en l'adaptant à la pratique française. La prévalence de la consommation d'au moins un médicament inapproprié était de 40 %, avec une forte utilisation de vasodilatateurs cérébraux. Le fait d'être une femme et d'avoir un faible niveau socio-économique augmentait le risque d'une consommation de médicaments inappropriés.

L'hospitalisation a souvent pour conséquence une remise en cause du traitement du sujet hospitalisé. Plusieurs études sur ce sujet apportent des réponses contradictoires ; en ce qui concerne les médicaments inappropriés, aucun travail n'a étudié l'influence d'une hospitalisation en gériatrie sur la consommation.

L'objectif de notre étude est de déterminer la prévalence de la consommation des médicaments inappropriés en France, d'observer l'influence d'une hospitalisation sur leur consommation, et de critiquer cette liste à partir du recueil systématique des effets indésirables.

2- Etat de la question

2.1. Démographie.

La population française est estimée en 2004 à 61,7 millions d'habitants (métropole et départements d'Outre-mer compris). Les sujets de 65 ans et plus représentent 16,2 % de la population, contre 14,6 % en 1994.

L'espérance de vie a augmenté considérablement au cours de la deuxième moitié de XX^{ième} siècle. L'espérance de vie des femmes est passée de 1950 à 2003 de 69,2 ans à 82,9 ans, pour les hommes de 63,4 ans à 75,8 ans (Source INSEE). Cette augmentation de l'espérance de vie s'accompagne d'une augmentation de la survie sans incapacité.

Tableau 1 : 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

Le Limousin est la région française où la proportion de sujets âgés est la plus élevée, avec 23,9 % de personnes de 65 ans et plus, contre 16,7 % 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 ce que l'on observera en France dans le futur.

2.2. Modifications physiologiques et pharmacologiques du sujet âgé.

La plupart des systèmes ou organes majeurs de l'organisme humain subissent un déclin progressif. Chaque individu vieillit à son rythme. Ainsi, par exemple, un tiers des sujets en bonne santé n'ont pas de diminution de la clairance de la créatinine (LINDEMAN et al., 1985). En revanche, d'autres fonctions comme la régulation de la glycémie ou du pH sanguin doivent rester efficaces au cours du vieillissement. Par conséquent, certains changements physiologiques du sujet âgé entraînent des modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

2.2.1. Modifications pharmacodynamiques.

On a longtemps cru que les sujets âgés étaient beaucoup plus sensibles à l'action de nombreux médicaments, ce qui laissait supposer un changement de l'interaction pharmacodynamique des médicaments avec leurs récepteurs. Ce phénomène est observé par exemple pour les sédatifs-hypnotiques et les opioïdes. Dans d'autres cas, c'est l'action des médicaments qui est diminuée. C'est le cas par exemple des bêta-récepteurs : une concentration plus élevée d'agonistes bêta-adrénergiques est nécessaire pour avoir une action comparable par rapport aux sujets jeunes (O'MALLEY et al., 1987).

Or, on sait maintenant que la plupart de ces changements apparents sont la conséquence d'une pharmacocinétique modifiée ou d'une diminution des réponses homéostatiques (exemple : réduction de l'arc baroréflexe à l'orthostatisme).

2.2.2. Modifications pharmacocinétiques.

Les quatre étapes de la pharmacocinétique (résorption, distribution, métabolisation et élimination) subissent des modifications chez les sujets âgés.

2.2.2.1. Résorption.

Il est couramment admis que l'absorption n'est pas modifiée avec l'âge. Cependant, la vidange gastrique est plus lente, les sécrétions digestives s'amenuisent, le flux sanguin splanchnique est réduit. Il s'associe à ces facteurs des conditions liées à l'âge pouvant modifier la vitesse de résorption de certains médicaments. De telles conditions incluent des habitudes nutritionnelles modifiées, une autoconsommation d'antiacides ou de laxatifs.

2.2.2.2. 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. Le sujet âgé 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 comme le paracétamol, la digoxine, la morphine, subissent une réduction de leur volume de distribution et ont une concentration sérique, à posologie égale, plus élevée chez les sujets âgés que chez les jeunes. Les médicaments liposolubles comme les benzodiazépines, les anesthésiques comme le fentanyl, ont un volume de distribution augmenté, des taux sériques plus faibles et un relargage prolongé après stockage dans la masse grasse.

Il existe habituellement une diminution de la concentration sérique en albumine qui fixe les médicaments acides (par exemple : acide salicylique, la warfarine, la phénytoïne). Il peut y avoir une augmentation de l' α -acide glycoprotéine qui fixe les médicaments basiques (par exemple : propranolol, lidocaïne). Ainsi le rapport du médicament lié au médicament libre peut être modifié de façon appréciable (WALLACE et VERBEECK, 1987).

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.

2.2.2.3. Métabolisation.

L'activité enzymatique et le débit sanguin sont les principaux facteurs qui influencent la biotransformation hépatique des médicaments. 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, quinidine, quinine, théophylline...). Il semblerait que les plus grands changements sur les capacités enzymatiques du foie surviennent dans les réactions de phase I, c'est-à-dire lorsque le système microsomal à fonction oxydative mixte (réduction et hydrolyse) est mis en jeu. Les réactions d'oxydo-réduction hépatiques, réalisées dans le réticulum endoplasmique (ribosome) et utilisant les isoenzymes du cytochrome P450, semblent être diminuées chez les sujets âgés (TANAKA, 1998). 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 induit ou inhibé lors d'associations médicamenteuses. Les sujets âgés sont plus sensibles à des inducteurs enzymatiques comme les barbituriques, la phénytoïne, la carbamazépine, la théophylline ou la rifampicine. L'alcoolisme et le tabagisme chroniques sont aussi inducteurs du métabolisme hépatique. Les inhibiteurs enzymatiques comme l'érythromycine, l'allopurinol, l'amiodarone, le métronidazole sont responsables de modifications de la clairance hépatique. 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.

2.2.2.4. 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. Par conséquent, l'évaluation de la fonction rénale doit être systématique avant toute administration de médicaments chez la personne âgée.

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 (TAUCHI et al., 1971).

Cette filtration glomérulaire est évaluée par la clairance de la créatinine. Chez les sujets âgés, la fonction rénale ne peut pas seulement être évaluée à partir de la créatinine sérique. En effet, la masse musculaire du sujet âgé diminue et par conséquent il y a une réduction de la production de créatinine. L'évaluation de la clairance de la créatinine doit être réalisée à partir du recueil sur 24 heures des urines. Or, cette méthode n'est pas appropriée et fiable chez le sujet âgé. L'utilisation de méthodes avec des marqueurs isotopes est coûteuse. La clairance de la créatinine est alors estimée avec la formule de Cockcroft et Gault (COCKCROFT et GAULT, 1976) :

Pour les hommes : $Cl \text{ créatinine} = [(140 - \text{âge}) \times \text{Poids}] / [0,814 \times \text{créatininémie}]$

Pour les femmes : $Cl \text{ créatinine} = [0,085 \times (140 - \text{âge}) \times \text{Poids}] / [0,814 \times \text{créatininémie}]$

Cette formule a l'avantage d'utiliser peu de variables, chacune facile à recueillir : âge (en années), poids (en kg) et la créatinémie (en micromol/L). Cette formule sous-estime en général la fonction rénale réelle chez les sujets âgés. Une étude réalisée au CHU de Limoges dans une population de 1837 patients d'âge moyen de $85,2 \pm 6,6$ ans (70-103 ans, médiane : 86 ans) admis en médecine aiguë gériatrique a pu montrer une clairance de la créatinine moyenne de 35 ± 15 mL/min (5-115, médiane : 35) (CHARMES et MERLE, 1996). Cette étude allait dans le même sens qu'une étude de cohorte de Baltimore avec un suivi sur 2, 3 ou 4 décades de la fonction rénale de sujets et qui montrait une baisse progressive de la fonction rénale. Mais un tiers des sujets gardait une fonction rénale normale. (LINDEMAN et al., 1985).

Lors d'une prescription d'un médicament éliminé par les reins, comme les aminosides, certains sulfamides hypoglycémiants, la digoxine, il faut adapter la posologie et les prises en raison d'une prolongation de la demi-vie plasmatique et du risque d'accumulation jusqu'à des

concentrations toxiques du médicament. L'estimation de la clairance de la créatinine chez les sujets âgés est un élément essentiel pour pratiquer cette adaptation. Elle doit être régulièrement répétée.

2.2.3. Autres modifications physiologiques chez le sujet âgé.

D'autres facteurs peuvent aussi intervenir dans la pharmacologie du médicament chez la personne âgée, liés au vieillissement d'autres fonctions de l'organisme et des systèmes d'adaptation.

Ainsi le système nerveux subit aussi les naufrages du temps. La perméabilité de la barrière hémato-encéphalique augmente (GARTON et al., 1991), rendant le cerveau plus sensible à certaines molécules (benzodiazépines, opioïdes). L'état cognitif a également un rôle important dans le risque d'une intolérance médicamenteuse. La majorité des effets neuropsychiques induits par les médicaments à effet central sont liés à l'existence d'un vieillissement cérébral pathologique (GONTHIER et CATHEBRAS, 1999). La liste des médicaments agissant sur la cognition est longue (LARSON et al., 1987). Il faut éviter les médicaments reconnus pour avoir un effet négatif sur la cognition : les benzodiazépines, les anticholinergiques, les vestibuloplogiques au long cours et les antihypertenseurs à action centrale (DEROUESNE, 1994).

Le vieillissement physiologique entraîne une sensibilité particulière des sujets âgés à l'hypotension orthostatique (LIPSITZ, 1989). 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 gloméruli 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 (BERTEL et al., 1980),
- le remaniement de la média des artères et leur rigidité entraînant une réduction de la capacité vasomotrice,

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

Un certain nombre de médicaments sont responsables d'hypotension orthostatique comme les agonistes dopaminergiques, les antidépresseurs, les neuroleptiques, les diurétiques, les antihypertenseurs centraux (antagonistes alpha-adrénergiques), les alpha-bloquants. En plus du vieillissement physiologique et des médicaments interférant avec la régulation tensionnelle, les maladies du système nerveux autonome (diabète, maladie de Parkinson, amylose) interviennent aussi dans la survenue d'hypotension artérielle chez les sujets âgés. Ces hypotensions orthostatiques sont à l'origine de chutes.

Les chutes sont une cause importante de morbidité et de mortalité chez les personnes âgées. Les facteurs déclenchants doivent en être identifiés, qu'ils soient médicamenteux ou non. A côté de l'hypotension orthostatique, on peut observer une baisse de la vigilance aggravée par des psychotropes. Une instabilité posturale due à une faiblesse musculaire des membres inférieurs peut aussi intervenir. Les médicaments aux propriétés sédatives et les myorelaxants vont aggraver cette instabilité. Selon la méta-analyse de LEIPZIG et al. (1999) sur 40 études (1975-1993), les neuroleptiques, les antidépresseurs et les benzodiazépines multipliant le risque de chutes par 1,5.

Avec le vieillissement, on observe aussi une diminution du tonus musculaire de tous les organes. C'est surtout au niveau intestinal qu'il existe un risque cliniquement observable. Les médicaments qui agissent directement sur la contractilité du muscle lisse comme les anticholinergiques, les inhibiteurs des transferts calciques ou les morphiniques sont pourvoyeurs de constipations fréquentes chez les sujets âgés.

Dans un autre ordre d'idée, le sommeil se modifie avec l'âge : les sujets âgés ont des difficultés d'endormissement, des éveils nocturnes et des réveils précoces. Ils sont de forts consommateurs d'hypnotiques. Devant une somnolence diurne, il faut toujours rechercher une prise d'hypnotique, surtout à demi-vie longue (MORGAN, 1990). L'association de deux benzodiazépines, d'une benzodiazépine avec un dérivé morphinique ou un barbiturique est aussi fréquemment rencontrée.

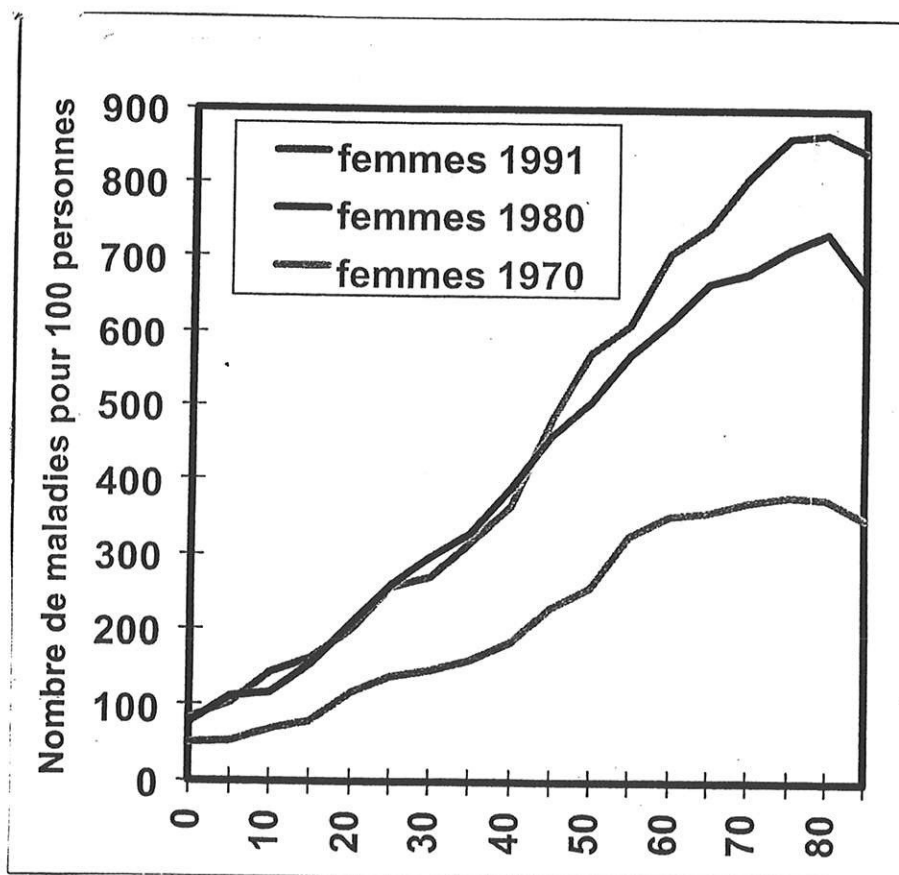
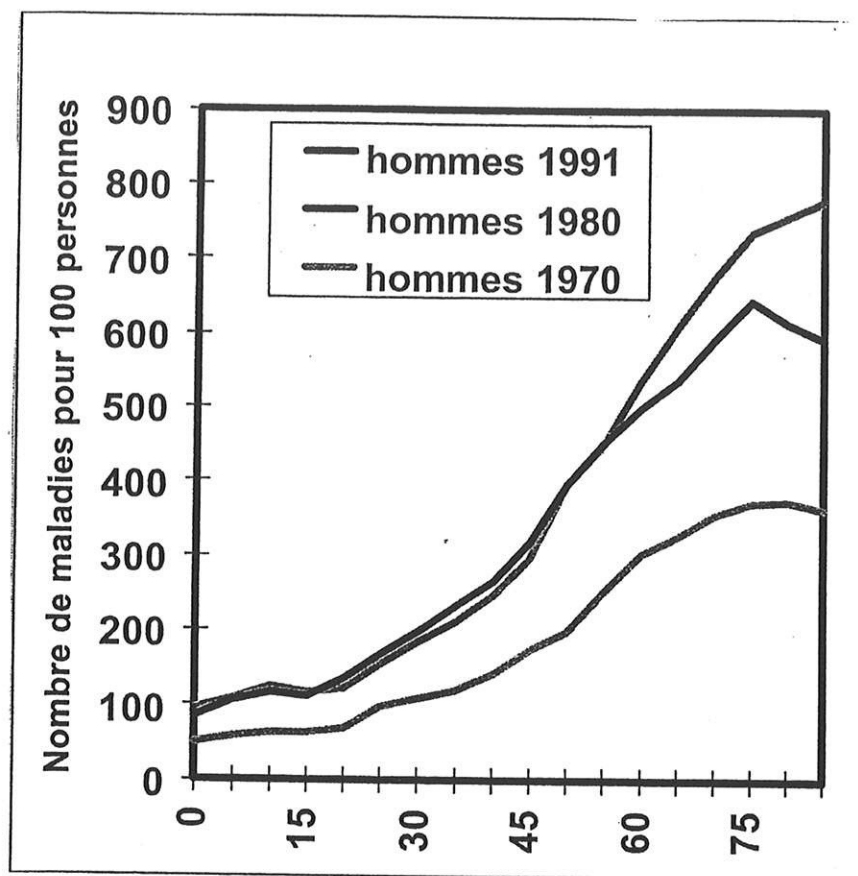
2.2.4. Polypathologie et notion de «fragilité».

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. 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 à une polymédication.

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. Les marqueurs de la fragilité sont essentiellement l'autonomie fonctionnelle, les fonctions supérieures, l'état nutritionnel et la situation sociale (WOODHOUSE et al., 1988 ; WINOGRAD et al., 1991). Il faut souligner par ailleurs que l'âge chronologique n'est pas un facteur de risque indépendant pour développer un effet indésirable médicamenteux (GURWITZ et AVORN, 1991). Il y a une grande variabilité interindividuelle ; un sujet âgé en bonne santé et actif a un métabolisme proche de celui d'un jeune.

Cette situation de fragilité rend la personne âgée plus sensible aux effets des médicaments. Certains médicaments deviennent plus dangereux que bénéfiques chez la personne âgée, ils sont alors inappropriés dans cette population.

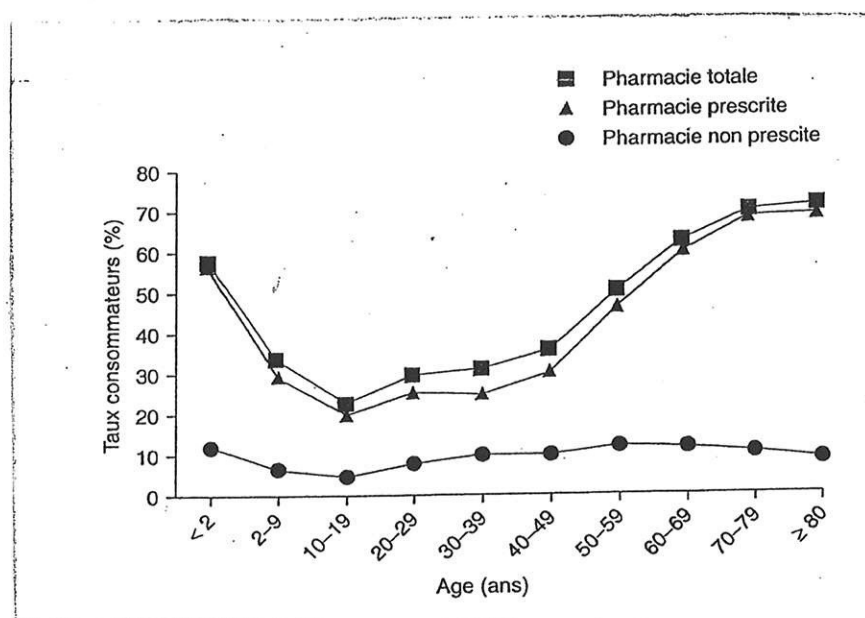
Figure 1 : Evolution de la morbidité prévalente déclarée selon l'âge et le sexe, de 1970 à 1991 : enquêtes décennales sur la santé et les soins médicaux 1970-1980-1991. Source : INSEE-CREDES.



2.3. Polymédication du sujet âgé.

Les personnes âgées de plus de 65 ans représentent plus de 15 % de la population alors qu'elles consomment près d'un tiers de toutes les prescriptions (PAILLE, 2004). 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.



L'étude PAQUID, cohorte française de 3777 sujets de 65 ans et plus vivant à domicile, a permis d'avoir une idée de la consommation médicamenteuse (FOURRIER et al., 1993 ; EMERIAU et al., 1998). Elle a montré que :

- 10,4 % des patients ne prenaient aucun médicament,
- 49 % en prenaient de 1 à 4,
- 40,6 % en prenaient 5 et plus.

Le nombre moyen de médicaments par personne était de 4,06 - passant à 5,13 en 8 ans (SALLES-MONTAUDON et al., 2000). On observait aussi que les femmes étaient 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 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 tout d'abord les médicaments cardiovasculaires suivis des psychotropes. Les antalgiques et les AINS étaient également beaucoup délivrés.

La polymédication en gériatrie peut donc être définie par une approche quantitative. On peut aussi l'aborder sous l'angle qualitatif. Il est alors pris en compte la notion de traitement adéquat ou non approprié chez la personne âgée. Ce dernier point sera repris en détail plus loin dans l'exposé.

Les raisons de la polymédication de la personne âgée sont multiples. Nous avons déjà vu l'importance de la polypathologie et du vieillissement des différentes fonctions de l'organisme. L'observance, l'automédication et la relation de la personne âgée aux médicaments sont d'autres facteurs qui expliquent une surconsommation médicamenteuse. Le comportement du prescripteur est aussi important. Devant une plainte fonctionnelle, avant d'en rechercher la vraie cause, il est souvent prescrit un traitement symptomatique. Le rapport bénéfice/risque des médicaments n'est pas toujours pesé. La réévaluation régulière de l'ordonnance n'est pas toujours réalisée. Les connaissances médicales et thérapeutiques évoluent vite. On ne peut aussi négliger l'entourage qui est demandeur d'une prise en charge des plaintes ou des troubles du comportement (et pourtant sans acharnement thérapeutique !).

Pendant l'hospitalisation, bien souvent le traitement d'un patient est modifié. 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 sujets de 65 ans et plus admis à l'hôpital, 40 % des médicaments à l'admission était interrompus, 45 % de nouveaux médicaments étaient ajoutés. Certaines catégories de médicaments prescrits augmentaient pendant l'hospitalisation : les antalgiques, les laxatifs et les antibiotiques. A noter que dans cette étude, il y avait une forte proportion d'hommes. 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 sujets de 75 ans et plus hospitalisés 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.

2.4. Effets indésirables médicamenteux.

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'effets indésirables de chacun des médicaments utilisés et à majorer le risque d'interaction entre les médicaments utilisés.

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 indépendant de survenue d'effets indésirables (GURWITZ et AVORN, 1991). D'autres facteurs interviennent : la polypathologie, la polymédication, la durée de traitement, la durée d'hospitalisation (HURWITZ, 1969, HANLON et al., 1997). Les effets indésirables médicamenteux sont également plus graves chez les sujets âgés : 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 à une perte

d'autonomie. Parfois la symptomatologie, peu spécifique, peut faire retarder le diagnostic d'effet indésirable. Il semble que les classes médicamenteuses les plus responsables d'effets indésirables sont celles qui sont fréquemment prescrites (médicaments cardio-vasculaires, psychotropes, anticoagulants et AINS) et/ou à marge thérapeutique étroite (digitaliques, anticoagulants, sulfamides hypoglycémiants, lithium, aminosides) (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 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 corticoïdes, les laxatifs ;
- l'insuffisance rénale fonctionnelle ou organique avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les IEC, les aminosides ;
- 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 deux psychotropes ;
- les accidents hémorragiques avec les anticoagulants, plus ou moins en association avec des inhibiteurs enzymatiques, des AINS ;
- les hypoglycémies avec l'insuline ou les sulfamides hypoglycémiants, 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, vomissement, trouble du transit) qui peuvent révéler un surdosage médicamenteux (digitalique) ou après une antibiothérapie à large spectre ;

- les allergies médicamenteuses ;
- les symptômes anti-cholinergiques (rétention urinaire, constipation, hypertonie oculaire, trouble de l'accommodation, confusion) avec les anti-cholinergiques (neuroleptiques, antidépresseurs imipraminiques, antihistaminiques H1, disopyramide) ;
- les dysthyroïdies liées principalement à l'amodiarone.

LINDLEY et al. (1992) montrait que les médicaments inappropriés étaient une cause majeure d'effets indésirables chez les personnes âgées. Dans cette étude de pharmacovigilance systématique auprès de 429 sujets de 65 ans et plus admis à l'hôpital, la proportion de sujets prenant des médicaments contre-indiqués était de 11,5 % et de 27 % pour les médicaments inutiles. Il y avait eu 25 % d'effets indésirables dont 50 % étaient dus à des médicaments inappropriés et/ou inutiles.

2.5. Médicaments potentiellement inappropriés en gériatrie.

Certaines prescriptions médicamenteuses sont considérées comme inadaptées chez les sujets âgés en raison d'un profil de tolérance défavorable par rapport à d'autres solutions thérapeutiques et/ou en raison d'une efficacité douteuse. Cette notion générale a été précisée et explicitée par un groupe d'experts gériatres et pharmacologues aux USA. Leurs travaux ont abouti à l'élaboration d'une liste de classes thérapeutiques ou de molécules dont la prescription peut être considérée comme inappropriée chez les sujets âgés. Cette liste, aussi appelée «critères de BEERS», du nom du premier auteur de la publication décrivant ces critères et leur mode d'élaboration, a été utilisée dans plusieurs études pharmaco-épidémiologiques.

Les premiers critères de BEERS furent publiés en 1991 (BEERS et al., 1991). Ils avaient été élaborés pour identifier l'utilisation de médicaments inappropriés chez les sujets âgés, fragiles, résidant en maison de retraite, en l'absence de données cliniques et d'indication. Après le consensus de 13 experts, une liste de 12 classes médicamenteuses ou médicaments indépendamment des doses et une liste tenant compte du dosage et de la durée de prescription, soit 24 classes au total, ont été définies. Par exemple, les benzodiazépines à demi-vie d'action courte ont un meilleur profil de sécurité que les benzodiazépines à longue demi-vie ou le

méprobamate ou les barbituriques à courte demi-vie chez la personne âgée. L'amitriptyline entraînant une hypotension orthostatique et ayant un effet anticholinergique, les antihypertenseurs dits centraux avec leurs effets sur le système nerveux central, les anti-inflammatoires non stéroïdiens comme l'indométhacine et le phénylbutazone avec leurs effets sur le système nerveux central et toxicité de la moelle osseuse respectivement, la chlorpropamide à longue demi-vie induisant parfois un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, le propoxyphène et la pentazocine avec leur effet sur le système nerveux central et leur toxicité cardiaque, le dipyridamole avec ses effets sur le système nerveux central, les myorelaxants agissant sur le système nerveux central et la triméthobenzamide entraînant vertiges, diarrhées, éruptions cutanées, syndrome extrapyramidal sont considérés comme inappropriés en raison des problèmes rencontrés chez la personne âgée. Certains médicaments sont d'efficacité discutable : propoxyphène, pentazocine, cyclandelate, isoxsuprine, dipyridamole et triméthobenzamide. Enfin, des médicaments sont considérés inappropriés s'ils sont utilisés à une dose trop élevée ou pendant une durée excessive. C'est le cas par exemple de la supplémentation ferrique qui ne doit pas excéder 325 mg/j.

Cette liste a été utilisée dans plusieurs études dans les maisons de retraite (BEERS et al., 1991 ; BEERS et al., 1992 ; GUPTA et al., 1996), mais aussi dans d'autres conditions comme à domicile 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 incluant les nouvelles informations disponibles dans la littérature sur leur profil de tolérance chez la personne âgée,
- généraliser les critères à une population de 65 ans et plus,
- donner un taux relatif de sévérité à chaque critère,
- identifier des alertes supplémentaires qui peuvent être appliquées 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 de tolérance 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 d'experts comprenant des pharmacologues et des gériatres a utilisé la méthode Delphi (méthode qualitative de détermination d'un référentiel) pour établir cette nouvelle liste. Elle comprend 28 médicaments ou classes médicamenteuses applicables à toutes les personnes âgées, et 35 médicaments dans 15 conditions médicales connues (Annexe 1).

Cette approche présente néanmoins deux limites principales, entraînant une sensibilité et une spécificité mauvaises. La première est liée au fait que l'analyse ne tient pas compte de l'indication pour laquelle le médicament est prescrit. Ainsi dans certain cas, l'utilisation d'un médicament « inapproprié » peut être justifiée par une indication particulière. Par exemple, les antidépresseurs tricycliques figurent dans cette liste en raison de leur profil de tolérance moins bon chez les sujets âgés que celui d'autres antidépresseurs aussi efficaces. Pourtant dans certaines indications comme les douleurs neuropathiques ou les dépressions résistantes, leur prescription peut être pertinente chez un sujet âgé. La seconde limite est liée au fait que cette analyse ne tient pas compte de la qualité des diagnostics médicaux des patients âgés ayant motivé la prescription. Le fait qu'un médicament ne figure pas parmi les médicaments inappropriés, ne signifie pas *ipso facto* que sa prescription soit justifiée, notamment si le diagnostic sur lequel repose l'indication n'est pas correctement posé. Par exemple, la dompéridone, un antiémétique, ne figure pas dans cette liste. Toutefois, sa prescription peut être contestable dans le cas de nausées liées à une intoxication digitalique non diagnostiquée.

Malgré cela, les critères de BEERS sont un outil épidémiologique utile pour déterminer une fréquence de consommation de médicaments inappropriés au niveau d'une population de sujets âgés. Après avoir mis en évidence le phénomène, cette liste pourrait permettre de conduire des essais d'intervention pour diminuer le risque d'effets indésirables des médicaments inappropriés chez les sujets âgés.

2.6. Revue de la littérature concernant l'utilisation des médicaments potentiellement inappropriés en gériatrie.

Plusieurs études ont été publiées concernant l'utilisation de médicaments potentiellement inappropriés selon les critères de BEERS chez les sujets âgés dans différents types de pratique médicale (Tableau 2).

La prévalence de la consommation d'au moins un médicament inapproprié chez les sujets âgés 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 visites médicales, la prévalence varie de 2,9 % (consultations externes) à 5,0 % (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 inappropriés les plus souvent retrouvés sont : les benzodiazépines à longue demi-vie, le dipyridamole, le propoxyphène et l'amitriptyline. Quelques médicaments de la liste de BEERS ne sont jamais ou rarement prescrits : les barbituriques, la phénylbutazone, le méprobamate, ainsi que le cyclandélate, l'isoxsuprine, la pentazocine, la triméthobenzamide, l'orphenidrate qui ne sont pas commercialisés en France.

Tableau 2 : Quelques études sur les médicaments inappropriés en gériatrie d'après les critères de BEERS 1991 et 1997.

Référence	Population	Taille échantillon	Type d'étude	Source des données (années d'étude)	Prévalence (%)	Critères
Beers et al. (1992)	Maisons de retraite	1 106	Cohorte, prospective	Prescriptions (1990-91)	40,3 %	Liste de Beers 1991
Stuck et al. (1994)	Foyers de personnes âgées	414	Transversale, rétrospective	Interview (1989-90)	14,0 %	Liste de Beers 1991 modifiée
Spore et al. (1997)	Maisons de retraite médicalisées	2 054	Transversale, rétrospective	Interview (1993)	24,1 % 17,9 %	Liste de Beers 1991 Liste de Beers 1991 modifiée ^a
Willcox et al. (1994)	Domicile	6 171	Cohorte, rétrospective	NMES (1987)	23,5 %	20 médicaments de Beers ^b
Aparusu and Fliginer (1997)	Patients ambulatoires au cabinet médical	8 713	Transversale, rétrospective	NAMCS (1992)	5 %	20 médicaments de Beers ^b
Aparusu and Sitzman (1999)	Patients ambulatoires en consultation externe	4 202	Transversale, rétrospective	NHAMCS (1994)	2,9 %	20 médicaments de Beers ^b
Golden et al. (1999)	Maisons de retraite	2 139	Transversale, rétrospective	Pharmacies (1997)	39,7 %	Critères de Beers 1997
Fick et al. (2001) ^c	Medicare	2 336	Transversale, rétrospective	HMO (1997-98)	24,5 %	Critères de Beers 1997
Hanlon et al. (2000)	Domicile	3 314 2 551	Longitudinale, rétrospective	Duke EPESE (1989-90 1992-93)	27 % 22,6 %	Critères de Beers 1997
Zhan et al. (2001)	Domicile	2 455	Transversale, rétrospective	MEPS (1996)	21,3 %	Critères de Beers 1997
Chin et al. (1999)	Hôpital	898	Cohorte prospective	CHU de Chicago (1995-96)	10,6 % (entrée) 3,6 % (pendant le séjour) 5,6 % (sortie)	Critères de Beers 1997

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

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

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

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.

Quelques études ont essayé de mettre en évidence les facteurs influençant la consommation de médicaments potentiellement inappropriés chez les sujets âgés (STUCK et al., 1994 ; APARUSU et SITZMAN, 1999 ; SPORE et al., 1997). La régression linéaire ou la régression logistique ont été utilisées, les variables indépendantes étaient différentes selon les études. Il apparaît une association positive entre la consommation de médicaments inappropriés et le nombre total de médicaments prescrits (CHIN et al., 1999 ; FICK et al., 2001 ; GOLDEN et al., 1999 ; HANLON et al., 2000). Deux études retrouvent une relation positive entre l'utilisation d'un médicament inapproprié et une classe médicamenteuse (antispasmodiques, anxiolytiques, antidépresseurs, antalgiques) ou une maladie (dépression) (STUCK et al., 1994 ; APARUSU et SITZMAN, 1999). Une autre étude trouve une relation positive entre la consommation de médicaments inappropriés et la dégradation de l'état cognitif (SPORE et al., 1997). L'âge est le seul facteur démographique associé de façon négative avec l'utilisation de médicaments inappropriés chez les patients résidant en maison de retraite (BEERS et al., 1992).

Quelques études portent sur des patients vivant à domicile. L'étude finlandaise de PITKALA et al. (2002) réalisée auprès de 3 219 patients, retrouvait une prescription inadéquate chez 12,5 % d'entre eux, deux prescriptions inadéquates chez 1,3 %. Les médicaments inappropriés les plus fréquents étaient : dipyridamole (3,6 %), benzodiazépines à longue demi-vie d'action (2,6 %), amitriptyline (1,6%), ergot de seigle (1,6%), myorelaxants (1,2%) et méprobamate (1,1%).

Plus récemment en France, une prévalence des consommateurs de médicaments inappropriés a été déterminée à partir de la cohorte 3C (LECHEVALLIER et al., 2003). Cette cohorte avait recruté 9 294 sujets vivant à domicile en 1999 dans 3 villes françaises : Bordeaux, Dijon et Montpellier. Un des objectifs de cette étude était de décrire la consommation médicamenteuse du sujet âgé et d'analyser les prescriptions inappropriées. Après l'analyse des données, près de 40 % des sujets utilisaient au moins un médicament potentiellement inapproprié : 23,4 % des patients utilisaient 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 %, 80ans 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, $p<0,0001$). Dans cette population française de sujets âgés, le fait d'être une femme et d'avoir un bas niveau socioculturel réduisait les chances de recevoir un traitement optimal.

GUPTA et al. (1996) ont examiné l'impact de la prescription de médicaments inappropriés (basée sur les critères de BEERS) sur les coûts médicamenteux et la mortalité chez les sujets âgés vivant en maison de retraite. Ils déterminaient une relation positive entre le nombre de médicaments inappropriés et le coût pharmaceutique après contrôle des facteurs de confusion. En revanche, l'analyse multivariée ne révélait aucune association entre la prescription de médicaments inappropriés et la mortalité. Les auteurs suggéraient alors que la prescription de médicaments inappropriés pouvait avoir une influence sur les coûts pharmaceutiques, mais ne semblait pas être un facteur majeur de mortalité.

En France, on ne dispose donc que d'une seule étude sur la consommation de médicaments inappropriés chez les sujets âgés vivant à domicile (LECHEVALLIER et al., 2003). Des questions persistent, notamment quant à l'influence de l'hospitalisation sur la consommation de médicaments inappropriés chez les sujets âgés est inconnue. Par ailleurs, une validation et une critique des critères employés pour définir les médicaments inappropriés n'a jamais été réalisée à partir du recueil systématique des effets indésirables chez les personnes âgées.

3- Objectifs

3.1. Objectif principal.

Estimer la prévalence de la consommation de médicaments potentiellement inappropriés à l'admission et à la sortie d'une hospitalisation en médecine aiguë gériatrique dans une population âgée de 70 ans et plus.

3.2. Objectifs secondaires.

Déterminer les facteurs de risque d'être consommateur de médicaments inappropriés à l'admission.

Déterminer les facteurs de ne plus être consommateur de médicaments inappropriés à la sortie d'une hospitalisation de médecine aiguë gériatrique.

Etudier la validité des critères de la liste des médicaments potentiellement inappropriés en étudiant la relation entre leur consommation et la survenue d'effets indésirables.

4. Méthodes

4.1. Date et lieu de l'étude.

L'étude a été réalisée dans l'unité de 20 lits de Médecine aiguë gériatrique du Département de Gériatologie Clinique du Centre Hospitalier Universitaire de Limoges (Dr CHARMES). Elle s'était déroulée durant 51 mois (du 3/1/1994 au 30/4/1996 et du 30/4/1997 au 20/1/1999).

4.2. Type d'étude.

Il s'agissait d'un recueil systématique de pharmacovigilance, réalisé de façon prospective, de données sur la consommation médicamenteuse et les effets indésirables survenant dans une population de sujets âgés de 70 ans et plus admis en médecine aiguë gériatrique.

4.3. Population d'étude.

L'étude incluait tous les patients de 70 ans et plus qui étaient admis dans l'unité de médecine aiguë gériatrique. Ils étaient identifiés par la surveillance quotidienne du registre des admissions du service. Les patients pouvaient venir de leur domicile ou d'une institution (maison de retraite, hôpital,...). Le seul critère d'exclusion était un malade décédé dans les heures suivant son admission et non vu par un pharmacovigilant.

4.4. Collecte des données.

Après identification dans le registre des admissions, le patient était vu dans les 48 heures après son admission par un pharmacovigilant. Le recueil des données a été réalisé à l'aide d'un questionnaire standardisé.

- Le traitement à l'admission et à la sortie :

La liste des médicaments à l'admission à l'hôpital était supposée être le reflet du traitement pris par le sujet âgé chez lui. Elle était établie à partir des ordonnances du patient, de la lettre du médecin adressant le malade, de l'interrogatoire du malade ou de sa famille, voire de la prise de contact téléphonique avec le médecin traitant. La liste des médicaments à la sortie de l'hospitalisation était recueillie dans le compte-rendu d'hospitalisation. L'indication, la dose et la durée du traitement n'ont pas été recueillies.

- Les données socio-démographiques et cliniques :

A partir de la consultation du dossier médical et du compte-rendu d'hospitalisation, diverses variables concernant le patient ont été recueillies. Les données socio-démographiques étaient : âge, sexe, domicile ou institution. Les variables cliniques et biologiques à l'admission étaient : poids, pression artérielle couchée et debout, fréquence cardiaque, numération des leucocytes et plaquettes, taux d'hémoglobine, glucose, créatinine sérique avec estimation de la clairance de la créatinine par la formule de Crockroft et Gault, sodium, potassium, calcium, protides, albumine et pré-albumine, activité sérique des transaminases TGO et TGP, phosphatases alcalines. Les antécédents médicaux, le motif d'hospitalisation et la durée de séjour étaient enregistrés.

- Les effets indésirables :

A partir du dossier médical et du compte-rendu d'hospitalisation, il était identifié les effets indésirables. Ils pouvaient être le motif d'hospitalisation ou survenir pendant l'hospitalisation. Une procédure classique de pharmacovigilance était effectuée. L'imputabilité d'un médicament dans la survenue d'un effet indésirable est basée sur 3 critères : chronologie, sémiologie et bibliographie. (BEGAUD et al., 1985) Le critère chronologique est basé d'une part sur le délai de survenue de la symptomatologie par rapport à une administration unique du médicament ou au début du traitement, d'autre part sur le devenir des troubles après l'arrêt de la thérapeutique estimée suspecte. Le critère sémiologique résulte d'une démarche de diagnostic différentiel par la recherche d'une cause autre (examens complémentaires, terrain et antécédents de l'individu,...). La sémiologie peut

être renforcée par des dosages pharmacologiques, des tests allergologiques, des investigations histologiques. L'association des critères chronologique et sémiologique détermine l'imputabilité intrinsèque. Le critère bibliographique constitue l'imputabilité extrinsèque et repose sur la consultation de la littérature. Chacun des trois critères est coté de 1 à 3. Le score d'imputabilité intrinsèque est associé à celui de l'imputabilité extrinsèque, et permet de déterminer le degré de responsabilité du médicament dans l'apparition de l'effet secondaire.

Imputabilité intrinsèque (I)

		Sémiologie (S)		
		S1	S2	S3
Chronologie (C)	C0	I0	I0	I0
	C1	I1	I1	I2
	C2	I1	I2	I3
	C3	I3	I3	I4

Score d'imputabilité intrinsèque

I0 : Paraissant exclue

I1 : Douteuse

I2 : Plausible

I3 : Vraisemblable

I4 : Très vraisemblable

4.5. Variables étudiées.

Pour répondre aux objectifs définis plus haut, seuls les quelques données suivantes ont été exploitées.

Les médicaments à l'admission et à la sortie ont été classés en potentiellement inappropriés ou appropriés. Cette classification est explicitée en détail dans le paragraphe suivant. Le nombre de médicaments total à l'admission a été classé en 4 catégories : 0-3, 4-6, 7-9, 10 et plus.

Les données socio-démographiques et cliniques retenues ont été : âge, sexe, domicile ou institution, durée de séjour, motif d'hospitalisation. Une catégorie âge a été créée : moins de 90 ans, plus de 90 ans (en vue d'une comparaison ultérieure avec une étude en cours sur la consommation médicamenteuse chez les 90 ans et plus). Les antécédents et les variables biologiques n'ont pas été exploités dans cette étude.

Pour les effets indésirables, le score d'imputabilité a été simplifié en deux catégories : effet indésirable = oui lorsque le score était I2, I3 et I4, effets indésirable = non pour les scores I0 et I1. Les médicaments en cause ont été identifiés et classés appropriés ou inappropriés. Les effets indésirables ont été classés en grandes catégories comprenant : trouble cardiovasculaire, hypotension orthostatique (HTO), trouble digestif, atteinte hépatique, trouble ionique (Na^+ , K^+ , Ca^{++} ...), trouble métabolique (thyroïde, glycémie...), trouble neuropsychiatrique, syndrome extrapyramidal, trouble musculaire, chute, atteinte cutanée, atteinte hématologique, interaction médicamenteuse, autres.

4.6. Classification des médicaments inappropriés.

La liste des critères des médicaments potentiellement inappropriés utilisée dans cette étude est celle qui a été établie dans le cadre de l'étude des 3 cités (3C). Cette cohorte avait recruté 10000 sujets vivant à domicile en 1999 dans 3 villes françaises : Bordeaux, Dijon et Montpellier. Un des objectifs de cette étude était de décrire la consommation médicamenteuse du sujet âgé et d'analyser les prescriptions inappropriées. Pour répondre à ce dernier point, une liste de médicaments potentiellement inappropriés a été établie à partir de celle de BEERS. Cette liste a été adaptée à la pratique française par un groupe d'experts comprenant des gériatres, des pharmacologues et des épidémiologistes. Toutes les spécialités disponibles en France pouvant être incluses dans les critères de BEERS ont été reconsidérées. Trois critères ont été ajoutés : utilisation de deux ou plus de deux anti-inflammatoires non stéroïdiens, utilisation de deux ou plus de deux psychotropes de la même classe thérapeutique, médicament aux propriétés anticholinergiques autre que ceux listés par BEERS. Des critères de BEERS n'ont pas été inclus : les benzodiazépines à doses élevées, la digoxine et la supplémentation en fer à forte dose car on ne dispose de la posologie dans les études françaises, ainsi que la mépéridine qui n'est pas disponible en France (Annexe 2).

4.7. Saisie et analyse statistique des données.

Les données ont été saisies sur le logiciel Stat View 5.0 (SAS Institute, Cary, USA).

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel Stata 7.0 (Stata Corporation, Texas, USA).

Il a été fait une analyse descriptive de la population de l'étude (âge, sexe, domicile ou institution), de la consommation médicamenteuse à l'admission et à la sortie en gériatrie. L'analyse comparative reposait sur le test de Student pour les variables quantitatives et le test du Chi2 pour les variables qualitatives (seuil de significativité à 5 %).

La prévalence de la consommation de médicaments potentiellement inappropriés a été définie comme le nombre d'individus prenant au moins un médicament inapproprié sur le nombre total d'individus de l'étude. La répartition du nombre d'individus a été déterminée pour chaque critère de la liste de médicaments inappropriés, puis les consommateurs de médicaments potentiellement inappropriés ont été décrits. Une analyse par régression logistique bivariée a permis de déterminer la force de relation entre la variable dépendante (avoir au moins un médicament inapproprié à l'admission) et les variables indépendantes (sexe, classe d'âge, provenance, durée de séjour, nombre de médicaments à l'admission), en déterminant des rapports de cotes et leurs intervalles de confiance à 95 %. La régression logistique a été ensuite utilisée pour déterminer les facteurs indépendants associés au fait d'être consommateur d'au moins un médicament inapproprié à l'admission. La procédure de stratégie a été celle de HOSMER et LEMESHOW (1989). La sélection des variables a été faite à partir de la question posée et de l'association statistique avec la variable dépendante (seuil conservateur p inférieur ou égal à 0,25). Une procédure pas à pas descendante manuelle du modèle sans terme d'interactions a été utilisée en éliminant les variables les moins significatives (seuil de significativité à 5 %) et en vérifiant qu'il n'y avait pas de modifications des coefficients des variables restantes.

Il a été ensuite déterminé la prévalence de la consommation de médicaments potentiellement inappropriés à la sortie de l'hôpital, ainsi que la répartition selon les différents critères. La consommation de médicaments inappropriés a été comparée entre l'admission et la sortie en utilisant le test apparié de Mac Némar (seuil de significativité à 5 %).

La notion «ne plus être consommateur de médicaments inappropriés à la sortie d'une hospitalisation» a été définie comme le fait d'avoir consommé au moins un médicament inapproprié à l'admission et ne plus avoir aucun médicament inapproprié à la sortie. Une analyse par régression logistique bivariée a permis de déterminer la force de relation entre la variable dépendante (ne plus être consommateur de médicament inapproprié) et les variables indépendantes (sexe, classe d'âge, provenance, durée de séjour, nombre de médicaments à l'admission), en déterminant des rapports de cotes et leurs intervalles de confiance à 95 %. La régression logistique a été ensuite utilisée pour déterminer les facteurs indépendants associés au fait de ne plus être consommateur de médicament inapproprié selon la procédure de stratégie de HOSMER et LEMESHOW précédemment décrite.

Pour critiquer l'outil de classification, nous nous sommes intéressés aux effets indésirables survenus dans la population d'étude. La prévalence des effets indésirables a été déterminée dans la population totale et dans celle consommant au moins un médicament inapproprié. Une relation entre la survenue d'un effet indésirable et la consommation d'au moins un médicament inapproprié a été étudiée en recherchant les facteurs associés.

4.8. Financement.

La source de financement de cette étude a été l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS) dans le cadre de l'appel d'offre de pharmacologie clinique et thérapeutique.

5. Résultats

5.1. Population de l'étude.

Au total, 2018 patients de 70 ans et plus ont été inclus durant les 51 mois de l'étude. Pour étudier l'influence de l'hospitalisation sur la consommation de médicaments inappropriés, il n'a pas été tenu compte des 257 patients qui sont décédés pendant l'hospitalisation.

L'analyse des données a porté sur 1761 patients.

5.1.1. Répartition par sexe et par âge.

L'échantillon d'étude était composé de 1240 femmes (70,4 %) et 521 hommes (29,6%). L'âge moyen de cette population était de $84,9 \pm 6,6$ ans [70-103]. Les femmes étaient significativement plus âgées que les hommes avec respectivement $85,7 \pm 6,4$ ans [70-103] et $83,1 \pm 6,8$ ans [70-103] ($p < 0,05$). Cette population a été classée en deux classes d'âge : 1292 sujets (73,4 %) avaient moins de 90 ans et 469 (26,6 %) avaient 90 ans et plus.

5.1.2. Provenance des patients et durée de séjour.

Les patients venaient pour une grande majorité de leur domicile (1193 soit 74,6%), les autres (406 soit 25,4%) étaient institutionnalisés (maison de retraite, hôpital...).
(162 données manquantes)

La durée de séjour moyenne était de $13,7 \pm 8,1$ jours [0-111].

5.1.3. Nombre de médicaments à l'admission et à la sortie de gériatrie.

Tableau 3 : Répartition des patients en fonction du nombre total de médicaments à l'admission et la sortie de gériatrie, Limoges, 1994-1999.

Nombre de médicaments	Nombre de patients (%) à l'admission	Nombre de patients (%) à la sortie
0-3	341 (16,9%)	454 (22,5%)
4-6	779 (38,6%)	893 (44,2%)
7-9	621 (31,8%)	522 (25,9%)
≥ 10	277 (13,7%)	149 (7,4%)

Tableau 4 : Nombre de médicaments à l'admission et à la sortie de gériatrie en fonction des caractéristiques des patients, Limoges, 1994-1999.

	Nombre de sujets	Nombre de médicaments à l'admission		Nombre de médicaments à la sortie		Différence du nombre de médicaments entre l'admission et la sortie
	N	n [min-max]	p	n [min-max]	p	
Total	1761	6,2 ± 3,1 [0-24]		5,4 ± 2,5* [0-16]		0,8 ± 2,9
Sexe						
Femme	1240	6,2 ± 2,9	ns	5,3 ± 2,5	<0,05	0,9 ± 2,8
Homme	521	6,2 ± 3,2		5,6 ± 2,4		0,6 ± 3,1 ^a
Provenance						
Domicile	1193	5,9 ± 3,1	<0,05	5,3 ± 2,4	<0,05	0,7 ± 2,8
Institution	406	6,9 ± 3,1		5,7 ± 2,5		1,2 ± 2,9 ^b
Classe d'âge						
< 90 ans	1292	6,3 ± 3,1	<0,05	5,5 ± 2,5	<0,05	0,8 ± 2,9
≥ 90 ans	469	5,9 ± 2,9		5,2 ± 2,4		0,8 ± 2,8 ^a

* : p < 0,0001

a : non significatif

b : p < 0,05

On observe une consommation significativement plus importante chez les patients institutionnalisés par rapport à ceux qui vivent à domicile. Le traitement à l'hôpital était

allégé puisqu'on notait moins de médicaments à la sortie qu'à l'admission, ce phénomène étant plus marqué pour les patients institutionnalisés.

Figure 3 : Nombre de médicaments à l'admission en gériatrie en fonction de l'âge, Limoges, 1994-1999.

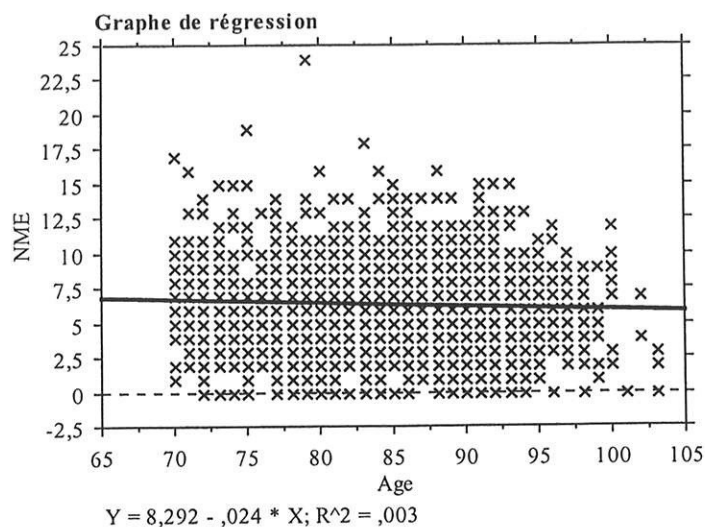
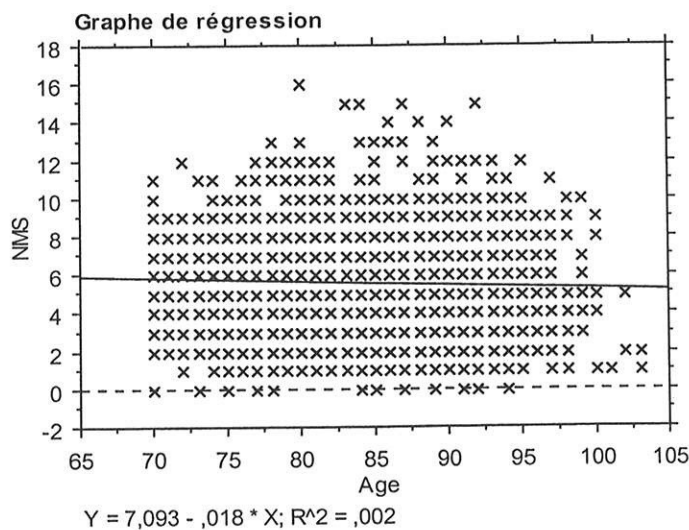


Figure 4 : Nombre de médicaments à la sortie de gériatrie en fonction de l'âge, Limoges, 1994-1999.



Enfin, on observe une légère diminution du nombre de médicaments avec l'âge.

5.2. Consommation de médicaments potentiellement inappropriés à l'admission

5.2.1. Répartition des médicaments potentiellement inappropriés à l'admission en gériatrie.

67,2 % (IC95% : 64,9-69,4) des patients prenaient au moins un médicament potentiellement inapproprié à l'admission en gériatrie.

Les 5 critères de médicaments inappropriés les plus fréquemment retrouvés à l'admission étaient : les vasodilatateurs cérébraux (37,3%), les benzodiazépines à $\frac{1}{2}$ vie >20 heures (23,3%) et les propoxyphènes (7,9%), suivis des antidépresseurs aux propriétés anticholinergiques (7,7%) et de l'association de 2 ou plus de deux psychotropes de la même classe (6,5%).

Tableau 5 : Répartition des critères des médicaments potentiellement inappropriés à l'admission en gériatrie, Limoges, 1994-1999.

	n	%
Tous critères	1183	67,18
Critère 1. Propoxyphène : Dextropropoxyphène seul ou associé	140	7,95
Critère 2. Indométacine	2	0,11
Critère 3. Phénylbutazone	0	0
Critère 4. Pentazocine	0	0
Critère 5. Antiémétiques donnant des effets extrapyramidaux	30	1,70
Critère 6. Relaxants musculaires et antispasmodiques	28	1,59
Critère 7. Benzodiazépine $\frac{1}{2}$ vie $\geq$ 20 heures	411	23,34
Critère 8 et 9 : Antidépresseurs aux propriétés anticholinergiques	136	7,72
Critère 10. Méprobamate et autres carbamates	64	3,63
Critère 12. Chlordiazépoxyde et diazépam	21	1,19
Critère 13. Disopyramide	12	0,68
Critère 15. Dipyridamole	72	4,09
Critère 16. Méthylidopa	12	0,68
Critère 17. Réserpine	1	0,06
Critère 18. Chorpropramide	7	0,40
Critère 19. Antispasmodiques gastro-intestinaux avec effets anticholinergiques	6	0,34
Critère 20. Antihistaminiques H1 anticholinergiques	62	3,52
Critère 21. Diphenhydramine	7	0,40
Critère 22. Hydergine et vasodilatateurs cérébraux	657	37,31
Critère 24. Barbituriques	36	2,04
Critère 26. Ticlopidine	22	1,25
Critère 27. Anticholinergiques	83	4,71
Critère 28. Prescription de 2 ou plus de deux AINS	52	2,95
Critère 29.1. Prescription de 2 ou plus de deux psychotropes de la même classe	114	6,47

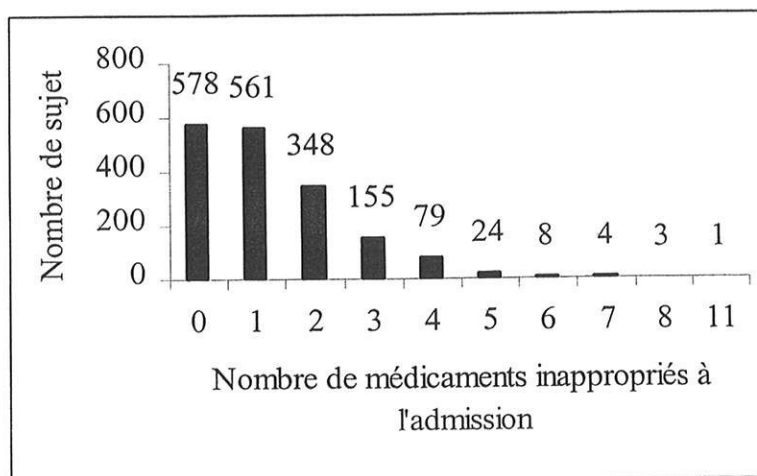
5.2.2. Description des consommateurs d'au moins un médicament potentiellement inapproprié à l'admission en gériatrie.

Tableau 6 : Description des patients consommant au moins un médicament potentiellement inapproprié à l'admission en gériatrie, Limoges, 1994-1999.

Variables	Nombre de patients
Tous critères	1183
Sexe	
Femme	849 (71,8 %)
Homme	334 (28,2 %)
Classe d'âge	
< 90 ans	878 (74,2 %)
≥ 90 ans	305 (25,8 %)
Provenance *	
Domicile	814 (74,8 %)
Institution	274 (25,2 %)
Durée de séjour (jours)	13,8 ± 7,8
Nombre de médicaments à l'admission	
0-3	124 (10,5 %)
4-6	444 (37,5 %)
7-9	415 (35,1 %)
≥ 10	200 (16,9 %)

* : 95 données manquantes

Figure 5 : Répartition du nombre de sujets en fonction du nombre de médicaments inappropriés à l'admission en gériatrie, Limoges, 1994-1999.



Parmi les sujets qui prenaient un médicament potentiellement inapproprié :

47,4 % des sujets prenaient un médicament potentiellement inapproprié.

29,4 % des sujets prenaient deux médicaments potentiellement inappropriés.

23,2 % des sujets prenaient 3 ou plus de trois médicaments potentiellement inappropriés.

5.2.3. Analyse bivariée décrivant les sujets consommant au moins un médicament inapproprié à l'admission en gériatrie.

Tableau 7 : Facteurs décrivant les sujets consommant au moins un médicament potentiellement inapproprié à l'admission en gériatrie, Limoges, 1994-1999.

Variables	RC (IC95%)	p
Sexe		
Homme	1	
Femme	1,21 (0,98 - 1,51)	0,08
Classe d'âge		
< 90 ans	1	
≥ 90 ans	0,87 (0,70 – 1,09)	0,25
Provenance		
Domicile	1	
Institution	0,96 (0,76 - 1,23)	0,80
Durée de séjour	1,00 (0,99 – 1,01)	0,35
Nombre de médicaments à l'admission		
0-3	1	
4-6	2,53 (1,92 - 3,35)	<0,0001
7-9	4,72 (3,47 – 6,41)	<0,0001
≥ 10	6,76 (4,50 – 10,17)	<0,0001

5.2.4. Analyse multivariée décrivant les patients consommant au moins un médicament potentiellement inapproprié à l'admission en gériatrie.

Tableau 8 : Rapports de cotes ajustés par régression logistique : facteurs de risque d'utiliser au moins un médicament potentiellement inapproprié à l'admission en gériatrie, Limoges, 1994-1999.

Variables	RC (IC95%)	p
Sexe		
Homme	1	
Femme	1,24 (0,98 - 1,55)	0,06
Classe d'âge		
< 90 ans	1	
≥ 90 ans	0,89 (0,70 - 1,12)	0,33
Nombre de médicaments à l'admission		
0-3	1	
4-6	2,53 (1,91 - 3,34)	
7-9	4,70 (3,46 - 6,39)	<0,0001
≥ 10	6,76 (4,49 - 10,17)	

5.3. Evolution au cours de l'hospitalisation

5.3.1. Répartition des médicaments inappropriés à la sortie de gériatrie.

43,6 % (IC95% : 41,3-45,9) des patients prenaient un médicament potentiellement inapproprié à la sortie de gériatrie.

Tableau 9 : Répartition des critères des médicaments potentiellement inappropriés à la sortie de gériatrie, Limoges, 1994-1999.

	n	%
Tous critères	768	43,61
Critère 1. Propoxyphène : Dextropropoxyphène seul ou associé	144	8,18
Critère 2. Indométacine	0	0
Critère 3. Phénylbutazone	0	0
Critère 4. Pentazocine	0	0
Critère 5. Antiémétiques donnant des effets extrapyramidaux	23	1,31
Critère 6. Relaxants musculaires et antispasmodiques	12	0,68
Critère 7. Benzodiazépine $\frac{1}{2}$ vie $\geq$ 20heures	308	17,49
Critère 8 et 9 : Antidépresseurs aux propriétés anticholinergiques	81	4,60
Critère 10. Méprobamate et autres carbamates	43	2,44
Critère 12. Chlordiazépoxyde et diazépam	7	0,40
Critère 13. Disopyramide	7	0,40
Critère 15. Dipyridamole	14	0,80
Critère 16. Méthyl dopa	2	0,11
Critère 17. Résérpine	0	0
Critère 18. Chorpropramide	2	0,11
Critère 19. Antispasmodiques gastro-intestinaux avec effets anticholinergiques	0	0
Critère 20. Antihistaminiques H1 anticholinergiques	35	1,99
Critère 21. Diphenhydramine	1	0,06
Critère 22. Hydergine et vasodilatateurs cérébraux	225	12,78
Critère 24. Barbituriques	21	1,19
Critère 26. Ticlopidine	11	0,62
Critère 27. Anticholinergiques	34	1,93
Critère 28. Prescription de 2 ou plus de deux AINS	32	1,82
Critère 29.1. Prescription de 2 ou plus de deux psychotropes de la même classe	66	3,75

Les 5 critères de médicaments inappropriés les plus fréquemment rencontrés à la sortie étaient : les benzodiazépines à $\frac{1}{2}$ vie >20 heures (17,5%), les vasodilatateurs cérébraux (12,8%), et les propoxyphènes (8,2%), suivi des antidépresseurs aux propriétés anticholinergiques (4,6%) et de l'association de 2 ou plus de deux psychotropes de la même classe (3,7%).

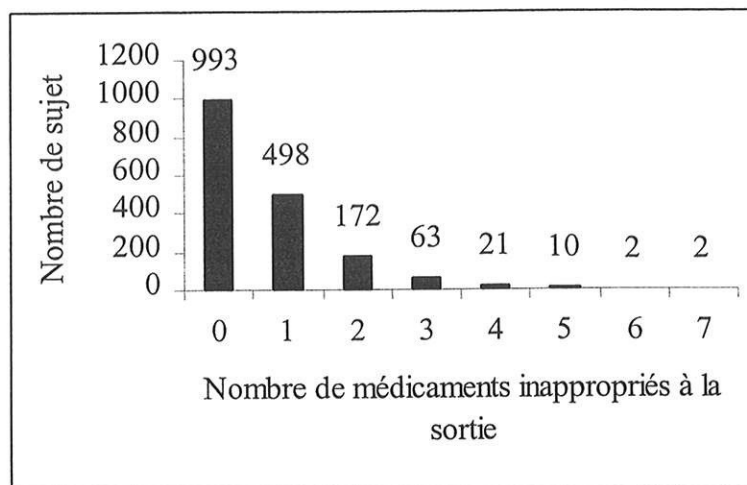
5.3.2. Description des consommateurs d'au moins un médicament potentiellement inapproprié à la sortie de gériatrie.

Tableau 10 : Description des consommateurs d'au moins un médicament potentiellement inapproprié à la sortie de gériatrie, Limoges, 1994-1999.

Variables	Nombre de patients
Tous critères	768
Sexe	
Femme	537 (69,9 %)
Homme	231 (30,1 %)
Classe d'âge	
< 90 ans	599 (77,9 %)
≥ 90 ans	169 (22,1 %)
Provenance *	
Domicile	550 (77,5 %)
Institution	160 (22,5 %)
Durée de séjour (jours)	13,7 ± 7,9
Nombre de médicaments à l'admission	
0-3	96 (12,5 %)
4-6	296 (38,5 %)
7-9	261 (33,9 %)
≥ 10	115 (15,1 %)

* : 58 données manquantes

Figure 6 : Nombre de sujets en fonction du nombre de médicaments potentiellement inappropriés à la sortie de gériatrie, Limoges, 1994-1999.



Parmi les patients qui étaient sortis de l'hôpital avec au moins un médicament potentiellement inapproprié :

64,8 % des sujets prenaient un médicament potentiellement inapproprié.

22,4 % des sujets prenaient deux médicaments potentiellement inappropriés.

12,8 % des sujets prenaient 3 ou plus de trois médicaments potentiellement inappropriés.

5.3.3. Comparaison de la consommation de médicaments potentiellement inappropriés entre l'admission et la sortie de gériatrie.

Tableau 11 : Médicaments potentiellement inappropriés à l'admission et à la sortie de gériatrie, Limoges, 1994-1999. (Test de Mac Némar)

	à l'admission	à la sortie	p
Tous critères	67,18	43,61	<0,0001
Critère 1. Propoxyphène : Dextropropoxyphène seul ou associé	7,95	8,18	0,8
Critère 2. Indométacine	0,11	0	0,2
Critère 3. Phénylbutazone	0	0	—
Critère 4. Pentazocine	0	0	—
Critère 5. Antiémétiques donnant des effets extrapyramidaux	1,70	1,31	0,3
Critère 6. Relaxants musculaires et antispasmodiques	1,59	0,68	<0,05
Critère 7. Benzodiazépine ½ vie ≥ 20heures	23,34	17,49	<0,0001
Critère 8 et 9 : Antidépresseurs aux propriétés anticholinergiques	7,72	4,60	<0,0001
Critère 10. Méprobamate et autres carbamates	3,63	2,44	<0,05
Critère 12. Chlordiazépoxyde et diazépam	1,19	0,40	<0,05
Critère 13. Disopyramide	0,68	0,40	0,06
Critère 15. Dipyridamole	4,09	0,80	<0,0001
Critère 16. Méthylidopa	0,68	0,11	<0,05
Critère 17. Résérpine	0,06	0	0,3
Critère 18. Chorpropamide	0,40	0,11	<0,05
Critère 19. Antispasmodiques gastro-intestinaux avec effets anticholinergiques	0,34	0	<0,05
Critère 20. Antihistaminiques H1 anticholinergiques	3,52	1,99	<0,0001
Critère 21. Diphenhydramine	0,40	0,06	<0,05
Critère 22. Hydergine et vasodilatateurs cérébraux	37,31	12,78	<0,0001
Critère 24. Barbituriques	2,04	1,19	<0,05
Critère 26. Ticlopidine	1,25	0,62	<0,05
Critère 27. Anticholinergiques	4,71	1,93	<0,0001
Critère 28. Prescription de 2 ou plus de deux AINS	2,95	1,82	<0,05
Critère 29.1. Prescription de 2 ou plus de deux psychotropes de la même classe	6,47	3,75	<0,0001

On observe une diminution de 35 % du nombre de patients consommant au moins un médicament inapproprié entre l'admission et la sortie en gériatrie. Cette diminution est observable pour tous les critères sauf pour les propoxyphènes. C'est pour les vasodilatateurs cérébraux que la diminution est la plus importante avec 65 % de consommateurs en moins entre l'admission et la sortie.

Tableau 12 : Influence du nombre total de médicaments à l'admission et à la sortie de gériatrie sur le statut de consommateur de médicaments potentiellement inappropriés, Limoges, 1994-1999.

	Patients ayant au moins un médicament inapproprié	Patients n'ayant aucun médicament inapproprié	p
Nombre total de médicaments à l'admission	6,9 ± 2,9	4,9 ± 2,9	p<0,0001
Nombre total de médicaments à la sortie	6,7 ± 3,0 ^a	5,9 ± 3,0 ^b	p<0,0001

a : p = 0,01 b : p<0,0001

Le nombre total de médicaments à l'admission et à la sortie était significativement moindre pour les patients qui n'avaient aucun médicament inapproprié.

Pour les patients prenant au moins un médicament potentiellement inapproprié, le nombre total de médicaments étaient significativement diminué.

Tandis que les patients ne consommant pas de médicaments inappropriés sortaient avec plus de médicaments qu'à l'admission (5,9 ± 3,0 vs 4,9 ± 2,9, p<0,0001).

5.3.4. Détermination du nombre de sujets qui ne sont plus consommateurs de médicaments potentiellement inappropriés à la sortie de gériatrie.

Entre l'admission et la sortie d'hospitalisation :

Il y avait eu 204 sujets ayant eu une adjonction d'un médicament inapproprié ou plus pendant l'hospitalisation, soit 11,6 %. Parmi ces 204 sujets, 84 patients avaient déjà un médicament inapproprié et se sont vus ajouter un médicament inapproprié ou plus pendant l'hospitalisation ; alors que les 120 autres patients n'avaient aucun médicament inapproprié à l'admission.

Pour 745 sujets, la différence du nombre de médicaments inappropriés entre l'admission et la sortie était nulle ; 458 sujets n'avaient aucun médicament inapproprié à l'admission et n'en avaient pas à la sortie, 287 avait autant de médicaments inappropriés à l'admission qu'à la sortie.

Enfin, 812 sujets avaient eu une diminution du nombre de médicaments inappropriés entre l'admission et la sortie (de 1 à 9). Parmi ceux-ci, 277 sujets avaient encore au moins un médicament inapproprié à la sortie.

Donc 535 (812-277) patients n'étaient plus consommateurs de médicaments potentiellement inappropriés à la sortie de gériatrie, soit 45,2 %.

5.3.5. Description des sujets qui ne sont plus consommateurs de médicaments potentiellement inappropriés à la sortie de gériatrie.

L'âge moyen des 535 patients qui n'étaient plus consommateurs était de $85,9 \pm 6,5$ ans [70-103]. Il y avait 399 femmes (74,6%) de $86,5 \pm 6,2$ ans [70-103], et 136 hommes (25,4%) de $84,4 \pm 6,9$ ans [70-98] ($p < 0,0001$). Il y avait 369 patients de moins de 90 ans (68,9%) et 166 patients de 90 ans et plus (31,1%). La majorité des patients venait de leur domicile (72,3%, 350), contre 27,7% (134) d'une institution. (données manquantes pour 51 sujets). Enfin la durée de séjour moyenne était de $14,2 \pm 7,7$ jours [1-56].

Tableau 13 : Répartition des sujets qui ne sont plus consommateurs d'au moins un médicament potentiellement inapproprié à la sortie de gériatrie en fonction du nombre de médicaments à l'admission, Limoges, 1994-1999.

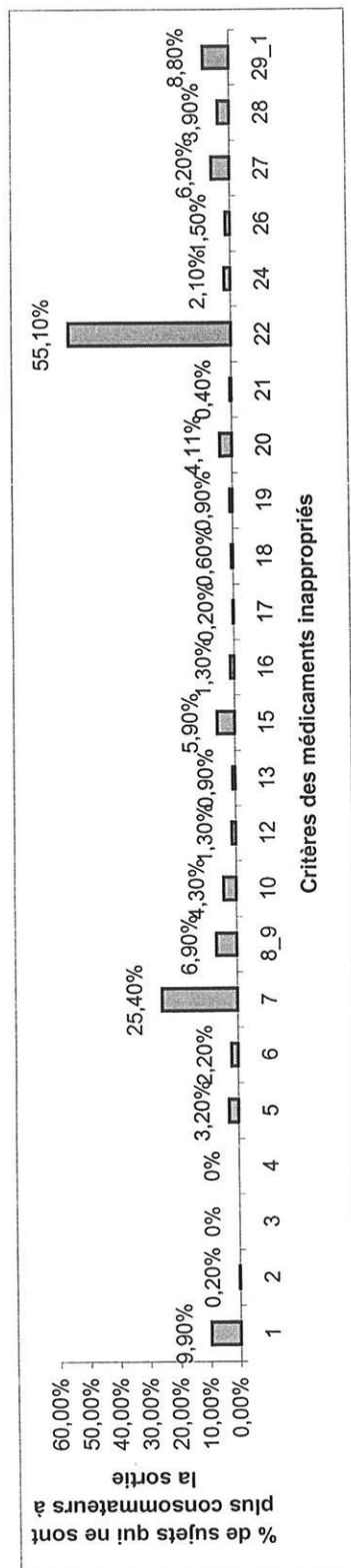
Nombre de médicaments à l'admission	Nombre de patients (%) qui ne sont plus consommateurs à la sortie
0-3	65 (12,1%)
4-6	199 (37,2%)
7-9	181 (33,8%)
≥ 10	90 (16,8%)

Tableau 14 : Caractéristiques des sujets qui ne sont plus consommateurs d'au moins un médicament potentiellement inapproprié à la sortie de gériatrie en fonction du nombre de médicaments total à l'admission et à la sortie, Limoges, 1994-1999.

	Nombre de sujets	Nombre de médicaments à l'admission		Nombre de médicaments à la sortie	
	N	n [min-max]	p	n [min-max]	p
Total	535	6,7 ± 2,8 [0-16]		4,7 ± 2,4* [0-12]	
Sexe					
Femme	399	6,6 ± 2,7	ns	4,6 ± 2,5	0,05
Homme	136	6,8 ± 2,9		4,9 ± 2,2	
Provenance					
Domicile	350	6,5 ± 2,8	<0,0001	4,6 ± 2,3	<0,05
Institution	134	7,3 ± 2,6		5,1 ± 2,6	
Classe d'âge					
< 90 ans	369	6,7 ± 2,8	ns	4,7 ± 2,3	ns
≥ 90 ans	166	6,6 ± 2,7		4,5 ± 2,4	

* : p < 0,0001

Figure 7 : Répartition des sujets qui ne sont plus consommateurs d'au moins un médicament potentiellement inapproprié à la sortie de gériatrie en fonction des différents critères, Limoges, 1994-1999.



5.3.6. Analyse bivariée décrivant les patients qui ne sont plus consommateurs d'au moins un médicament potentiellement inapproprié à la sortie de gériatrie.

Tableau 15 : Facteurs décrivant les sujets qui ne sont plus consommateurs d'au moins un médicament potentiellement inapproprié à la sortie de gériatrie, Limoges, 1994-1999.

Variables	RC (IC95%)	p
Sexe		
Homme	1	
Femme	1,34 (1,07 - 1,68)	0,01
Classe d'âge		
< 90 ans	1	
≥ 90 ans	1,37 (1,09 – 1,71)	<0,05
Provenance		
Domicile	1	
Institution	1,18 (0,93 - 1,51)	0,15
Durée de séjour	1,00 (0,99 – 1,01)	0,15
Nombre de médicaments à l'admission		
0-3	1	
4-6	1,45 (1,05 - 1,99)	0,02
7-9	1,80 (1,30 – 2,51)	<0,0001
≥ 10	2,11 (1,45 – 3,09)	<0,0001

5.3.7. Analyse multivariée décrivant les patients qui ne sont plus consommateurs d'au moins un médicament potentiellement inapproprié à la sortie de gériatrie.

Tableau 16 : Rapports de cotes ajustés par régression logistique : facteurs de risque de ne plus être consommateur de médicaments potentiellement inappropriés à la sortie de gériatrie, Limoges, 1994-1999.

Variables	RC (IC95%)	p
Sexe		
Homme	1	
Femme	1,30 (1,03 - 1,64)	0,02
Classe d'âge		
< 90 ans	1	
≥ 90 ans	1,37 (1,09 – 1,72)	<0,05
Nombre de médicaments à l'admission		
0-3	1	
4-6	1,45 (1,05 – 1,99)	0,02
7-9	1,80 (1,29 – 2,51)	<0,0001
≥ 10	2,19 (1,50 – 3,22)	<0,0001

5.4. Validation des critères des médicaments potentiellement inappropriés.

Parmi les 1761 patients de l'étude, il y avait eu 350 effets indésirables soit une prévalence de 19,8 % (IC95% : 18,0 – 21,8).

Il y avait 184 effets indésirables correspondant au motif d'hospitalisation (52,6%) et 166 effets indésirables (47,4%) étaient survenus pendant l'hospitalisation.

Tableau 17 : Description de patients ayant fait un effet indésirable, Limoges, 1994-1999.

Variables	Ei=oui	Ei=non	p
Nombre médicaments à l'admission	7,3 ± 3,9	5,9 ± 2,7	<0,0001
Âge	84,9 ± 6,8	84,9 ± 6,6	ns
Durée de séjour	13,7 ± 8,1	13,8 ± 8,1	ns
Sexe			
Femme	246 (70,3%)	994 (70,4%)	
Homme	104 (29,7%)	417 (29,6%)	ns
Provenance			
Domicile	237(72,2%)	956 (75,2%)	
Institution	91 (27,8%)	315 (24,8%)	ns
Classe d'âge			
<90 ans	256 (73,1%)	1036 (73,4%)	
> 90 ans	94 (26,9%)	375 (26,6%)	ns

Parmi les 1183 patients ayant au moins un médicament inapproprié à l'admission, il y avait eu 251 effets indésirables soit 21,2 % (IC95% : 18,9 – 23,6).

Dans 71,7 % des cas, les patients qui avaient eu un effet indésirable consommaient au moins un médicament inapproprié. Mais dans 31 % des cas, l'effet indésirable rencontré était survenu à cause d'un médicament inapproprié.

Tableau 18 : Répartition des effets indésirables en fonction de l'existence d'un médicament potentiellement inapproprié à l'admission en gériatrie, Limoges, 1994-1999.

Type d'effet indésirable	Nombre	Nombre de patients ayant au moins un médicament inapproprié à l'admission (%)	Nombre de patients dont le médicament en cause appartient à la liste (%)
HTO	118	87 (73,7%)	36 (41,4%)
Trouble ionique	91	65 (71,4%)	15 (23,1%)
Interaction	26	17 (65,4%)	4 (23,5%)
Neuropsychiatrique	23	19 (83,6%)	7 (36,8%)
Cardiaque	19	13 (68,4%)	2 (15,4%)
Digestif	15	9 (60,0%)	3 (33,3%)
Extrapyrimal	15	14 (93,3%)	4 (28,6%)
Sang	12	9 (75%)	1 (11,1%)
Foie	7	5 (71,4%)	4 (80,0%)
Métabolisme	7	5 (71,4%)	0 (0%)
Peau	7	4 (57,1%)	0 (0%)
Divers	4	2 (50,0%)	0 (0%)
Chute	3	2 (66,7%)	2 (100%)
Muscle	3	0 (0%)	0 (0%)
Total	350	251 (71,7%)	78 (31%)

Les atteintes hépatiques, les chutes, l'hypotension orthostatique et les troubles neuropsychiatriques sont fortement liés à la survenue d'effets indésirables. En revanche, les autres effets indésirables ne semblaient pas être liés aux médicaments inappropriés.

Les critères les plus souvent mis en cause étaient les benzodiazépines à demi-vie supérieure à 20 heures, les antidépresseurs aux propriétés anticholinergiques, et les vasodilatateurs cérébraux. Les benzodiazépines à demi-vie supérieure à 20 heures étaient à l'origine de trouble neuropsychiatrique (souvent associé à d'autres critères). Les antidépresseurs aux propriétés anticholinergiques étaient à l'origine d'hypotension orthostatique, de trouble neurologique et de trouble cardiaque. Les vasodilatateurs cérébraux étaient à l'origine essentiellement d'hypotension orthostatique.

Les médicaments responsables d'un effet indésirable et qui n'étaient pas dans la liste des critères étaient les suivants : les diurétiques, les antiangoreux, les antihypertenseurs.

Tableau 19 : Nombre et type d'effet indésirable en fonction des critères, Limoges, 1994-1999.

Type d'effet indésirable	Critère																										
	1	2	3	4	5	6	7	8	10	12	13	15	16	17	18	19	20	21	22	24	26	27					
Chute	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0					
Cardiaque	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0					
Digestif	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	2					
Divers	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0					
Extrapyramidal	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0					
Foie	1	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0					
HTO	0	0	0	0	1	0	7	14	0	0	0	0	3	0	0	0	1	0	15	0	0	0					
Interaction	0	0	0	0	0	0	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0					
Trouble ionique	1	0	0	0	1	0	4	6	1	2	0	0	1	0	0	0	0	0	5	1	0	3					
Métabolisme	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0					
Muscle	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0					
Neuropsychiatrique	0	0	0	0	0	0	5	2	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0					
Peau	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0					
Sang	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0					
Total	2	0	0	0	2	0	22	26	3	3	0	0	5	0	0	1	2	0	25	2	2	5					

Plusieurs critères peuvent être impliqués dans un effet indésirable.

Ils étaient souvent associés. Ils étaient à l'origine d'hypotension orthostatique, de troubles ioniques, de déshydratation ou d'insuffisance rénale aiguë. Enfin, les benzodiazépines à demi-vie intermédiaire étaient responsables de troubles neuropsychiatriques, essentiellement de confusion.

Tableau 20 : Analyse univariée : facteurs de risque de faire un effet indésirable si on est consommateur d'au moins un médicament potentiellement inapproprié à l'admission en gériatrie, Limoges, 1994-1999.

Variables	RC (IC95%)	p
Sexe		
Homme	1	
Femme	1,00 (0,75 - 1,35)	0,97
Classe d'âge		
< 90 ans	1	
≥ 90 ans	1,08 (0,79 – 1,45)	0,63
Provenance		
Domicile	1	
Institution	1,08 (0,78 - 1,48)	0,64
Durée de séjour	0,99 (0,98 – 1,02)	0,88
Nombre de médicaments à l'admission*		
0-3	1	
4-6	0,97 (0,67 - 1,42)	0,90
7-9	0,19 (0,11 – 0,34)	<0,0001
≥ 10	2,53 (1,68 – 3,83)	<0,0001

* : les effectifs dans chaque classe étaient de 47 pour 0-3, 107 pour 4-6, 19 pour 7-9 et 78 pour ≥ 10.

6. Discussion

6.1. Représentativité de la population de l'étude.

Dans notre étude, les femmes et les personnes très âgées étaient sur-représentées par rapport à la population générale. En effet, le sex-ratio était de 0,42 avec 26,6 % de personnes de 90 ans et plus contre un sex-ratio de 0,74 et une proportion de 1,5 % sujets de cette même tranche d'âge en Limousin (INSEE, 1999). En revanche, la répartition de la provenance des patients entre le domicile et l'institution est équivalente à la situation des personnes âgées en Limousin (EENSCHOOTEN, 2001).

Le recueil des patients lors de l'hospitalisation a conduit à sélectionner des patients plus gravement atteints que dans la population générale. Ce sont en effet des personnes qui décompensent une pathologie, ce qui motive une hospitalisation. Par conséquent, nous surestimons peut-être le nombre de médicaments total utilisés par rapport à la population générale, avec un nombre moyen de médicaments de $6,2 \pm 3,1$, un peu plus important que dans des études sur la polymédication chez le sujet âgé (FOURRIER et al., 1993 ; EMERIAU et al., 1998 ; SALLES-MONTAUDON et al., 2000 ; JEANDEL et al., 1996 ; DE WAZIERES et al., 2002). Dans notre étude, le recueil d'information tendait à être aussi complet que possible : les malades, la famille étaient interrogés, voire le médecin traitant. Ceci était fait par un médecin pharmacovigilant et non par un personnel non médical. Comme pour GONTHIER et al. (1994) et pour DOUCET et al. (1996), il y avait un nombre plus important de médicaments pour les patients institutionnalisés.

On observe dans notre étude une tendance à consommer moins de médicaments en avançant en âge. Tout d'abord, les patients polypathologiques ne deviennent en général pas très âgés. Ensuite, les sujets très âgés ont moins de pathologies (figure 1), par conséquent ils utilisent moins de médicaments. On peut aussi évoquer le fait que certains traitements ne sont plus poursuivis en raison de leur dangerosité chez le sujet très âgé, de l'absence de bénéfice clairement apporté à partir d'un certain âge sur la survie ou l'absence de survenue d'une pathologie ou d'une récurrence.(ex : anticoagulants oraux chez le sujet âgé).

Enfin, on note dans notre étude que le passage à l'hôpital entraînait une baisse du nombre de médicaments consommés. Cette tendance était également notée dans d'autres études (KRUSE et al., 1991 ; RUBENSTEIN et al., 1984). Elle confirme la pratique habituelle des gériatres qui, dans le cadre d'une évaluation gériatrique globale, reconsidèrent l'ensemble du traitement et tendent à réduire au minimum le nombre de médicaments prescrits à un sujet âgé.

6.2. Consommation de médicaments potentiellement inappropriés à l'admission en gériatrie.

En utilisant une version des critères de BEERS adaptée à la pratique française, nous trouvons que deux tiers des sujets de 70 ans et plus admis en médecine aiguë gériatrique utilisaient au moins un médicament potentiellement inapproprié. Ce chiffre est nettement plus élevé que ceux retrouvés dans des études américaines ou européennes (PITKLA et al., 2002 ; WILLCOX et al., 1994 ; HANLON et al., 2002 ; ZHAN et al., 2001 ; GOULDING, 2004 ; DHALL et al., 2002 ; FICK et al., 2001 ; LIU et CHRISTENSEN, 2002). Ceci peut être expliqué par le fait que la liste des médicaments considérés comme inappropriés était plus large que la liste de BEERS. Les trois critères suivants ont été ajoutés par les experts français : l'association de deux ou plus de deux psychotropes de la même classe, l'association de deux ou plus de deux AINS, les anticholinergiques. Cependant, la prévalence des critères ajoutés n'était que de 14,13 %. En excluant les vasodilatateurs cérébraux, la prévalence de l'utilisation des médicaments potentiellement inappropriés tombe à 29,8 %. Ce chiffre est plus proche de l'étude française 3C avec une prévalence de 21,9 % sans les vasodilatateurs (LECHEVALLIER et al., 2003) et des études précédemment citées. L'utilisation des vasodilatateurs cérébraux est une spécificité française. Ils font partie des 30 médicaments les plus utilisés par les personnes âgées françaises, mais qui d'après une évaluation de l'AFSSaPS ont une valeur thérapeutique peu convaincante.

Comme dans d'autres études, les benzodiazépines à longue demi-vie et les antalgiques étaient les médicaments les plus consommés quand les vasodilatateurs sont exclus (3C, VLAHOVIC-PALCEVSKI et BERGMAN, 2004, GOULDING, 2004). Concernant le nombre de médicaments potentiellement inappropriés utilisé par patient, nous notons une fréquence plus importante de l'utilisation de deux ou plus de deux médicaments potentiellement

inappropriés (52,6 %), alors que pour WILLCOX et al. (1994), la majorité des patients utilisaient un seul médicament inapproprié (79,6 %).

Il est possible, que dans notre étude, on sous-estime l'étendue de l'utilisation de médicaments potentiellement inappropriés dans la population générale de 70 ans et plus. En effet, certains critères de BEERS n'ont pas été repris dans la liste française car nous ne disposions pas des doses utilisées (digoxine, benzodiazépines à dose élevée, supplémentation ferrique). Mais on peut avoir aussi surestimé le problème. En effet, nous n'avons aucune donnée sur l'observance des sujets. Cependant, le recueil étant fait à partir des ordonnances, de l'interrogatoire du patient ou du médecin traitant, il était possible d'évaluer au mieux la prise effective des médicaments. En considérant le traitement d'entrée à l'hôpital, nous avons le reflet du traitement à domicile ou en institution. De par le recrutement hospitalier, nous avons ainsi recruté deux types de populations qui sont habituellement étudiées séparément. Nous pouvons donc comparer nos résultats aux autres études sur ce sujet.

L'analyse des facteurs de risque d'utiliser au moins un médicament inapproprié conduit aux mêmes résultats que dans de précédentes études. Les femmes ont un risque plus important d'être consommatrices d'un médicament inapproprié (ZHAN et al., 2001). Plus il y a de médicaments, plus on a de chance d'être consommateur d'au moins un médicament potentiellement inapproprié (ZHAN et al., 2001 ; STUCK et al., 1994 ; APARUSU et SITZMAN, 1999 ; SPORE et al., 1997, HANLON et al., 2002). En revanche dans notre étude, l'âge et la domiciliation d'origine n'avaient pas d'influence sur le risque d'être consommateur de médicaments potentiellement inappropriés. L'analyse des facteurs de risque ici est cependant partielle. Nous n'avons pas étudié les données médicales et nous ne disposons pas des données socio-économiques. Certaines études avaient montré l'influence de la dépression ou de l'état cognitif, du niveau socio-économique sur l'utilisation de médicaments potentiellement inappropriés (LECHEVALLIER et al., 2003 ; SPORE et al., 1997 ; STUCK et al., 1994 ; APARUSU et SITZMAN, 1999). D'autres études ont mis aussi en évidence l'influence des caractéristiques des prescripteurs dans le risque d'utilisation de médicaments potentiellement inappropriés (DHALLA et al., 2002, ANDERSON et al., 1997). Ainsi les médecins de sexe masculin, âgés de plus de 50 ans, généralistes et en milieu rural avaient plus de chance d'être prescripteurs de médicaments potentiellement inappropriés.

6.3. Influence de l'hospitalisation sur la consommation de médicaments potentiellement inappropriés.

En comparant admission et sortie, l'hospitalisation en gériatrie a permis une diminution de 35 % du nombre de patients consommant au moins un médicament inapproprié. Les produits inappropriés le plus souvent interrompus étaient les benzodiazépines à longue durée d'action, les antidépresseurs aux propriétés anticholinergiques, les anticholinergiques autres, les vasodilatateurs cérébraux et le dipyridamole ($p < 0,0001$). Ils étaient aussi les médicaments le plus souvent consommés à l'admission. A notre connaissance, il n'y a eu aucune étude sur l'influence de l'hospitalisation en gériatrie sur la consommation de médicaments inappropriés. Une seule étude réalisée dans un service d'Urgences aux USA a étudié la fréquence de l'utilisation des médicaments potentiellement inappropriés selon les critères de BEERS 1997 (CHIN et al., 1999). Sur une cohorte de 898 sujets de 65 ans et plus se présentant aux Urgences, 10,6 % des patients prenaient un médicament inapproprié, 3,6 % en avaient reçu aux Urgences et 5,6 % en avaient eu la prescription à la sortie des Urgences. L'influence d'un passage aux Urgences n'est certainement pas la même que lors d'une hospitalisation en gériatrie où les gériatres disposent de plus de temps pour évaluer l'ensemble du traitement.

Quelques études ont étudié l'évolution de l'utilisation de médicaments potentiellement inappropriés en maison de retraite. Pour DHALLA et al. (2002), la proportion de patients recevant une prescription d'au moins un médicament potentiellement inapproprié passaient de 25,4 % avant l'hospitalisation en maison de retraite à 20,8 % ($p < 0,001$). DHALL et al. (2002) observaient dans une étude similaire en maison de retraite que 17,5 % des malades avaient commencé un traitement inapproprié pendant leur séjour. Les médicaments ajoutés étaient le plus souvent des agents cardiovasculaires et des analgésiques. Dans notre étude, seuls les propoxyphènes voyaient leur prescription augmentée pendant l'hospitalisation. Ces antalgiques étaient instaurés pour la prise en charge de patients algiques. Ils étaient peut être appropriés dans une situation clinique donnée. En l'absence d'informations complémentaires sur l'état de santé de chaque patient ayant eu une prescription de propoxyphène, il est difficile de remettre en cause cette utilisation. C'est une des limites de l'utilisation des critères de BEERS. Cependant, l'éventail de médicaments antalgiques est aujourd'hui assez large pour privilégier ceux ayant un bon profil de tolérance pour la personne âgée.

Nous observons un fort taux d'arrêt de l'utilisation de médicaments potentiellement inappropriés, concernant surtout les vasodilatateurs cérébraux avec une diminution de 65 %. L'instauration d'un traitement par vasodilatateur cérébral est surtout le fait des médecins généralistes. Les gériatres remettent en cause cette prescription en raison du peu d'intérêt thérapeutique de ces produits, et donc le plus souvent interrompent sa prescription. La place des vasodilatateurs cérébraux doit être reconsidérée dans les habitudes de prescription des médecins généralistes, dans le cadre par exemple de la formation continue. Il faut combattre des idées reçues sur ces produits qui ont longtemps été présentés comme miraculeux chez la personne âgée par les laboratoires pharmaceutiques.

6.4. Ne plus être consommateur d'au moins un médicament inapproprié à la sortie d'une hospitalisation en gériatrie.

Dans notre étude, 45 % des patients utilisant au moins un médicament inapproprié à l'admission en gériatrie ne sont plus consommateurs à la sortie de l'hôpital. Pour DHALL et al. (2002), 16 % des patients avaient arrêté l'utilisation de médicaments potentiellement inappropriés après 90 jours de séjour en maison de convalescence. Les facteurs associés à l'arrêt de la consommation d'au moins un médicament inapproprié étaient le fait d'être une femme, d'avoir plus de 90 ans et le nombre croissant de médicaments à l'admission. Ces différents facteurs avaient été aussi mis en évidence dans l'étude de DHALL et al. (2002) sur l'évolution de la consommation des médicaments potentiellement inappropriés en maison de convalescence. Il était mis en évidence aussi le rôle du MMS et de l'autonomie physique. Quant à DHALLA et al. (2002), c'étaient les caractéristiques du prescripteur qui étaient mis en évidence.

Lors de la réalisation de cette étude, l'attitude des gériatres n'a pas été influencée ; notamment ils ne connaissaient pas l'existence de cette liste de médicaments potentiellement inappropriés. La pratique habituelle des gériatres du service de médecine interne gériatrique de Limoges est de réévaluer l'ensemble du traitement et d'alléger au mieux le nombre de médicaments. Cette étude montre que les gériatres ont la même attitude logique que celle proposée par les critères de BEERS. Les gériatres, de par leur pratique quotidienne, considèrent qu'un certain nombre de médicaments sont inutiles voire dangereux pour les personnes âgées, et en interrompent donc l'utilisation. Les gériatres semblent bien sensibilisés

à l'utilisation néfaste de certains médicaments chez la personne âgée ; l'instauration de tels médicaments est essentiellement le fait des médecins généralistes. En ce sens, une action d'information dirigée vers cette catégorie professionnelle semble urgente et indispensable. D'autant plus que le gain obtenu lors d'une hospitalisation sur la consommation des médicaments inappropriés est certainement provisoire. Bien souvent, quelques mois après la sortie de l'hôpital, la consommation de médicaments augmente à nouveau (KRUSE et al., 1991).

6.5. Médicaments potentiellement inappropriés et effets indésirables médicamenteux.

Dans cette étude de pharmacovigilance exhaustive, la prévalence des effets indésirables médicamenteux d'une population âgée de 70 ans et plus était de 20 %. Ce taux est beaucoup plus élevée que dans d'autres études qui retrouvaient un taux d'environ 3 à 5 % (POUYANNE et al., 2000 ; CARBONIN, 1991). Dans ces études, la durée de la surveillance était de quelques semaines. L'étude réalisée ici s'était étalée sur 51 mois ; ainsi les variations temporelles du nombre d'effets indésirables survenues se trouvaient être enregistrées. Les patients ayant un effet indésirable consommaient significativement plus de médicaments que les autres patients, comme il est indiqué dans d'autres travaux (HURWITZ, 1969 ; HANLON et al., 1997 ; MJORNDAL et al., 2002). Nous trouvons aussi un plus fort taux d'hospitalisation due à un effet indésirable médicamenteux (53 %) par rapport à LAMY (1990) et DOUCET et al. (1996). Pour la moitié des ces hospitalisations motivées par un effet indésirable, l'utilisation d'un médicament inapproprié était en cause. Les effets indésirables médicamenteux avec un médicament potentiellement inapproprié sont donc graves puisqu'ils conduisent fréquemment à une hospitalisation. De plus, le nombre total de médicaments est diminué à la sortie de l'hôpital d'autant plus que les patients consommaient au moins un médicament potentiellement inapproprié. Ceci renforce le fait que ces médicaments inappropriés sont bien souvent inutiles et dangereux.

Dans 71 % des cas, les patients qui avaient un effet indésirable consommaient au moins un médicament inapproprié à l'admission en gériatrie, mais seulement dans 31 % des cas un médicament potentiellement inapproprié était mis en cause. Donc dans deux tiers des cas, l'effet indésirable était dû à un autre médicament. La liste des médicaments inappropriés

est-elle incomplète ? Quand on observe les médicaments hors liste à l'origine des effets indésirables, on trouve des antihypertenseurs, des antiangoreux et des diurétiques. Ces médicaments sont souvent associés, et conduisent inévitablement à des problèmes d'hypotension orthostatique, d'insuffisance rénale aiguë ou de déshydratation. Les maladies cardiovasculaires sont la première comorbidité avec le vieillissement, l'association de différentes classes d'antihypertenseurs est fréquente pour équilibrer une pathologie cardiovasculaire. Il semble difficile de considérer ces thérapeutiques comme inappropriées. On ne peut que recommander une vigilance accrue des prescripteurs lors de l'instauration de tels médicaments et une surveillance rapprochée clinique et biologique. L'adaptation posologique, en fonction de la clairance de la créatinine, permet le plus souvent d'éviter la survenue d'effets indésirables graves. On remarque aussi que les effets indésirables les plus fréquents correspondent aux médicaments inappropriés les plus utilisés. Ce fait renforce le caractère inapproprié de ces produits. En revanche, pour d'autres on n'observe pas les effets indésirables attendus. Leur caractère inapproprié est alors peut être à reconsidérer. C'est le cas des propoxyphènes (2 effets sur 140 consommateurs), du dipyridamole (0 sur 72), des antihistaminiques H1 anticholinergiques (2 sur 62). Cependant, en raison d'autres thérapeutiques moins dangereuses chez la personne âgée, nous pouvons considérer ces médicaments comme inappropriés. Cette liste qui avait été établie à partir de données bibliographiques et à partir d'avis d'experts semble adaptée à la définition du terme « médicament inapproprié » basée sur la notion de bénéfice/risque. Notre étude de pharmacovigilance systématique ne permet pas de mettre en lumière des médicaments inappropriés qui n'appartenaient pas à la liste. Nous ne pouvons que formuler des recommandations quand à l'utilisation de médicaments antihypertenseurs associés. Récemment, une nouvelle liste de critères pour les médicaments potentiellement inappropriés utilisée dans une population de sujets âgés a été publiée (FICK et al., 2003). Cette nouvelle liste, établie à l'aide de la méthode Delphi par un groupe d'experts, a permis d'identifier 48 médicaments ou classes médicamenteuses et 20 conditions médicales associés à certains médicaments. Le tableau suivant résume les modifications apportées à la liste (d'après FICK et al., 2003).

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	16. 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 (Hyloril)	19. Short-acting nifedipine (Procardia and Adalat)
5. Cyclobenzaprine (Flexeril)	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 (Macrobid)	22. Amiodarone (Cordarone)
8. Doxazosin (Cardura)	23. Non-COX-selective NSAIDs (naproxen [Naprosyn], oxaprozin, and piroxicam)
9. Methyltestosterone (Android, Virilon, and Testad)	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 (Limbitrol), elidinium-chlordiazepoxide (Librax), diazepam (Valium), quazepam (Doral), flurazepam (Paxipam), and chlorazepate (Tranxene) with COPD, stress incontinence, depression, and falls	34. Calcium channel blockers with constipation
27. Propanolol 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).

Cette nouvelle liste tient compte des nouvelles connaissances sur la tolérance des personnes âgées vis-à-vis de certains médicaments, des nouveaux produits mis sur le marché depuis 1997. Les médicaments ajoutés à cette liste ne sont pas retrouvés dans notre étude. Cependant leur présence dans cette liste est licite.

Enfin, nous ne mettons pas en évidence de facteurs de risque d'avoir un effet indésirable en consommant au moins un médicament inapproprié. Tous les facteurs n'ont pas été considérés. La fonction rénale joue très probablement un rôle majeur dans la survenue d'effet indésirable, ainsi que les comorbidités ou les fonctions cognitives. Des analyses complémentaires devront être réalisées pour mettre en évidence le rôle de ces facteurs de risque.

7. Conclusion

Dans cette deuxième étude réalisée sur la population française, la prévalence de la consommation de médicaments potentiellement inappropriés est très élevée. Elle est essentiellement due à la forte utilisation des vasodilatateurs cérébraux, confirmant la première étude française et marquant certainement une spécificité française. D'autres études doivent être encore réalisées en France pour confirmer cette tendance. Une étude réalisée en Iran récemment avait utilisé de multiples définitions du caractère inapproprié pour évaluer la prévalence du problème chez des sujets âgés à domicile (AZOULAY et al., 2004). En utilisant les critères de BEERS une prévalence de 28 % était observée, avec la notion d'interaction médicamenteuse la prévalence était de 10 % et avec la notion d'utilisation de médicaments de la même classe thérapeutique elle était de 25 %. L'association de ces critères conduisait à une prévalence de 50 %. Le seul facteur de risque d'une utilisation de médicaments potentiellement inappropriés était le nombre de médicaments.

Bien que notre étude n'ait pas recherché tous les facteurs influençant l'utilisation des médicaments potentiellement inappropriés dans une population hétérogène de sujets âgés, nous mettons en évidence l'influence positive de l'hospitalisation sur l'utilisation de ces

médicaments inappropriés. Malheureusement, il n'existe souvent pas de consensus clair pour la prise en charge de certaines pathologies pour les sujets âgés. En effets, on dispose d'une connaissance insuffisante du bénéfice/risque des médicaments dans cette population ; les sujets âgés sont exclus des essais thérapeutiques en raison des comorbidités associées ; on se trouve confronté à une hétérogénéité physiologique et des états cliniques des patients âgés. Ainsi, les problèmes de la prescription de médicaments potentiellement inappropriés persistent.

Cependant, des actions d'intervention doivent être menées dans le but d'essayer de réduire la prescription de médicaments potentiellement inappropriés chez les sujets âgés. Elles doivent être prioritairement orientées vers les médecins généralistes qui sont le plus souvent les instaurateurs de nouveaux traitements. Aux Etats-Unis, les critères de BEERS ont été adoptés par les « Centers for Medicare and Medicaid Services » en juillet 1999 pour le suivi du fonctionnement des maisons de retraite. L'objectif est de réduire la prescription de tels médicaments et de réduire ainsi les coûts inhérents aux effets indésirables survenus. Avant d'en arriver à une telle situation en France, l'utilisation des médicaments inappropriés doit être mieux clarifiée. Des études d'évaluation de l'impact d'une modification du traitement à l'hôpital conduisant à un arrêt de l'utilisation des médicaments inappropriés doivent être menées pour évaluer la persistance dans le temps de cet arrêt. D'autres études sur l'impact de la formation donnée aux médecins pour éviter la prescription de médicaments inappropriés doivent être aussi réalisées.

8. 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.

ANDERSON GM, BEERS MH, KERLUKE K. Auditing prescription practice using explicit criteria and computerized drug benefit claims data. *J Eval Clin Pract* 1997 ; 3 : 283-94.

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

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

AZOULAY LY, ZARGARZADEH A, ORAICHI D, et al. Inappropriate medication prescribing in community-dwelling elderly people living in Isfahan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004 ; 13 : S11.

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

BEERS MH, OUSLANDER JG, ROLLINGHER I, et al. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *Arch Intern Med* 1991 ; 151 : 1825-32.

BEERS MH, OUSLANDER JG, FINGOLD SF, et al. 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, EVREUX JC, JOUGLARD J, et al. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. *Therapie* 1985 ; 40 : 111-8.

BERTEL O, BUHLER FR, KIOWSKI W, LUTOLD BE. Decreased beta adrenoreceptor responsiveness as related to age, blood pressure and plasma catecholamines in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1980 ; 2 : 130-8.

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

CHARMES JP, MERLE L. Les conséquences du vieillissement rénal en thérapeutique. *Rev Geriatrie* 1996 ; 21 : 447-52.

CHIN MH, WANG LC, JIN L, et al. Appropriateness of medication selection for older persons in a urban academic emergency department. *Acad Emerg Med* 1999 ; 6 : 1232-41.

COCKCROFT DW, GAULT MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976 ; 16 : 31-41.

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

DEROUESNE C. Plaintes mnésiques du sujet âgé. *Rev Prat* 1994 ; 44 : 1432-5.

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

DHALLA IA, ANDERSON GM, MAMDANI MM, et al. Inappropriate prescribing before and after nursing home admission. *J Am Geriatr Soc* 2002 ; 50 : 995-1000.

DOUCET J, CHASSAGNE P, TRIVALLE C, et al. Drug-drug interactions related to hospital admissions in older adults: a prospective study of 1000 patients. *J Am Geriatr Soc* 1996 ; 44 : 944-8.

EENSCHOOTEN M. Les personnes âgées en institution en 1998 : catégories sociales et revenus. *Etudes et Résultats* Mars 2001 ; n° 108, p 1-7. Ed. DRESS.

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

FICK DM, WALLER JL, MACLEAN JR, et al. Potentially inappropriate medication use in a Medicare managed care population : association with higher costs and utilization. J Manag Care Pharm 2001 ; 7 : 407-13.

FICK DM, COOPER JW, WADE WE, et al. 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.

FOURRIER A, DEQUAE L, CHASLERIE A, et al. Sociodemographic characteristics and polypharmacy in elderly people: data from the PAQUID study. Post Marketing Surveillance 1993 ; 7 : 291-8.

GARTON MJ, KEIR G, VIJAYA LAKSHMI M, et al. Age-related changes in cerebrospinal fluid protein concentrations. J Neurol Sci 1991 ; 104 : 74-80.

GOLDEN AG, PRESTON RA, BARNETT SD, et al. 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.

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, SCHMADER KE, KORONKOWSKI MJ, et al. Adverse drug events in high risk older outpatients. J Am Geriatr Soc 1997 ; 45 : 945-8.

HANLON JT, FILLENBAUM GG, SCHMADER KE, et al. Inappropriate drug use among community-dwelling elderly. Pharmacotherapy 2000 ; 20 : 575-82.

HANLON JT, FILLENBAUM GG, KUCHIBHATLA M, et al. Impact of inappropriate drug use on mortality and functional status in representative community dwelling elders. Med Care 2002 ; 40 : 166-76.

HANLON JT, SCHMADER KE, BOULT C, et al. Use of inappropriate prescription drugs by older people. J Am Geriatr Soc 2002 ; 50 : 26-34

HOSMER WD, LEMESHOW S. Applied logistic regression. New-York Chichester Brisbane Toronto Singapore : John Wiley and Sons ; 1989.

HURWITZ N. Predisposing factors in adverse reactions to drugs. Br Med J 1969 ; 1 : 536-9.

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

KERGOAT MJ, CHAMPOUX N. Polymédication et médication inadéquate chez la personne âgée. Rev Geriatrie 1998 ; 23 : 681-90.

KRUSE W, RAMPMAIER J, FRAUENRATH-VOLKERS C, et al. 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.

LARSON EB, KUKULL WA, BUCHNER D, et al. Adverse drug reactions associated with global cognitive impairment in the elderly persons. *Ann Intern Med* 1987 ; 107 : 169-73.

LECHEVALLIER N, GAUTIER M, FOURRIER A, et al. Application of the Beers Criteria to a French community-dwelling elderly population: results from the 3C study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003 ; 12 : S105.

LEIPZIG RM, CUMMING RG, TINETTI ME. Drugs and falls in older people : a systematic review and meta-analysis : I. Psychotropic drugs. *J Am Geriatr Soc* 1999 ; 47 : 30-9.

LINDEMAN RD, TOBIN J, SHOCK NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc* 1985 ; 33 : 278-85.

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

LIPSITZ LA. Orthostatic hypotension in the elderly. *N Engl J Med* 1989 ; 321 : 952-7.

LIU GG, CHRISTENSEN DB. The continuing challenge of inappropriate prescribing in the elderly: an update of the evidence. *J Am Pharm Assoc* 2002 ; 42 : 847-57.

MJORNDAL T, BOMAN MD, HAGG S, et al. Adverse drug reactions as a cause for admissions to a department of internal medicine. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002 ; 11 : 65-72.

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

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.

MORGAN K. Hypnotics in the elderly. What cause for concern ? Drugs 1990 ; 40 : 688-96.

O'MALLEY K, KELLY JC, SWIFT CG. Responsiveness to drugs. In SWIFT CG (Eds) Clinical pharmacology in the elderly, p 83-101, New-York, M Dekker (Publ), 1987.

PAILLE F. La surconsommation médicamenteuse des personnes âgées. Over-consumption of drugs by elderly patients. Therapie 2004 ; 59 : 215-22.

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, et al. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. French Pharmacovigilance Centres. Br Med J 2000 ; 320 : 1036.

RUBENSTEIN LZ, WIELAND D, ENGLISH P, et al. 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.

SALLES-MONTAUDON N, FOURRIER A, DARTIGUES, et al. Evolution des traitements médicamenteux des personnes âgées vivant à domicile. Rev Med Interne 2000 ; 21 : 664-71.

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

STUCK AE, BEERS MH, STEINER A, et al. Inappropriate medication use in community-residing older persons. Arch Intern Med 1994 ; 154 : 2195-200.

TANAKA E. In vivo age-related changes in hepatic drug-oxidizing capacity in humans. J Clin Pharma Ther 1998 ; 23 : 247-55.

TAUCHI H, TSUBOI K, OKUTOMI J. Age changes in the human kidney of the different races. *Gerontologia* 1971, 17 : 87-97.

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.

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

WALLACE SM, VERBEECK RK. Plasma protein binding of drugs in the elderly. *Clin Pharmacokinet* 1987 ; 12 : 41-72.

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

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

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

www.insee.fr , site consulté le 12 août 2004.

www.irdes.fr/En_ligne/Powerpoint/persagees/demosoinpa.pdf (site consulté le 12 août 2004).

ZHAN C, SANG J, BIERMAN AS, et al. Potentially inappropriate medication use in the community-dwelling elderly: findings from the 1996 Medical Expenditure panel Survey. *JAMA* 2001 ; 286 : 2823-9.

9. Liste des tableaux et figures

Liste des tableaux.

Tableau 1 : Espérance de vie totale et sans incapacité, France, source INSEE

Tableau 2 : Quelques études sur les médicaments inappropriés en gériatrie d'après les critères de BEERS 1991 et 1997.

Tableau 3 : Répartition des patients en fonction du nombre total de médicaments à l'admission et la sortie de gériatrie, Limoges, 1994-1999.

Tableau 4 : Nombre de médicaments à l'admission et à la sortie de gériatrie en fonction des caractéristiques des patients, Limoges, 1994-1999.

Tableau 5 : Répartition des critères des médicaments potentiellement inappropriés à l'admission en gériatrie, Limoges, 1994-1999.

Tableau 6 : Description des patients consommant au moins un médicament potentiellement inapproprié à l'admission en gériatrie, Limoges, 1994-1999.

Tableau 7 : Facteurs décrivant les sujets consommant au moins un médicament potentiellement inapproprié à l'admission en gériatrie, Limoges, 1994-1999.

Tableau 8 : Rapports de cotes ajustés par régression logistique : facteurs de risque d'utiliser au moins un médicament potentiellement inapproprié à l'admission en gériatrie, Limoges, 1994-1999.

Tableau 9 : Répartition des critères des médicaments potentiellement inappropriés à la sortie de gériatrie, Limoges, 1994-1999.

Tableau 10 : Description des consommateurs d'au moins un médicament potentiellement inapproprié à la sortie de gériatrie, Limoges, 1994-1999.

Tableau 11 : Médicaments potentiellement inappropriés à l'admission et à la sortie de gériatrie, Limoges, 1994-1999. (Test de Mac Némar)

Tableau 12 : Influence du nombre total de médicaments à l'admission et à la sortie de gériatrie sur le statut de consommateur de médicaments potentiellement inappropriés, Limoges, 1994-1999.

Tableau 13 : Répartition des sujets qui ne sont plus consommateurs d'au moins un médicament potentiellement inapproprié à la sortie de gériatrie en fonction du nombre de médicaments à l'admission, Limoges, 1994-1999.

Tableau 14 : Caractéristiques des sujets qui ne sont plus consommateurs d'au moins un médicament potentiellement inapproprié à la sortie de gériatrie en fonction du nombre de médicaments total à l'admission et à la sortie, Limoges, 1994-1999.

Tableau 15 : Facteurs décrivant les sujets qui ne sont plus consommateurs d'au moins un médicament potentiellement inapproprié à la sortie de gériatrie, Limoges, 1994-1999.

Tableau 16 : Rapports de cotes ajustés par régression logistique : facteurs de risque de ne plus être consommateur de médicaments potentiellement inappropriés à la sortie de gériatrie, Limoges, 1994-1999.

Tableau 17 : Description de patients ayant fait un effet indésirable, Limoges, 1994-1999.

Tableau 18 : Répartition des effets indésirables en fonction de l'existence d'un médicament potentiellement inapproprié à l'admission en gériatrie, Limoges, 1994-1999.

Tableau 19 : Nombre et type d'effet indésirable en fonction des critères, Limoges, 1994-1999.

Tableau 20 : Analyse univariée : facteurs de risque de faire un effet indésirable si on est consommateur d'au moins un médicament potentiellement inapproprié à l'admission en gériatrie, Limoges, 1994-1999.

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 le soins médicaux 1970-1980-1991. Source : INSEE-CREDES.

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

Figure 3 : Nombre de médicaments à l'admission en gériatrie en fonction de l'âge, Limoges, 1994-1999.

Figure 4 : Nombre de médicaments à la sortie de gériatrie en fonction de l'âge, Limoges, 1994-1999.

Figure 5 : Répartition du nombre de sujets en fonction du nombre de médicaments inappropriés à l'admission en gériatrie, Limoges, 1994-1999.

Figure 6 : Nombre de sujets en fonction du nombre de médicaments potentiellement inappropriés à la sortie de gériatrie, Limoges, 1994-1999.

Figure 7 : Répartition des sujets qui ne sont plus consommateurs d'au moins un médicament potentiellement inapproprié à la sortie de gériatrie en fonction des différents critères, Limoges, 1994-1999.

Annexe 1 : Liste des critères de BEERS (1997)

Critères indépendant du diagnostic :

- Propoxyphène et dérivés
- Indométhacine
- Phénylbutazone
- Trimethobenzamide
- Antispasmodiques et myorelaxants avec effets anticholinergiques (méthocarbamol, carisoprodol, oxybutynin, chlorzoxazone, metaxalone, cyclobenzamide)
- Benzodiazépine à longue demi-vie d'action (flurazepam)
- Amitriptyline, chlordiazepoxide-amitriptyline, perphenazine-amitriptyline
- Doxepine
- Méprobamate
- Benzodiazépines à dose élevée (lorazepam 3 mg, oxazepam 60 mg, alprazolam 2 mg, temazepam 15 mg, zolpidem 5 mg, triazolam 0,25 mg)
- Chlodiazepoxide, chlordiazepoxide-amitriptyline, clinidium-chlordiazepoxide, diazepam
- Disopyramide
- Digoxine avec dose supérieure à 0,125 mg/jour
- Dipyridamole
- Méthyldopa
- Réserpine
- Chlorpropamide
- Antispasmodiques gastro-intestinaux (dicyclomine, hyoscyamine, propantheline, alcaloïdes de belladone, clinidium-chlordiazepoxide)
- Antihistaminiques avec une action anticholinergique (chlorpheniramine et dérivés, diphenhydramine, hydroxyzine, cyproheptadine, promethazine, tripeleminamine, dexchlorpheniramine)
- Diphenhydramine
- Hydergine, cyclospasmol
- Supplémentation en fer supérieure à 325 mg/jour
- Barbituriques sauf phenobarbital
- Meperidine
- Ticlopidine

Critères selon les conditions médicales connues :

- Insuffisance cardiaque et disopyramide, médicaments contenant du sodium
- Diabète et bêta-bloquants, corticostéroïdes
- Hypertension et amphétamines
- Bronchopathie chronique obstructive et bêta-bloquants, hypnotiques sédatifs
- Asthme et bêta-bloquants
- Ulcères et AINS, aspirine, supplément en potassium
- Epilepsie ou crise comitiale et clozapine, thorazine, thioridazine, chlorprothixene, metoclopramide
- Vasoconstriction périphérique et bêta-bloquants
- Trouble de la coagulation et aspirine, AINS, dipyridamole, ticlopidine
- Hypertrophie bénigne de la prostate et antihistaminiques anticholinergiques, antispasmodiques gastro-intestinaux, myorelaxants, propoxyphene, flavoxate, oxybutynine, bethanechol, antidépresseurs anticholinergiques
- Incontinence et alpha-bloquants
- Constipation et médicaments anticholinergiques, antalgiques narcotiques, antidépresseurs tricycliques
- Syncope ou chute et bêta-bloquants, benzodiazépines à longue demi-vie d'action
- Arythmies et antidépresseurs tricycliques
- Insomnie et décongestionnants, théophylline, desipramine, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, méthylphenidate, inhibiteurs de la monoamine oxydase, bêta-agonistes

Annexe 2

Liste des médicaments potentiellement inappropriés adaptée à la pratique française

(Liste des spécialités disponibles en France)

Critère 1. Propoxyphène : Dextropropoxyphène seul ou associé

ANTALVIC
DI ANTALVIC
DIALGIREX
PROPOFAN

Critère 2. Indométacine

AINSCRID LP
CHRONO-INDOCID
DOLCIDIUM
INDOCID

Critère 3. Phénylbutazone

BUTAZOLIDINE

Critère 4. Pentazocine

FORTAL

Critère 5. Antiémétiques donnant des effets extrapyramidaux

ANAUIN
METOCLOPRAMIDE
PLITICAN
PRIMPERAN
PROKINYL
VOGALENE

Critère 6. Relaxants musculaires et antispasmodiques

BACLOFENE
COLTRAMYL
DANTRIUM
DECONTRACTYL
LIORESAL
LUMIRELAX
MEGAVIX
MIOREL
MYOLASTAN
MYOPLEGE
PANOS

THIOLCHICOSIDE

Critère 7. Benzodiazépine ½ vie 20heures

BROMAZEPAN
DIAZEPAM
FLUNITRAZEPAM
LEXOMIL
LIBRAX
LYSANXIA
MOGADON
NOCTAMIDE
NOCTRAN
NORDAZ
NORMISON
NOVAZAM
NUCTALON
ROHYPNOL
TRANXENE
URBANYL
VALIUM
VICTAN
LIBRIUM

Critère 8 et 9 : Antidépresseurs aux propriétés anticholinergiques

ANAFRANIL
CLOMIPRAMINE
DEFANYL
ELAVIL
INSIDON
KINUPRIL
LAROXYL
LUDIOMIL
MOTIVAL
PERTOFRAN
PROTHIADEN
SURMONTIL
TOFRANIL
QUITAXON
SINEQUAN

Critère 10. Méprobamate et autres carbamates

ATRIUM
EQUANIL
KAOLOGEAS
MEPROBAMATE
NOALM
PALPIPAX

PRECYCLAN

Critère 12. Chlordiazépoxide et diazépam

Cf. critère 7

VALIUM

LIBRIUM

LIBRAX

Critère 13. Disopyramide

ISORYTHM

RYTHMODAN

Critère 15. Dipyridamole

ASASANTINE

CLERIDIUM

CORONARINE

DIPHAR

PERKOD

PERSANTINE

PROTANGIX

Critère 16. Méthyl dopa

ALDOMET

METHYLDOPA

Critère 17. Réserpine

TENSIONORME

Critères 18. Chlorpropamide

DIABINESE

GLUCIDORAL

OZIDIA

Critères 19. Antispasmodiques gastro-intestinaux avec effets anticholinergiques

GASTROSEDYL

GENATROPINE

PROBANTHINE

RIABAL

SPASMODEX

VESADOL

VISCERALGINE

VISCERALGINE FORT NORAMIDOPYRINE

Critère 20. Antihistaminiques H1 anticholinergiques

ALLERGEFON
APAI SYL
APHILAN
ATARAX
DIMEGAN
ISTAMYL
MEREPRINE
NOPRON
PERIACTINE
PHENERGAN
POLARAMINE
POLARAMINE PECTORAL
PRIMALAN
QUITADRILL
THERALENE
THERALENE PECTORAL

Critère 21. Diphenhydramine

ACTIFED
AGYRAX
DRAMAMINE
MERCALM
NAUTAMINE
SCOPODERM

Critère 22. Hydergine et vasodilateurs cérébraux

SUREPTIL
CAPERGYL
ERGODOSE
HYDERGINE
ISKEDYL
PERENAN
SERMION
VASOBRAL
ZENIUM
GINKOGINK
TANAKAN
TRAMISAL
LUCIDRIL
CARLYTENE
DI-ACTANE
GEVATRAN
NAFTILUX
PRAXILENE
OXADILENE
PENTOFLEX

TORENTAL
AXONYL
GABACET
GERAM
NOOTROPYL
PIRACETAM
TRIVASTAL
DUXIL
CERVOAN
RHEOBRAL
VINCA

Critère 24. Barbituriques

AEINE
ANXORAL
ATRIUM
BUTOBARBITAL DIPHARMA
CARDIOCALM
COQUELUSEDAL ADULTES
NATISEDINE
NEUROCALCIUM
NEUROPAX
SEDIBAINÉ
SERENOL
SPASMIDENAL ADULTES
SPASMIDENAL
SPASMOSEDINE
SYMPANAL
SYMPANEUROL
VERICARDINE

Critère 26. Ticlopidine

TICLID

Critère 27. Anticholinergiques

ALGOTROPYL
BRONCHALENE
BRONCORINOL
BRONCORINOL états grippaux
BRONCORINOL maux de gorge, cps à sucer
BRONCORINOL rhinites, gélules
BRONCORINOL rhinites, sol nasale
BRONCORINOL toux sèche
CALMIXENE
CELESTAMINE
CEPHYL
COLCHIMAX

DENORAL sirop adulte
DENORAL cpr
DETRUSITOL
DITROPAN
DRIPTANE
FLUISEDAL PROMETHAZINE
GELUMALINE
HEXAPNEUMINE cpr
HEXAPNEUMINE ADULTE sirop / suppo
KESTIN
NOCTYL
OXYBUTININE
PAXELADINE NOCTEE
PNEUMOPAN
RECTOPLEXIL
RHINATHIOL PROMETAZINE
RHINOFEB
RHINOFEBRAL
RINUREL
RINUTAN
RUMICINE
RUPTON « CHRONULES »
SUP RHINITE
SUPPOMALINE
TRIAMINIC
TUSSISEDAL
URISPAS

Critère 28. Prescription de 2 ou plus AINS

2 ou plus AINS

Critère 29.1. Prescription de 2 ou plus psychotropes de la même classe

2 BENZODIAZEPINES
2 NEUROLEPTIQUES
2 ANTIDEPRESSEURS

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

RESUME

L'utilisation de médicaments potentiellement inappropriés (MPI) est une cause majeure de iatrogénie en gériatrie.

L'objectif était d'estimer la prévalence de MPI chez des malades (≥ 70 ans) à l'admission et à la sortie de médecine gériatrique et d'étudier la validité de la liste française de MPI à partir du recueil d'effets indésirables médicamenteux (EI).

Une étude prospective a été réalisée auprès de 1761 malades ≥ 70 ans et plus admis dans le service de gériatrie du CHU de Limoges entre 1994 et 1999. Le traitement des malades était relevé à l'admission et à la sortie de l'hospitalisation. La fréquence de l'utilisation de MPI était établie à partir des critères de Beers qui ont été adaptés à la pratique française par un groupe d'experts. Les EI étaient aussi enregistrés.

Le nombre de médicaments à l'entrée était de $6,2 \pm 3,1$ et de $5,4 \pm 2,5$ à la sortie. A l'admission, 67,2% (IC: 64,9-69,4) des malades avaient au moins un MPI et 43,6% (IC: 41,3-45,9) à la sortie. Les produits les plus prescrits étaient les vasodilatateurs cérébraux (37,3%) dont le nombre était divisé par trois pendant le séjour. A la sortie, 535 malades ne prenaient plus de MPI. L'arrêt de la prise de MPI était lié au nombre de médicaments reçus, au fait d'être une femme et d'avoir 90 ans ou plus. La prévalence des EI parmi les malades recevant au moins un MPI était de 21% (IC: 18-22). Pour 72% des malades avec un EI, au moins un MPI était pris, mais seulement 31% de ces EI étaient dus à un MPI.

L'hospitalisation en gériatrie permet une réduction importante du nombre de MPI. Une action d'intervention auprès des médecins doit être menée ainsi qu'une mesure de l'impact à long terme de l'arrêt des MPI.

POTENTIALLY INAPPROPRIATE MEDICATION USE BY MALADES 70 YEARS AND OLDER : INFLUENCE OF HOSPITALISATION AND ADVERSE DRUG EFFECTS.

Background : Inappropriate medication use is a major safety concern in geriatrics.

Objectives : To estimate the prevalence of PID in patients 70 or older on admission and at discharge in an acute medical geriatric unit.

To study the validity of the PID criteria among the various factors linked to adverse drug effects (ADE).

Methods : A prospective drug surveillance study was undertaken in elderly (≥ 70 years) admitted to an acute medical geriatric unit in Limoges' hospital. Prescribing patterns were established on admission and at discharge. PID use was evaluated according to a list suited to French practice. ADE were identified.

Results : The number of drugs given on admission / discharge was 6.2 ± 3.1 / 5.4 ± 2.5 . The prevalence of PID use decreased from 67.2% on admission to 43.6% on exit. Vasodilators prevalence was high on admission (37.3%) but was divided by three in hospital. At discharge, 535 subjects were no longer PID users. Multivariate analysis showed being no longer a PID user was associated with the number of drugs given, sex (OR, women= 1.30; 95% CI: 1.03-1.64), age ≥ 90 (OR= 1.37; 1.09-1.72). Prevalence of ADE among patients receiving at least one PID was 21% (18-22). In 72% of the patients who developed an ADE, at least one PID was given but only 31% of these ADE were related to PID use.

Conclusion : Besides a high prevalence of PID use, this study shows the need for a better pharmacological education of practitioners in France in order to improve geriatric treatments.

DISCIPLINE : MEDECINE

MOTS-CLEFS :

Médicaments potentiellement inappropriés, critères de Beers, France, Sujets âgés, Gériatrie, Effets indésirables, Hospitalisation

Potentially inappropriate medication, Beers criteria, France, Elderly, Geriatrics, Adverse drug effects, Hospitalisation

UFR Médecine 2 Rue du Docteur Marcland 87025 LIMOGES Cedex