

UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE PHARMACIE



ANNEE 2007

THESE N° ~~273~~

3326 1/1

**EVOLUTION DE LA CONSOMMATION DES MEDICAMENTS  
POTENTIELLEMENT INAPPROPRIES APRES UNE  
HOSPITALISATION, DANS UNE POPULATION AGEE DE 70 ANS  
ET PLUS**



**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
obtenu après soutenance du

**MEMOIRE**  
du Diplôme d'Etudes Spécialisées de Pharmacie Hospitalière et des Collectivités  
présenté et soutenu publiquement le 29 juin 2007 à Limoges

par

**Sabrina CREPIN**  
Née le 16 avril 1977 à Bergerac (24)

**JURY**

Monsieur le Professeur Jacques BUXERAUD  
Mademoiselle le Docteur Marie-Laure LAROCHE  
Monsieur le Docteur Jean GRELLET  
Madame Voahirana RATSIMBAZAFY  
Monsieur le professeur Louis MERLE  
Monsieur le Docteur Jean-Pierre CHARMES  
Monsieur le Docteur Michel DEYSSON

Président  
Juge  
Juge  
Juge  
Membre invité  
Membre invité  
Membre invité

# UNIVERSITE DE LIMOGES

## *Faculté de Pharmacie*

### Doyen de la faculté :

Monsieur le Professeur Gérard HABRIOUX

### Assesseurs :

Madame le Professeur Dominique CHULIA  
Monsieur Francis COMBY

### Professeurs :

BENEYTOUT Jean-Louis	Biochimie et Biologie moléculaire
BOTINEAU Michel	Botanique et Cryptogamie
BROSSARD Claude	Pharmacotechnie
BUXERAUD Jacques	Chimie Organique – Chimie Thérapeutique
CARDOT Philippe	Chimie analytique
CHULIA Albert	Pharmacognosie
CHULIA Dominique	Pharmacotechnie
DELAGE Christiane	Chimie Générale et Minérale
DESMOULIERE Alexis	Physiologie
DREYFUSS Gilles	Parasitologie - Mycologie
DUROUX Jean-Luc	Physique – Biophysique
HABRIOUX Gérard	Biochimie fondamentale
LACHATRE Gérard	Toxicologie
MOESCH Christian	Hygiène – Hydrologie – Environnement
OUDART Nicole	Pharmacodynamie
ROGEZ Sylvie	Bactériologie – Virologie

### Maîtres de conférences :

ALLAIS Daovy	Pharmacognosie
BASLY Jean-Philippe	Chimie Analytique
BATTU Serge	Chimie Analytique et Bromatologie
CALLISTE Claude	Biophysique-Mathématiques-Informatique
CARDI Patrice	Physiologie
CLEDAT Dominique	Chimie Analytique
COMBY Francis	Chimie Thérapeutique
DELEBASSEE Sylvie	Bactériologie – Virologie
DREYFUSS M-Françoise	Chimie Analytique et Bromatologie
FAGNERE Catherine	Chimie Organique
FROISSARD Didier	Botanique et Cryptogamie
JAMBUT Anne-Catherine	Chimie Thérapeutique
LAGORCE Jean-François	Chimie Organique
LARTIGUE Martine	Pharmacodynamie
LIAGRE Bertrand	Sciences Biologiques
LOFTI Hayat	Toxicologie
MARION-THORE Sandrine	Chimie Thérapeutique
MARRE-FOURNIER Françoise	Biochimie
MOREAU Jeanne	Immunologie
PARTOUCHE Christian	Neurologie – Endocrinologie
POUGET Christelle	Pharmacie Galénique
ROUSSEAU Annick	Biomathématiques
SIMON Alain	Chimie Physique et Chimie Minérale
TROUILLAS Patrick	Biomathématiques et Informatique
VIANA Marylène	Pharmacotechnie
VIGNOLES Philippe	Biomathématiques

**Professeur certifié :**

**MARBOUTY Jean-Michel**

**Anglais**

**ATER à mi-temps :**

**BEGAUD-GRIMAUD Gaëlle**

**COURTIOUX Bertrand**

**LE JEUNE Anne-Hélène**

**MOUSSEAU Yoanne**

**SAMARA Maha**

**YAHIAOUI Samir**

**Scé M. le Prof. BOTINEAU**

**Scé M. le Prof. DREYFUSS**

**Scé M. le Prof. BOTINEAU**

**Scé M. les Prof. DREYFUSS et MOESCH**

**Scé Mme le Prof. OUDART**

**Scé M. le Prof. BUXERAUD**

## Remerciements

A notre Président de thèse, Monsieur le Professeur **Jacques BUXERAUD**,  
Professeur des Universités de Chimie Organique – Chimie Thérapeutique à l'Université de  
Limoges

*Nous sommes très sensible à l'honneur que vous nous faites de présider le jury de  
notre thèse. Veuillez trouver ici l'expression de notre profond respect et de notre profonde  
reconnaissance.*

A Mademoiselle le Docteur **Marie-Laure LAROCHE** (Directeur de thèse)  
Chef de clinique-Assistant, Centre Régional de Pharmacovigilance.

*Tu m'as fait l'honneur de m'encadrer dans ce travail donc tu as été l'instigatrice. Je  
te remercie pour tes remarques constructives qui ont accompagné la réalisation de ce travail,  
ta disponibilité, ton écoute et ton optimisme à toute épreuve. Que ce travail soit la preuve de  
ma profonde reconnaissance.*

A Monsieur le Docteur **Jean GRELLET**  
Maître de Conférence Universitaire- Pharmacien Praticien Hospitalier au CHU de Bordeaux

*Nous sommes très sensible à l'honneur que vous nous faites de juger ce travail et nous  
vous prions de recevoir nos sincères remerciements.*

A Madame le Docteur **Voahirana RATSIMBAZAFY**  
Pharmacien Praticien Hospitalier au CHU de Limoges

*Votre savoir pharmaceutique et votre réconfort dans les moments de doute, m'ont soutenue tout au long de notre internat. Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon respect.*

A Monsieur le Professeur **Louis MERLE**  
Professeur des Universités de Pharmacologie – Praticien Hospitalier, Directeur de Centre régional de Pharmacovigilance de Limoges.

*Vous nous avez accueillie au sein du Centre Régional de Pharmacovigilance. Vos compétences, votre disponibilité et votre gentillesse nous ont permis de progresser et de travailler avec un réel plaisir avec vous. Vous avez su entretenir notre curiosité et notre enthousiasme. Vous nous avez témoigné votre confiance et nous espérons continuer à en être digne.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect et le témoignage de notre gratitude.*

A Monsieur le Docteur **Jean-Pierre CHARMES**  
Gériatre Praticien Hospitalier au CHU de Limoges

*Vous nous avez permis de réaliser notre étude dans votre service. Nous sommes sensible à l'honneur que vous nous faites de juger ce travail et nous vous prions de recevoir nos sincères remerciements. Veuillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance.*

A Monsieur le Docteur **Michel DEYSSON**

Pharmacien-Conseil Chef de service au Service Médical Limousin-Poitou-Charentes de  
l'Assurance Maladie.

*Vous nous avez honorée en acceptant de participer à notre étude mais ainsi qu'à notre jury de thèse. Soyez assuré de notre respectueuse considération.*

A Monsieur le Docteur **DELFORGES**, Madame le Docteur **DUROUX**, Monsieur le Docteur **FARAUD** du Service Médical Limousin-Poitou-Charentes de l' Assurance Maladie.

*Vous nous avez permis d'utiliser les bases de données de l'Assurance Maladie pour notre étude. Soyez assurés de notre respectueuse considération.*

Aux secrétaires du service de gériatrie (Soins de suite de réadaptation gériatrique) du CHU de Limoges.

*Vous nous avez aidée dans la mise en place de cette étude en nous fournissant une liste de sujets éligibles. Soyez assurées de nos sincères remerciements.*

A Mademoiselle **Madeleine JAVERLIAT**, Pharmacien chef de service de la Pharmacie Centrale du CHU de Limoges,

A Madame **Claudine FABRE**, Pharmacien chef de service de la Pharmacie du Centre Hospitalier Spécialisé Gérard Marchant à Toulouse,

A Monsieur **Jean-Jacques TIRAVY**, Pharmacien chef de service de la Pharmacie de Rangueil au CHU de Toulouse,

*Vous nous avez accueilli dans votre service pendant notre internat. Soyez assurés de notre gratitude et de notre profond respect.*

A toute la joyeuse équipe du Centre de Pharmacovigilance, pour leur bonne humeur, leurs encouragements et leur confiance, pour ces journées de travail qu'ils savent me rendre douces et souriantes.

A Claire : *ta disponibilité et tes indispensables aptitudes à dompter Excel m'ont été indispensables pour mener à bien cette étude.*

A Monsieur Yves Nouaille : *votre bonne humeur, vos divers « tissements » ont égayé mes journées de travail. Noubliez pas que le verre de cantine Duralux® est une denrée rare et très convoitée.*

A Monique, toujours partante pour une pause « thé »,

A Christiane (fournisseur officiel de chewing-gum), Anne, Annie, Claire...



A mes parents, à mes frères qui m'ont toujours soutenue tout au long de mes études.

*Que vous trouviez, dans la réalisation de ce travail, l'aboutissement de vos efforts ainsi que l'expression de ma plus affectueuse gratitude.*

A Bertrand, pour ton soutien sans faille, ta patience.

A ma Famille, proche et lointaine.

A tous mes Amis, ici et ailleurs ; A mes co-internes anciens et actuels, pour leur soutien, leur compréhension (leur patience !), et leur présence en ce jour.

<b>1. INTRODUCTION .....</b>	<b>11</b>
<b>2. ETAT DE LA QUESTION.....</b>	<b>12</b>
2.1. DEMOGRAPHIE.....	12
2.2. MODIFICATIONS PHYSIOLOGIQUES ET PHARMACOLOGIQUES DU SUJET AGE.....	13
2.2.1. <i>Modifications pharmacodynamiques.</i> .....	14
2.2.2. <i>Modifications pharmacocinétiques.</i> .....	15
2.2.3. <i>Autres modifications physiologiques chez le sujet âgé.</i> .....	18
2.2.4. <i>Polypathologie et notion de «fragilité».</i> .....	20
2.3. POLYMEDICATION DU SUJET AGE.....	21
2.4. EFFETS INDESIRABLES MEDICAMENTEUX.....	23
2.5. MEDICAMENTS POTENTIELLEMENT INAPPROPRIES EN GERIATRIE.....	24
2.6. REVUE DE LA LITTERATURE CONCERNANT L'UTILISATION DES MEDICAMENTS POTENTIELLEMENT INAPPROPRIES EN GERIATRIE.....	26
<b>3. OBJECTIFS.....</b>	<b>31</b>
3.1. OBJECTIF PRINCIPAL.....	31
3.2. OBJECTIFS SECONDAIRES.....	31
<b>4. METHODES.....</b>	<b>31</b>
4.1. DATE ET LIEU DE L'ETUDE.....	31
4.2. TYPE D'ETUDE.....	31
4.3. POPULATION D'ETUDE.....	32
4.4. COLLECTE DES DONNEES.....	32
4.5. VARIABLES ETUDIEES.....	33
4.5.1. <i>Les médicaments</i> .....	33
4.5.2. <i>Autres variables « médicales »</i> .....	34
4.5.3. <i>Données administratives</i> .....	34
4.6. ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES.....	34
<b>5. RESULTATS .....</b>	<b>35</b>
5.1. POPULATION DE L'ETUDE.....	35
5.1.1. <i>Répartition par sexe et par âge.</i> .....	35
5.1.2. <i>Devenir après hospitalisation.</i> .....	35
5.1.3. <i>Consultations médicales.</i> .....	35
5.1.4. <i>Hospitalisation.</i> .....	36
5.2. CONSOMMATION MEDICAMENTEUSE TOTALE.....	36
5.3. POLYMEDICATION.....	39
5.4. CONSOMMATION DE MEDICAMENTS POTENTIELLEMENT INAPPROPRIES.....	40
<b>6. DISCUSSION.....</b>	<b>43</b>
6.1. PRINCIPAUX RESULTATS.....	43
6.2. VALIDITE DE L'ETUDE.....	43
6.3. COMPARAISON DES RESULTATS AVEC CEUX DE LA LITTERATURE.....	45
6.3.1. <i>Période ayant précédé l'hospitalisation</i> .....	45
6.3.2. <i>Période de suivi après la sortie d'hospitalisation</i> .....	48
<b>7. CONCLUSION .....</b>	<b>50</b>
<b>8. RÉFÉRENCES .....</b>	<b>52</b>
<b>9. LISTE DES TABLEAUX ET DES FIGURES .....</b>	<b>63</b>

# 1. Introduction

Les progrès de la médecine et de la thérapeutique médicamenteuse ont contribué à améliorer l'état de santé, la qualité de vie ainsi qu'à augmenter l'espérance de vie des personnes âgées. Cette population vieillissante est une grande « consommatrice médicale ».

Les sujets âgés sont particulièrement exposés au risque d'effet indésirable des médicaments (données CNAMTS, 2001). 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 a déterminé, en 1997, une liste de médicaments potentiellement inappropriés, et a étudié la fréquence de leur consommation chez les sujets âgés. Cette liste a été établie à partir de la notion de bénéfice/risque d'un médicament chez le sujet âgé, et s'est affranchie des informations cliniques sur l'état de santé du malade. Plusieurs études ont été par la suite menées dans différentes situations sociales, montrant que la consommation de médicaments potentiellement inappropriés était élevée chez les patients âgés. En France, plusieurs études se sont intéressées au problème des médicaments inappropriés chez les sujets âgés de 65 ans et plus (LECHEVALLIER et al, 2005 ; LAROCHE et al, 2006a ; LAROCHE et al, 2007a). Ces études se sont appuyées sur une liste de médicaments inappropriés adaptée, par un groupe d'experts, à la pratique française, à partir de la liste de BEERS (1997). Chez les sujets de 65 ans et plus vivant à domicile, la prévalence de la consommation d'au moins un médicament inapproprié était de 40 %, avec une forte utilisation de vasodilatateurs cérébraux (LECHEVALLIER et al, 2005). 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. Une étude française réalisée en 2006 a montré l'influence positive d'une hospitalisation en gériatrie sur la consommation des médicaments inappropriés (LAROCHE et al., 2006a). Mais une seule étude a évalué l'évolution de la prescription médicamenteuse après une hospitalisation (KRUSE et al, 1991). Cette étude a montré une diminution du nombre moyen

de médicaments prescrits à la sortie de l'hospitalisation (2,8 médicaments contre 4,3 médicaments avant l'hospitalisation). Trois mois et 6 mois après la sortie d'hospitalisation, le nombre moyen de médicaments prescrits était similaire à celui trouvé avant l'hospitalisation. Il était plus important 18 mois après la sortie d'hospitalisation. En revanche, aucune étude n'a pris en compte l'impact dans le temps, d'une hospitalisation dans un service de gériatrie, au niveau de la consommation des médicaments potentiellement inappropriés.

L'objectif de notre étude était de déterminer l'évolution, sur une durée de 6 mois, de la prévalence de la consommation de médicaments potentiellement inappropriés chez les personnes âgées après une hospitalisation dans le service de gériatrie du Centre Hospitalier Universitaire de Limoges.

## 2. Etat de la question

### 2.1.Démographie.

La population française est estimée en 2007 à 63,4 millions d'habitants. 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<sup>ième</sup> siècle. L'espérance de vie des femmes est passée, entre 1950 et 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).

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

	1981	1991	Evolution (années)
<i>Hommes</i>			
Espérance de vie totale	70,4	72,9	2,5
Espérance de vie sans incapacité	60,8	63,8	3,0
<i>Femmes</i>			
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 16,2 % en France. Cette situation en Limousin préfigure ce que l'on observera en France dans le futur.

## **2.2.Modifications physiologiques et pharmacologiques du sujet âgé.**

De nombreuses modifications physiologiques surviennent avec l'âge, altérant le fonctionnement de certains organes ainsi que les mécanismes compensatoires régulant les équilibres au sein de l'organisme (homéostasie). La capacité à répondre à un stress, qu'il soit d'ordre physiologique, pharmacologique ou environnemental, est ainsi fortement diminuée chez le sujet âgé. Les systèmes cardiovasculaire et nerveux central sont particulièrement vulnérables et décompensent facilement. Le vieillissement physiologique associé à certaines conditions pathologiques favorise la survenue d'effets indésirables en influençant la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des médicaments. L'ensemble de ces modifications conduit au concept de fragilité de la personne âgée. Les principales modifications physiopathologiques observées avec l'âge et leurs conséquences potentielles sont résumées dans le tableau 2.

**Tableau 2 : Modifications physiopathologiques et conséquences (d'après LAMY et al., 1991; TUMER et al., 1992; CUSACK, 1996).**

	<b>Modifications physiologiques</b>	<b>Conditions pathologiques</b>	<b>Conséquences possibles</b>
Composition corporelle	↑ volume en eau total ↑ masse grasse ↓ albumine ↑ α-1-glycoprotéine	déshydratation malnutrition	modification PK <sup>1</sup> -PD <sup>2</sup>
Système cardio-vasculaire	↓ activité parasympathique ↑ noradrénaline ↓ réponse myocardique aux catécholamines	insuffisance cardiaque	↓ débit cardiaque ↓ réserve cardiaque hypertension artérielle modification PK <sup>1</sup> -PD <sup>2</sup>
Système nerveux central	↓ transmission cholinergique ↓ flux cérébral modification de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique	athérosclérose	troubles neurologiques et mnésiques modifications PD <sup>2</sup>
Système rénal	↓ flux sanguin rénal ↓ filtration glomérulaire ↓ capacité tubulaire à concentrer et diluer	insuffisance rénale chronique déshydratation, glomérulopathies	troubles électrolytiques modifications PK <sup>1</sup> -PD <sup>2</sup>
Système hépatique	↓ masse hépatique ↓ flux sanguin hépatique altération synthèse protéines ↓ de l'activité enzymatique (CYP)	insuffisance cardiaque, cirrhose, hépatite	modifications PK <sup>1</sup> -PD <sup>2</sup>
Mécanismes réflexes (homéostasie)	↓ activité barorécepteurs hyporéactivité du système rénine-angiotensine-aldostérone	insuffisance cardiaque insuffisance rénale chronique diabète	hypoTA orthostatique troubles hydro-électrolytiques modifications PD <sup>2</sup>

<sup>1</sup> PK : pharmacocinétique

<sup>2</sup> PD : pharmacodynamie

### 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 bêtabloquants : une concentration plus élevée d'antagonistes bêta-adrénergiques est nécessaire pour avoir une action comparable à celle observée chez les 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'efficacité de l'arc baroréflexe lors de l'orthostatisme).

## 2.2.2. Modifications pharmacocinétiques.

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

### 2.2.2.1. Absorption.

Le flux sanguin splanchnique diminue ainsi que la motilité gastrique. Cette dernière permet un temps de contact plus important du médicament au niveau de l'estomac et de l'intestin grêle (BRESSLER et BAHL, 2003). Ces deux phénomènes ont tendance à se contrebalancer, modifiant ainsi que faiblement l'absorption par phénomène passif (CHUTKA et al, 1995). L'absorption des nutriments impliquant un transport actif est sensiblement réduite, de même que l'absorption de la vitamine B12, du fer et du calcium (CHUTKA et al, 1995 ; MANGONI et JACKSON, 2003). De plus, le pH gastrique a tendance à augmenter, pouvant diminuer ainsi l'absorption de médicaments nécessitant un milieu acide tel que les azolés (CHUTKA et al, 1995 ; BRESSLER et BAHL, 2003). Il s'associe à ces facteurs des conditions liées à l'âge pouvant modifier la vitesse de résorption de certains médicaments. Il semblerait tout de même que ces modifications physiologiques n'aient pas de traduction clinique.

### 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 sotalol ou la digoxine 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 (KINIRONS et O'MAHONY, 2004). Les médicaments liposolubles comme les benzodiazépines, l'amiodarone ou l'halopéridol ont un volume de distribution augmenté, des taux sériques plus faibles et un relargage prolongé après stockage dans la masse grasse (BRESSLER et BAHL, 2003).

Il existe habituellement une diminution de la concentration sérique en albumine qui fixe les médicaments acides (par exemple : acide salicylique, warfarine, phénytoïne). Il peut y avoir une augmentation de l' $\alpha$ -acide glycoprotéine qui fixe les médicaments basiques (par exemple : propranolol, lidocaïne). Ainsi, le rapport de concentrations « forme lié/forme libre » du médicament peut être modifié de façon appréciable (WALLACE et VERBEECK, 1987). Il n'a a priori de conséquence clinique que si cela concerne un médicament à faible marge thérapeutique. 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 disponibles 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.

Les modifications engendrées par l'âge au niveau hépatique sont à la fois morphologiques (diminution de 20-30% de la masse hépatique), physiologiques (diminution de 30-40% du flux sanguin hépatique) et biochimiques (diminution de la synthèse des protéines). 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). Les cytochromes 1A1, 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4 ont une grande importance clinique. En général, on note une diminution de leur activité enzymatique sauf pour le 2D6. Cet enzyme métabolise, entre autres, la codéine, des bêtabloquants ou des antidépresseurs tricycliques (KINIRONS et O'MAHONY, 2004). 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. Certains médicaments nécessitent une activation hépatique préalable pour être efficaces. C'est le cas de l'énalapril ou de la codéine (KINIRONS et O'MAHONY, 2004). Cette biotransformation est inefficace en cas de congestion hépatique secondaire à une insuffisance cardiaque congestive sévère.

#### 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. 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). Par conséquent, l'évaluation de la fonction rénale doit être systématique avant toute administration de médicaments chez la personne âgée. 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, par conséquent il y a une réduction de la production de créatinine. La clairance de la créatinine peut être estimée avec la formule de Cockcroft et Gault (COCKCROFT et GAULT, 1976) :

Pour les hommes : Cl créatinine =  $[1,24 \times (140 - \text{âge}) \times \text{Poids (kg)}] / [\text{créatininémie } (\mu\text{mol/L})]$

Pour les femmes : Cl créatinine =  $[1,04 \times (140 - \text{âge}) \times \text{Poids (kg)}] / [\text{créatininémie } (\mu\text{mol/L})]$

Une étude réalisée dans une population de 2765 patients d'âge médian de 87 ans (75-105 ans) a montré que la clairance de la créatinine médiane était de 35,3 mL/min [4,5-173,6 mL/min) (LAROUCHE et al, 2006b). 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 directement par les reins, comme les aminosides, ou la digoxine, il faut adapter la posologie en raison d'une prolongation de la demi-vie plasmatique et du risque d'accumulation jusqu'à des concentrations toxiques du médicament. Certains médicaments ont des métabolites actifs qui peuvent aussi s'accumuler

et être responsables de la survenue d'effets indésirables (morphine-6-glucuronide et sédation ou dépression respiratoire). Une étude néerlandaise (VAN DIJK et al., 2006) a montré que 40 % des patients de 65 ans et plus hospitalisés avaient une clairance de la créatinine inférieure à 51 mL/min. Un quart des médicaments prescrits sur l'ordonnance de sortie nécessitaient un ajustement de posologie. Dans 60 % des cas, ces ajustements avaient été faits. 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. Ils sont liés au vieillissement d'autres fonctions de l'organisme et des systèmes d'adaptation. La perméabilité de la barrière hémato-encéphalique augmente (GARTON et al., 1991), rendant le cerveau plus sensible à certaines molécules (benzodiazépines, opioïdes), l'efficacité des protéines d'efflux (glycoprotéines P par exemple) est probablement réduite. 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 vestibuloplégiques 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). Différents mécanismes sont mis en cause :

- l'émoussement des barorécepteurs du système végétatif, au niveau de la crosse de l'aorte et des glomi carotidiens, prédisposant les sujets âgés à la survenue d'hypotension orthostatique lors de l'administration de médicaments altérant la fonction cardiovasculaire comme les dérivés nitrés, certains antagonistes calciques ou les phénothiazines,
- l'émoussement de la tachycardie réflexe en raison d'une réduction de la sensibilité des récepteurs adrénergiques alors que la concentration des catécolamines circulantes est maintenue voire augmentée (BERTEL et al., 1980). Cela est expliqué par une diminution de l'activation de l'adénylate cyclase.
- 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 (agonistes alpha 2-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 orthostatique 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 menée par 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 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 ou d'une benzodiazépine avec un dérivé morphinique est aussi fréquemment rencontrée.

#### 2.2.4. Polypathologie et notion de «fragilité».

Ces modifications physiologiques co-existent le plus souvent avec de multiples pathologies. Les affections rencontrées chez les personnes âgées concernent essentiellement les appareils cardiovasculaire, neuropsychiatrique, bucco-dentaire, ophtalmologique, respiratoire, digestif et 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 (Figure 1). Il a été estimé que la présence de plus de 4 problèmes médicaux doublait le risque d'effets indésirables (Figure 2). Cette augmentation du risque s'explique d'une part par l'importance de la polymédication consécutive à la polymorbidité et d'autre part, par les répercussions de certaines pathologies comme l'insuffisance cardiaque ou l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des médicaments (GRYMONPRE et al., 1988; CARBONIN et al., 1991; GRAY et al., 1998).

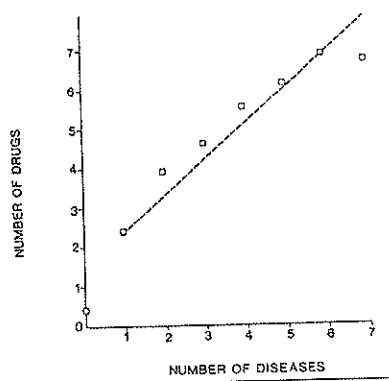


Figure 1 : Relation entre le nombre de comorbidités et le nombre de médicaments prescrits (GRYMONPRE et al, 1988).

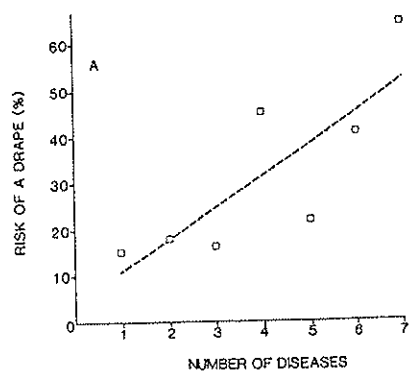


Figure 2 : Relation entre le nombre de comorbidités et le risque d'effets indésirables (GRYMONPRE et al, 1988).

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 inter-individuelle ; 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 peuvent devenir plus dangereux que bénéfiques chez la personne âgée, ils sont alors considérés comme potentiellement inappropriés dans cette population.**

### **2.3. Polymédication du sujet âgé.**

Les personnes âgées de 65 ans et plus représentent plus de 16 % de la population alors qu'elles consomment près d'un tiers de toutes les prescriptions (données CNAMTS, 2001 ; PAILLE, 2004). Le taux de consommateurs augmente avec l'âge, surtout après 50 ans. La consommation pharmaceutique journalière moyenne des personnes âgées de 65 ans à 74 ans vivant à domicile est de 3,3 médicaments différents, de 4,0 pour les 75-84 ans et de 4,6 pour les 85 ans et plus (DGS/GTND, 2003). Deux tiers des plus de 65 ans sont des consommateurs réguliers de médicaments avec en moyenne 60 conditionnements prescrits par an, (source : CREDES-SPS). Les femmes consomment plus de médicaments que les hommes. La consommation serait plus élevée chez les personnes âgées vivant en institution (EMERIAU et al, 1998).

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,
- 49,0 % en prenaient de 1 à 4,

- 40,6 % en prenaient 5 et plus.

Le nombre moyen de médicaments par personne était de 4,1 - passant à 5,1 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. D'autres études en ambulatoire dans d'autres régions françaises 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 et les psychotropes suivis des antalgiques et les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Une étude de cohorte européenne montre que la moitié des personnes âgées prenait au moins 6 médicaments (FIALOVA et al., 2005).

Le concept de la polymédication est mal défini. En 1992, MONTAMAT et CUSACK définissaient la polymédication comme une disproportion entre le nombre de médicaments administrés et le nombre de symptômes cliniques. Pour BEERS et OUSLANDER (1989), elle correspondrait à une liste de médicaments dont au moins un serait jugé comme inutile. Pour de nombreux auteurs, la polymédication correspond à la prescription d'au moins cinq médicaments différents à un malade (KRUSE et al., 1991 ; AVOM et GURWITZ, 1995).

Les raisons de la polymédication de la personne âgée sont multiples. Outre l'importance de la polypathologie et du vieillissement des différentes fonctions de l'organisme ; 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, d'autant que la visite médicale se charge d'inciter le médecin à prescrire. Les connaissances médicales et thérapeutiques évoluent vite. Leur transmission aux praticiens se fait trop souvent, de manière biaisée, par l'intermédiaire de l'industrie pharmaceutique. On ne peut aussi négliger l'entourage qui est demandeur d'une prise en charge des plaintes ou des troubles du comportement.

Pendant l'hospitalisation, le traitement d'un patient peut être 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 consommés au moment de l'admission et celui prescrits à la sortie. Pour GOSNEY et TALLIS (1984) et BEERS et al. (1989), on observe une augmentation du nombre de médicaments prescrits à la sortie. Dans cette dernière étude, chez 197 sujets de 65 ans et plus admis à l'hôpital, 40 % des médicaments à l'admission étaient interrompus. La part de nouveaux médicaments ajoutés durant l'hospitalisation était de 45 %. Certaines catégories de médicaments prescrits augmentaient pendant l'hospitalisation : les antalgiques, les laxatifs et les antibiotiques. Enfin pour d'autres auteurs, on observe une diminution du nombre de médicaments à la sortie (RUBENSTEIN et al., 1984 ; KRUSE et al., 1991). 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). Mais dès le 3<sup>ème</sup> mois qui suit la sortie de l'hôpital, on retrouvait le même nombre de médicaments qu'à l'admission, et 18 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). LAROCHE et al., (2007a) ont montré, dans une étude menée chez des patients âgés de 70 ans et plus hospitalisés en unité de gériatrie, que le nombre moyen de médicaments prescrits avant l'hospitalisation était significativement différent entre les patients présentant ou non un effet indésirable (respectivement  $7,3 \pm 3,0$  et  $6,0 \pm 3,0$ ,  $p < 0,001$ ).

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 ; BEGAUD et al, 2002). Il a été estimé que chez les personnes âgées, 10 % à 20 % des hospitalisations étaient dues à la survenue d'un effet indésirable (LAMY, 1990 ; DOUCET et al., 1996 ; MANNESSE et al., 2000 ; PASSARELLI et al., 2005). Ces chiffres sont vraisemblablement sous-estimés par la sous-notification et la sous-identification de nombreux événements iatrogènes. De plus, 30 à 60 % des effets indésirables sont prévisibles et évitables (ANKRI,

2002), c'est-à-dire qu'ils auraient pu être évités par une prescription appropriée. Il est important de souligner les mesures de bonne pratique clinique qui peuvent contribuer à optimiser la sécurité de la prescription médicamenteuse chez les sujets âgés. Cette approche est d'autant plus importante que les effets indésirables des médicaments peuvent être pour les sujets âgés une cause importante d'hospitalisation, de perte d'autonomie fonctionnelle, d'entrée en institution gériatrique et plus généralement d'altération de la qualité de vie.

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 AVOM, 1991). Il constituerait un facteur de gravité des accidents iatrogènes. D'autres facteurs interviennent : la polypathologie, la polymédication, la durée de traitement, la durée d'hospitalisation (HURWITZ, 1969, HANLON et al., 1997 ; LAROCHE et al, 2007a). 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 fréquemment responsables d'effets indésirables sont celles qui sont les fréquemment prescrites (médicaments cardio-vasculaires, psychotropes, anticoagulants et anti-inflammatoire non stéroïdien) ou ceux à marge thérapeutique étroite (digitaliques, anticoagulants par exemple) (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.

### **2.5.Médicaments potentiellement inappropriés en gériatrie.**

Certains médicaments sont considérés comme inappropriés chez les sujets âgés en raison d'un profil de tolérance défavorable par rapport à d'autres solutions thérapeutiques ou en raison d'une efficacité douteuse. Cette notion générale a été précisée et explicitée par un groupe d'experts gériatres et pharmacologues aux Etats-unis. Leurs travaux ont abouti à l'élaboration d'une liste de classes thérapeutiques ou de molécules dont la prescription peut être considérée comme potentiellement 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 ainsi qu'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 chez la personne âgée.

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 ; WILLCOX et al., 1994 ; APARUSU et FLIGINGER, 1997 ; SPORE et al., 1997). 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 était devenu 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, quelque soit son lieu de séjour,
- 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 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 ont 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). En 2003, la liste de BEERS a de nouveau été réactualisée (FICK et al., 2003). Au Canada, McLEOD et al. (1997) ont proposé une autre liste de médicaments inappropriés en raison d'un désaccord sur l'inclusion de certains médicaments par BEERS.

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 certains cas, l'utilisation d'un médicament «potentiellement 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 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 digitale 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.

## **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 3). Il s'agit pour la plupart d'entre-elles d'études nord-américaines.

**Tableau 3 : Quelques études sur les médicaments potentiellement inappropriés en gériatrie d'après les critères de BEERS (1991, 1997 et 2003).**

Référence	Population	Taille échantillon	Type d'étude	Source des données (années d'étude)	Prévalence de consommation (%)	Critères
Beers et al. (1992)	Maisons de retraite	1 106	Cohorte, prospective	Prescriptions (1990-91)	40,3	Beers 1991
Stuck et al. (1994)	Foyers de personnes âgées	414	Transversale, rétrospective	Interview (1989-90)	14,0	Beers 1991 modifiée
Willcox et al. (1994)	Domicile	6 171	Cohorte, rétrospective	NMES (1987)	23,5	20 médicaments de Beers <sup>a</sup>
Spore et al. (1997)	Maisons de retraite médicalisées	2 054	Transversale, rétrospective	Interview (1993)	24,1 (Beers) 17,9 (Beers modifié)	Beers 1991 Beers 1991 modifiée <sup>b</sup>
Aparusu and Fliginer (1997)	Cabinet médical	8 713	Transversale, rétrospective	NAMCS (1992)	5,0	20 médicaments de Beers <sup>a</sup>
Aparusu and Sitzman (1999)	Patients en consultation externe	4 202	Transversale, rétrospective	NHAMCS (1994)	2,9	20 médicaments de Beers <sup>a</sup>
Golden et al. (1999)	Maisons de retraite	2 139	Transversale, rétrospective	Pharmacies (1997)	39,7	Beers 1997
Chin et al. (1999)	Hôpital	898	Cohorte prospective	CHU de Chicago (1995-96)	10,6 (entrée) 3,6 (séjour) 5,6 (sortie)	Beers 1997
Hanlon et al. (2000)	Domicile	3 314 2 551	Longitudinale, rétrospective	Duke EPESE (1989-90 et 1992-93)	27,0(1989-90) 22,6 (1992-93)	Beers 1997
Fick et al. (2001)	Medicare	2 336	Transversale, rétrospective	HMO (1997-98)	24,5	Beers 1997
Zhan et al. (2001)	Domicile	2 455	Transversale, rétrospective	MEPS (1996)	21,3	Beers 1997
Lechevallier et al. (2005)	Domicile	9 294	Cohorte prospective	interviews	40,0	Beers 1997 adaptés à la pratique française
Blalock et al. (2005)	Domicile	892	Transversale	Interviews (2002-2004)	26,6	Beers 2003
Fialova et al. (2005)	Maison de retraite	2 707	Transversale, rétrospective	Interview (2000-2003)	19,8	Beers (1997, 2003) + McLeod (1997)
Laroche et al. (2006a)	Hôpital	1 761	Cohorte prospective	Prescription (1994-1999)	67,2 (admission) 43,6 (sortie)	Beers 1997 adaptés à la pratique française
Egger et al. (2006)	Hôpital (gériatrie [G] et urgences [U])	800	Transversale	Prescription (2004)	U : 16,0 (admission) - 13,3 (sortie) G : 20,8 – 15,9	Beers 2003

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 : 20 médicaments de la liste de Beers sauf les médicaments basés sur le dosage et la durée de la prescription et les antihypertenseurs. b : Liste de Beers de 1991 modifiée avec 20 médicaments inappropriés, des antispasmodiques gastro-intestinaux, des benzodiazépines à longue durée d'action et la réserpine.

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, le schéma d'étude ou l'unité d'observation.

Les médicaments inappropriés le 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 comme par exemple les barbituriques, la phénylbutazone, le méprobamate. La triméthobenzamide et l'orphenidrate ne sont pas commercialisés en France.

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 ; SPORE et al., 1997 ; APARUSU et SITZMAN, 1999). Les variables explicatives incluses dans les modèles de régression différaient en fonction des études. Il apparaît, tout de même, une association positive entre la consommation de médicaments inappropriés et le nombre total de médicaments prescrits (CHIN et al., 1999 ; GOLDEN et al., 1999 ; HANLON et al., 2000 ; FICK et al., 2001 ; FIALOVA et al., 2005). Quatre études retrouvent une relation positive entre l'utilisation d'un médicament inapproprié et une classe médicamenteuse (antispasmodiques, anxiolytiques, antidépresseurs, antalgiques) ou une comorbidité (dépression, lombalgies, incapacité) (STUCK et al., 1994 ; APARUSU et SITZMAN, 1999 ; FIALOVA et al., 2005 ; BLALOCK et al., 2005). Une autre étude trouve une relation positive entre la consommation de médicaments inappropriés et la dégradation de l'état cognitif (SPORE et al., 1997). RANCOURT et al. (2004) montre une association entre la consommation d'au moins un médicament potentiellement inapproprié et le temps passé en structure de long séjour (> 10 ans). 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 âgés de 75 ans et plus, retrouve une prescription inappropriée chez 12,5 % d'entre eux, deux prescriptions inappropriées 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%). En France, la prévalence des consommateurs de médicaments inappropriés a été déterminée à partir de la cohorte des « 3 cités » (LECHEVALLIER et al., 2005). 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. Pour répondre à cela, une liste de médicaments potentiellement inappropriés a été établie à partir de celle proposée par BEERS et al. en 1997. 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 : l'utilisation d'au moins deux anti-inflammatoires non stéroïdiens, de deux psychotropes de la même famille et l'utilisation de médicaments aux propriétés anticholinergiques autres que ceux listés par BEERS. 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 %, 80 ans et plus : 28,5% ;  $p < 0,0001$ ) et chez les sujets ayant un faible niveau socioculturel (26,9% vs 17,2 % pour un bon niveau socioculturel,  $p < 0,0001$ ). Dans cette population française de sujets âgés, le fait d'être une femme et d'avoir un bas niveau socioculturel réduisaient les chances de recevoir un traitement optimal.

LINDLEY et al. (1992) ont montré que les médicaments inappropriés sont une cause majeure d'effets indésirables chez les personnes âgées. Dans cette étude de pharmacovigilance systématique menée 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 27,0 % pour les médicaments jugés inutiles. Il y a eu 25 % d'effets indésirables dont 50 % étaient dus à des médicaments inappropriés ou inutiles. PERRI et al. (2005) montrent dans une étude de cohorte que la prise de médicaments inappropriés augmente le risque de survenue d'effets indésirables d'un facteur 2,3 (IC 95% : 1.6-3,4). L'utilisation de médicaments inappropriés est généralement décrite comme augmentant le risque de survenue d'effets indésirables, qui sont estimés comme étant la 5<sup>ème</sup> cause de décès chez les personnes

hospitalisées et qui sont responsables d'un nombre important d'hospitalisations et d'une hausse substantielle du coût de la santé (COHEN, 2000). Dans l'étude de LAROCHE et al. (2007a), il a été retrouvé que 20,4 % des personnes ayant au moins un médicament potentiellement inapproprié avaient présenté un effet indésirable contre 16,4 % des personnes n'ayant pas de médicament potentiellement inapproprié. Parmi les personnes prenant au moins un médicament inapproprié, pour 5,9 % d'entre elles, l'effet indésirable était directement attribuable à la prise d'un médicament inapproprié ( $p=0,03$ ). Cependant, en analyse multivariée, cette association n'était pas statistiquement significative (RC=1,0, IC95% : 0,8-1,3).

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 retrouvent 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 révèle aucune association entre la prescription de médicaments inappropriés et la mortalité. Les auteurs suggèrent que la prescription de médicaments inappropriés peut avoir une influence sur les coûts pharmaceutiques, mais ne semble pas être un facteur majeur de mortalité. HANLON et al. (2002) et KLARIN et al. (2005) ne retrouvent pas non plus d'association significative entre la prise de médicaments inappropriés et le déclin du statut fonctionnel ou la mortalité.

BEERS et al. (1989) ont montré que le nombre moyen de médicaments chez les personnes de 65 ans et plus ne variait pas entre leur admission à l'hôpital et leur sortie (4,5 à l'admission et 4,8 à la sortie,  $p=0,13$ ). Par contre, ils ont retrouvé une hausse significative du nombre moyen de médicament à la sortie chez les patients qui avaient moins de 5 médicaments à leur admission (2,9 à l'admission et 3,8 à la sortie,  $p<0,0001$ ). En France, LAROCHE et al. ont montré en 2006 que l'hospitalisation en gériatrie des personnes de 65 ans et plus permet une réduction importante du nombre total de médicaments consommé ainsi que de la prévalence de consommation de médicaments potentiellement inappropriés (67, 2 % à l'admission vs 43,6 % à la sortie,  $p<0,0001$ ). Une étude menée par SALTVEDT et al. (2005) dans deux services d'un hôpital norvégien (service de gériatrie et service de médecine générale) n'a pas montré de différence statistiquement significative entre les prévalences de patients (d'au moins 75 ans) polymédiqués du service de gériatrie et du service de médecine générale. Les arrêts d'administration des médicaments ayant des effets anticholinergiques, cardiovasculaires ou antipsychotiques étaient plus fréquents chez les patients ayant séjourné

dans le service de gériatrie. Il a été retrouvé plus d'effets indésirables chez les patients ayant séjourné dans le service de médecine générale.

Jusqu'à présent, à notre connaissance, l'évolution du nombre de médicaments inappropriés après une hospitalisation n'a jamais été étudiée.

### **3. Objectifs**

#### **3.1.Objectif principal.**

Estimer l'évolution de la prévalence de la consommation de médicaments potentiellement inappropriés, sur une période de 6 mois après la sortie d'une hospitalisation d'un service de gériatrie chez des personnes âgées de 70 ans et plus.

#### **3.2.Objectifs secondaires.**

Estimer l'évolution du nombre total moyen de médicaments consommés ainsi que de la prévalence de la polymédication après une hospitalisation dans un service de gériatrie.

### **4. Méthodes**

#### **4.1.Date et lieu de l'étude.**

L'enquête s'est déroulée dans la région Limousin (Corrèze, Creuse et Haute-Vienne) entre les mois de janvier 2005 et mai 2006.

#### **4.2.Type d'étude.**

Il s'agissait d'une cohorte observationnelle rétrospective.

### **4.3. Population d'étude**

La population ciblée par cette étude était la population âgée résidant dans la région Limousin. La population source était faite des sujets âgés d'au moins 70 ans hospitalisés dans le service de gériatrie (Soins de suite de réadaptation gériatrique) du CHU de Limoges.

Les critères d'éligibilité étaient les suivants :

- avoir été hospitalisé dans le service de gériatrie (Soins de suite de réadaptation gériatrique) du CHU de Limoges,
- avoir une date de sortie d'hospitalisation comprise entre le 1<sup>er</sup> mars 2005 et le 1<sup>er</sup> décembre 2005,
- résider dans un de ces départements : Corrèze, Creuse, Haute-Vienne,
- et être affilié au régime général de l'Assurance Maladie.

### **4.4. Collecte des données**

Un accord de collaboration a été obtenu entre le Centre Régional de Pharmacovigilance et le Service Médical de l'Assurance Maladie du Limousin d'une part et avec le service de gériatrie du Centre Hospitalier Universitaire de Limoges. Une liste de sujets éligibles a été fournie au Service Médical de l'Assurance Maladie par le service de gériatrie. Le Service Médical de l'Assurance Maladie du Limousin a identifié les sujets affiliés à la Caisse Primaire de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés du Limousin. L'exposition médicamenteuse à chaque période de suivi des sujets inclus a été identifiée par l'analyse des délivrances d'ordonnances de pharmacie présentées au remboursement. Les informations, anonymes, ont été obtenues à partir des données informatiques de la base SIAM (Système d'Information de l'Assurance Maladie).

Le fichier de travail fourni par l'Assurance Maladie comprenait des données sociodémographiques et des données médicales (médicaments remboursés, consultations et hospitalisations durant le suivi).

Ce fichier était organisé de la façon suivante :

- 4 fichiers différents (données sociodémographiques, médicaments, consultations et hospitalisations),
- 1 ligne par sujet et par médicament remboursé,



- période de remboursement, code CIP (Code de 7 chiffres Identifiant une Présentation pharmaceutique) et nom commercial.

La mise en forme du fichier de travail a consisté en :

- l'extraction des données pertinentes pour l'étude,
- la constitution d'un fichier unique,
- le travail sur le code ATC (classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique) : détermination du code ATC de chaque spécialité, codes ATC manquants,
- l'élimination des doublons de médicaments (par les Dénominations Communes Internationales ou DCI). En cas de remboursement de différents dosages d'une même molécule sur une même période, un seul médicament était comptabilisé. De même, le nombre de conditionnements secondaires pour un même médicament n'était pas pris en compte.

## 4.5. Variables étudiées

### 4.5.1. Les médicaments

Il s'agissait de l'ensemble des médicaments remboursés pour chaque période de l'étude :

- période antérieure à l'hospitalisation (période 3M) : du 91<sup>ème</sup> au 61<sup>ème</sup> jour ayant précédé d'hospitalisation,
- 1<sup>ère</sup> période, postérieure à l'hospitalisation (période M1) : du 1<sup>er</sup> au 30<sup>ème</sup> jour après la sortie de d'hospitalisation,
- 2<sup>ème</sup> période, postérieure à l'hospitalisation (période M3) : du 61<sup>ème</sup> au 91<sup>ème</sup> jour après la sortie d'hospitalisation,
- 3<sup>ème</sup> période, postérieure à l'hospitalisation (période M6) : du 152<sup>ème</sup> au 183<sup>ème</sup> jour après la sortie d'hospitalisation.

Ces données étaient issues de la facturation des pharmacies. Les médicaments étaient identifiés par leur nom de spécialité, leur code CIP ainsi que leur code ATC.

Les médicaments potentiellement inappropriés ont été identifiés à l'aide des critères de BEERS (1997) adaptés à la pratique française par LECHEVALLIER et al. (2005).

La définition de la polymédication retenue était la présentation au remboursement d'au moins 5 médicaments sur la période étudiée (KRUSE et al., 1991 ; AVORN et GURWITZ., 1995).

La fréquence de remboursement des différentes classes thérapeutiques a été déterminée à l'aide des codes ATC de 1<sup>er</sup> et de 2<sup>ème</sup> niveau.

#### 4.5.2. Autres variables « médicales »

Le nombre de consultations ainsi que la spécialité concernée étaient fournis pour chaque période du suivi. Il en était de même pour les hospitalisations. Ces données étaient issues de la liquidation des différentes caisses.

#### 4.5.3. Données administratives

Chaque patient inclus dans l'étude était identifié par un numéro d'anonymat. Les données administratives fournies étaient : l'âge, le sexe, le mois et l'année d'entrée dans le service de gériatrie, le lieu de résidence à la sortie de l'hospitalisation (domicile ou maison de retraite) ainsi que la survenue éventuelle d'un décès durant la période de suivi.

### **4.6. Analyse statistique des données.**

Les données ont été fournies par l'Assurance Maladie dans un fichier Excel (Microsoft). Ce fichier a ensuite été retravaillé à l'aide des logiciels Excel et Access (Microsoft) afin de pouvoir faire l'analyse statistique avec le logiciel SAS 8.2 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA). Il a été fait une analyse descriptive de la population de l'étude (âge, sexe, retour à domicile ou institution), de la consommation médicamenteuse (consommation médicamenteuse totale, médicaments potentiellement inappropriés, polymédication) 3 mois avant l'admission, dans le mois qui a suivi la sortie d'hospitalisation ainsi que durant le 3<sup>ème</sup> et le 6<sup>ème</sup> mois suivant la sortie d'hospitalisation. L'analyse comparative reposait sur le test de Student (apparié ou non) ou l'analyse des variances pour les variables quantitatives et le test du Chi<sup>2</sup>, le test de Mac Nemar ou le test de Cochran-Mantel-Haenszel pour les variables qualitatives (seuil de significativité à 5 %).

## 5. Résultats

### 5.1. Population de l'étude.

Quatre-vingt quatre patients ont été inclus dans l'étude.

#### 5.1.1. Répartition par sexe et par âge.

L'échantillon d'étude était composé de 25 hommes (30 %) et 59 femmes (70 %). L'âge moyen, à l'inclusion, de cette population était de  $84,1 \pm 6,1$  ans [71-99]. La moyenne d'âge des hommes était de  $83,0 \pm 6,3$  ans [74-95] et celle des femmes de  $84,5 \pm 6,0$  ans [71-99]. Cette différence n'était pas statistiquement significative.

#### 5.1.2. Devenir après hospitalisation.

13 patients (15,5 %) étaient partis en maison de retraite après leur sortie du service de gériatrie, les autres étant retournés à domicile. Il y a eu 8 décès (9,5 %) durant la période de suivi (3 décès à M3 et 5 décès à M6).

#### 5.1.3. Consultations médicales

Le nombre de patients ayant eu au moins une consultation médicale était de 78 (92,9 %) sur la période M1 ; 68 (81,0 %) sur la période M3 et de 67 (79,8) sur la période M6 (Figure 3).

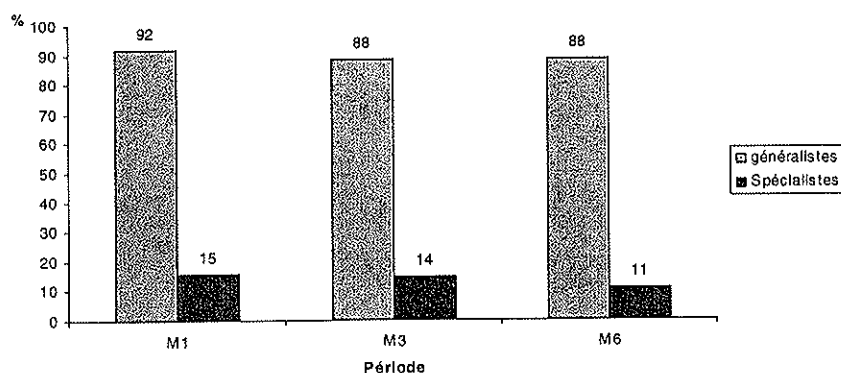


Figure 3 : Prévalence des sujets ayant consulté au moins une fois un médecin généraliste/spécialiste après la sortie d'hospitalisation, Limousin, 2005-2006.

#### 5.1.4. Hospitalisation

Vingt-six sujets (32,3 %) ont été hospitalisés au moins une fois durant les 6 mois de suivi. Le nombre moyen de journées d'hospitalisation de ces sujets sur les 6 mois de suivi était de  $45,7 \pm 33,3$ .

#### 5.2. Consommation médicamenteuse totale

Le nombre total de médicaments remboursés durant la période de référence [3 M] et durant la période de suivi ([M1], [M3] et [M6]) est résumé dans le tableau 4.

**Tableau 4 : Nombre de médicaments remboursés par patient à chaque période de l'étude, Limousin, 2005-2006.**

	Nombre total de médicaments	Nombre total de médicaments pour les hommes	Nombre total de médicaments pour les femmes	$p^a$ (H/F)
	$m \pm \sigma$ , n, [min ; max]	$m \pm \sigma$ , n, [min ; max]	$m \pm \sigma$ , n, [min ; max]	
3M	$9,0 \pm 4,5$ n=84 [1; 21]	$8,4 \pm 5,4$ n=25 [1 ; 21]	$9,3 \pm 4,1$ n=59 [1 ; 18]	0,40
M1	$10,3 \pm 4,1$ n=84 [1 ; 25]	$9,3 \pm 4,0$ n=25 [2 ; 17]	$10,7 \pm 4,1$ n=59 [1 ; 25]	0,15
M3	$8,4 \pm 3,6$ n=76 [2 ; 21]	$6,8 \pm 2,7$ n=23 [2 ; 11]	$9,1 \pm 3,7$ n=53 [2 ; 21]	0,01
M6	$9,4 \pm 4,4$ n=76 [1 ; 25]	$8,5 \pm 4,7$ (n=22) [1 ; 21]	$9,7 \pm 4,3$ n=54 [1 ; 25]	0,29
$p^b$	0,001	0,02	0,03	

<sup>a</sup>Test de Student comparant la consommation médicamenteuse moyenne des hommes et des femmes

<sup>b</sup> ANOVA sur mesures répétées pour l'échantillon, les hommes et les femmes

Le nombre moyen de médicaments de chaque période était significativement différent d'une période à l'autre. Par contre, il n'y avait pas de différence significative entre le nombre moyen de médicaments à la période 3M et les périodes M3 ou M6.

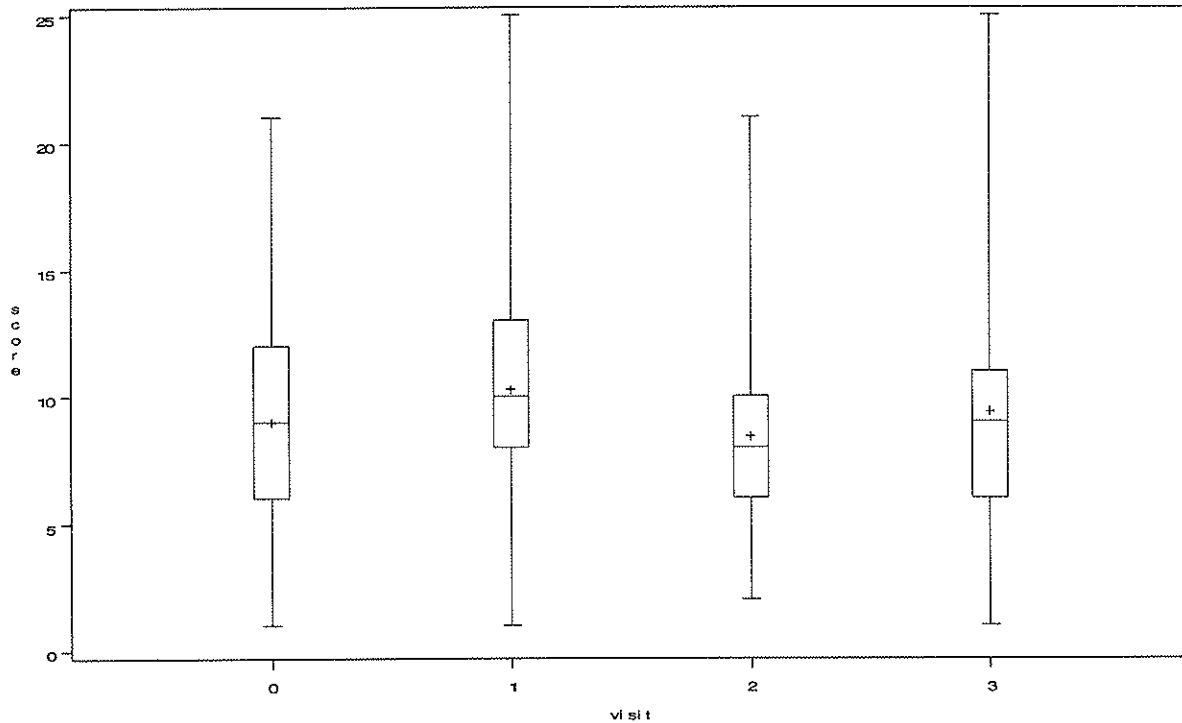


Figure 4 : Evolution de la consommation médicamenteuse totale durant l'étude, Limousin, 2005-2006.

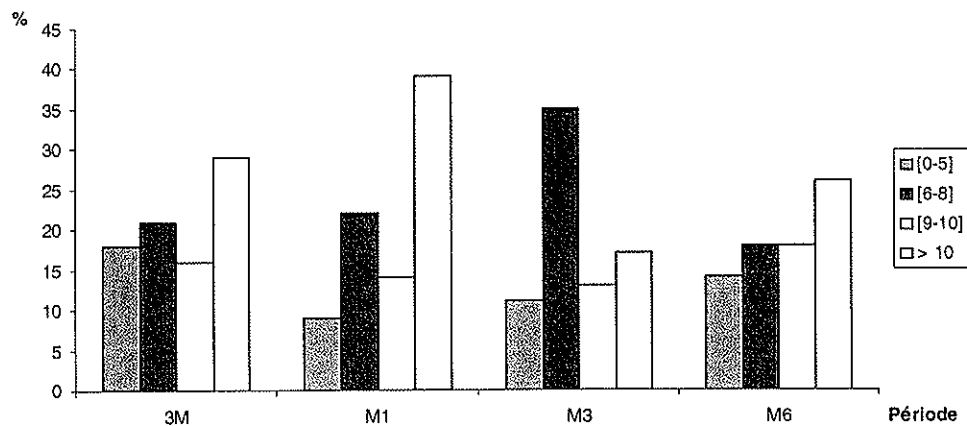


Figure 5 : Répartition des patients en fonction du nombre total de médicaments remboursés à chaque période de l'étude, Limousin, 2005-2006.

**Tableau 5 : Répartition de la moyenne des médicaments remboursés durant la période de suivi en fonction du lieu de résidence, Limousin, 2005-2006.**

	M1	M3	M6	$p^a$
	$m \pm \sigma, n$	$m \pm \sigma, n$	$m \pm \sigma, n$	
Domicile	$10,2 \pm 3,7$ n=70	$8,4 \pm 3,7$ n=64	$9,1 \pm 4,1$ n=64	0,014
Maison de retraite	$10,4 \pm 5,9$ n=14	$8,6 \pm 3,0$ n=12	$11,0 \pm 5,6$ n=12	0,37
$p^b$	0,66	0,75	0,27	

<sup>a</sup> ANOVA sur mesures répétées pour les sujets vivant dans leur domicile et ceux vivant en maison de retraite

<sup>b</sup> Test de Student comparant la consommation médicamenteuse moyenne à domicile et en maison de retraite pour chaque période

La consommation médicamenteuse des patients institutionnalisés n'était pas plus importante que celle des patients vivant à domicile pour les 3 périodes de suivi.

**Tableau 6 : Classes thérapeutiques remboursées (ATC niveau 1 et 2), Limousin, 2005-2006.**

	3M (%)	M1 (%)	M3 (%)	M6 (%)
A – Voies digestives/métabolisme	72,6	80,7	65,1	61,4
B – Sang et organes hématopoïétiques	50,0	74,7	56,6	61,8
B01 - antithrombotiques	47,4	69,9	56,6	61,8
C – Système cardiovasculaire	83,3	81,9	72,3	74,7
C01 – médicaments en cardiologie (digitaliques, antiarythmiques, stimulants cardiaques,)	40,8	45,8	36,8	42,1
C02 – anti-hypertenseurs	5,3	1,2	1,3	1,3
C03 – diurétiques	35,5	32,5	34,2	35,5
C04 – vasodilatateurs périphériques	22,4	10,8	9,2	13,2
C05 – vasculoprotecteurs	23,7	9,6	6,6	10,5
C07 – bêta-bloquants	26,3	18,1	15,8	14,5
C08 – inhibiteurs calciques	19,7	22,9	25,0	25
C09 – action sur le système rénine-angiotensine-aldostérone	31,6	31,3	30,3	31,6
C10 – hypolipémiants	23,7	16,9	15,8	13,2
D - Dermatologie	20,2	24,1	19,3	22,9
G – Système génito-urinaire et hormones sexuelles	10,5	22,9	13,2	12
H – Hormones systémiques (hormones sexuelles exclues)	13,1	20,5	14,5	19,3
J - Anti-infectieux	16,7	20,5	15,7	27,7
L – Antinéoplasiques et immunomodulateurs	3,6	4,8	3,6	3,6
M – Muscles et squelette	44,0	33,7	26,5	32,5
M01 – anti-inflammatoires, antirhumatismaux	21,1	4,8	2,6	5,3
M03 – myorelaxants	1,2	1,2	1,3	4,0
N – Système nerveux	83,3	86,7	80,7	78,3
N05 – psycholeptiques	51,3	55,4	52,6	52,6
N06 – psychoanaleptiques	50,0	62,7	60,5	54,0
P – Antiparasitaires, insecticides	0,0	0,0	0,0	0,0
R – Système respiratoire	27,4	28,9	22,9	33,7
S – Organes sensoriels	17,9	18,1	13,2	14,5
V – Médicaments divers	3,6	1,2	2,4	3,6

Quelle que soit la période, les classes thérapeutiques les plus fréquemment remboursées étaient les classes : système cardiovasculaire, système nerveux et voies digestives et métabolisme.

### 5.3. Polymédication

Le nombre de patients polymédiqués (prenant au moins 5 médicaments) sur chaque période est résumé dans le tableau 7.

**Tableau 7 : Evolution du nombre de patients polymédiqués sur la période d'étude. Limousin, 2005-2006.**

	3M	M1	M3	M6	$p^a$
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Total	69 (82,1)	77 (91,7)	69 (90,8)	68 (89,5)	0,14
Hommes	18 (72,0)	21 (87,5)	17 (73,9)	19 (86,4)	0,19
Femmes	51 (86,4)	56 (94,9)	52 (98,1)	49 (90,79)	0,11
$p^b$ (H/F)	0,13	0,35	0,003	0,68	

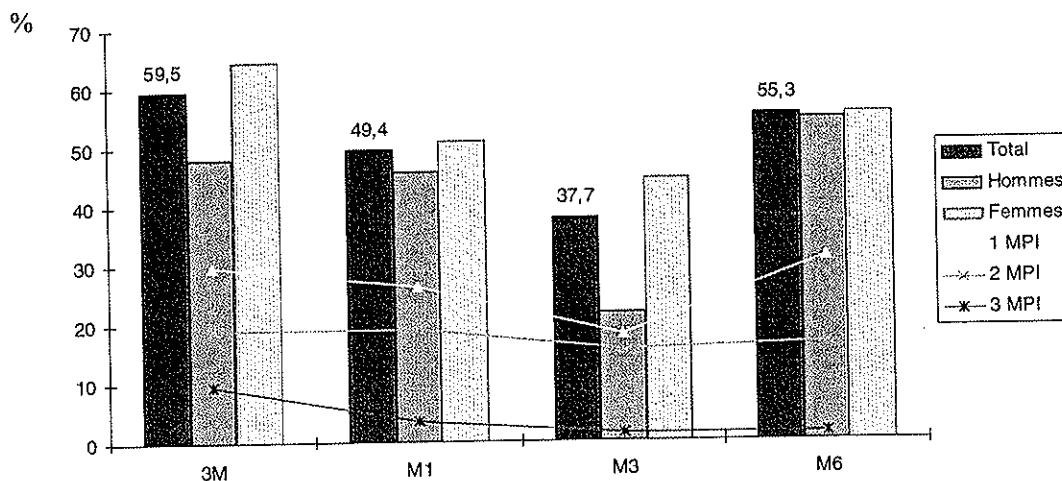
<sup>a</sup> Test de Cochran-Mantel-Haenszel sur la période de suivi

<sup>b</sup> Test du Chi<sup>2</sup> entre les femme et les hommes pour chaque période

La prévalence de la polymédication était significativement plus importante chez les femmes (98,1 %) que chez les hommes (73,9 %) à M3.

#### 5.4. Consommation de médicaments potentiellement inappropriés

La consommation de médicaments potentiellement inappropriés (au moins 1 médicament potentiellement inapproprié, 1- 2 ou 3 médicaments potentiellement inappropriés) est résumée dans la figure 6.



**Figure 6 : Consommation de médicaments potentiellement inappropriés, Limousin, 2005-2006.**

En ce qui concerne le nombre de sujets consommant au moins 1 médicament potentiellement inapproprié, il a été retrouvé une différence statistiquement significative entre les différentes périodes de l'étude ( $p=0.008$ ).

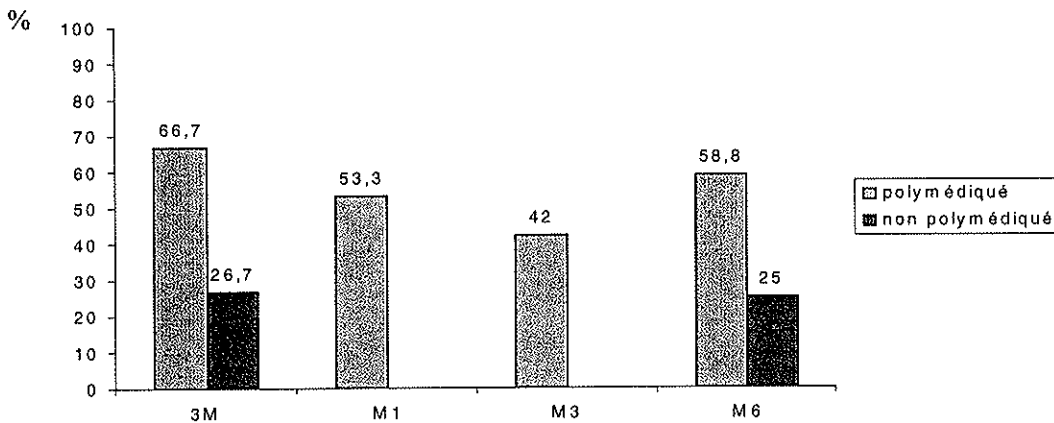


**Tableau 8 : Nombre total de médicaments remboursés en fonction de la consommation d'au moins un médicament potentiellement inapproprié, Limousin, 2005-2006.**

	Nombre de médicaments remboursés chez les patients ayant eu au moins un médicament inapproprié (m ± σ)	Nombre de médicaments remboursés chez les patients n'ayant pas reçu de médicament inapproprié (m ± σ)	<i>p</i> <sup>a</sup>
3M	9,9 ± 3,9	7,7 ± 5,1	0,03
M1	11,9 ± 3,7	8,7 ± 3,9	0,0003
M3	9,0 ± 3,1	8,0 ± 3,8	0,26
M6	11,1 ± 4,4	7,2 ± 3,4	< 0,0001
<i>p</i> <sup>b</sup>	< 0,0001	< 0,0001	

<sup>a</sup> Test de Student sur la consommation totale de médicaments chez les patients ayant consommé ou non au moins un médicament potentiellement inapproprié

<sup>b</sup> ANOVA sur mesures répétées



**Figure 7 : Répartition des sujets ayant au moins un médicament inapproprié en fonction de la polymédication, Limousin, 2005-2006.**

**Tableau 9 : Répartition des sujets ayant au moins un médicament inapproprié en fonction de leur lieu de résidence après l'hospitalisation, Limousin, 2005-2006.**

	M1 n (%)	M3 n (%)	M6 n (%)
Domicile	37 (52,9)	26 (40,0)	37 (57,8)
Maison de retraite	4 (30,8)	3 (25,0)	5 (41,7)
<i>p</i> <sup>a</sup>	0,15	0,52	0,30

<sup>a</sup> test du Chi<sup>2</sup>

**Tableau 10 : Répartition des critères définissant les médicaments potentiellement inappropriés à chaque période de l'étude, Limoges, 2005-2006.**

	3M %	M1 %	M3 %	M6 %
<b>Tous critères</b>				
Critère 1. Dextropropoxyphène seul ou associé	15,5	14,5	9,2	14,3
Critère 2. Indométacine	1,2	0,0	0,0	0,0
Critère 3. Phénylbutazone	0,0	0,0	0,0	0,0
Critère 4. Pentazocine	0,0	0,0	0,0	0,0
Critère 5. Antiémétiques donnant des effets extrapyramidaux	2,4	2,4	0,0	4,8
Critère 6. Relaxants musculaires et antispasmodiques	1,2	1,2	1,3	3,6
Critère 7. Benzodiazépine ½ vie ≥ 20 heures	21,4	19,3	19,7	17,9
Critère 8 et 9 : Antidépresseurs aux propriétés anticholinergiques	2,4	2,4	1,3	1,2
Critère 10. Méprobamate et autres carbamates	3,6	3,6	2,6	2,4
Critère 12. Chlordiazépoxyde et diazépam	0,0	0,0	0,0	0,0
Critère 13. Disopyramide	0,0	0,0	0,0	0,0
Critère 15. Dipyridamole	3,6	3,6	1,3	2,4
Critère 16. Méthylidopa	1,2	0,0	0,0	0,0
Critère 17. Réserpine	0,0	0,0	0,0	0,0
Critère 18. Chorpropramide	0,0	0,0	0,0	0,0
Critère 19. Antispasmodiques anticholinergiques gastro-intestinaux	0,0	0,0	0,0	0,0
Critère 20. Antihistaminiques H1 anticholinergiques	6,0	9,6	10,5	8,3
Critère 21. Diphenhydramine	0,0	0,0	0,0	0,0
Critère 22. Vasodilatateurs cérébraux	28,6	10,8	7,9	11,9
Critère 26. Ticlopidine	0,0	0,0	0,0	0,0
Critère 27. Anticholinergiques	8,3	6,0	4,0	3,6
Critère 28. ≥ 2 AINS	0,0	0,0	0,0	0,0
Critère 29.1. ≥ 2 psychotropes de la même classe	9,5	13,3	6,6	11,9

Les 5 classes médicamenteuses inappropriées les plus fréquemment retrouvées sur l'ensemble de la période d'étude étaient par ordre décroissant : les benzodiazépines à ½ vie >20 heures (36,9 %), les vasodilatateurs cérébraux (34,5 %), les propoxyphènes (34,5 %), l'association d'au moins 2 psychotropes de la même classe (25,0 %) et les antihistaminiques H1 anticholinergiques (17,9 %). Les vasodilatateurs cérébraux sont les médicaments dont la consommation a le plus diminué, avec une réduction de 62 % entre les périodes avant et après l'hospitalisation. La consommation d'antiémétiques ayant des effets extrapyramidaux, des relaxants musculaires et des antispasmodiques ainsi que la consommation de vasodilatateurs cérébraux étaient plus importantes à M6 par rapport à M1.

## 6. Discussion

### 6.1.Principaux résultats.

Quatre-vingt quatre sujets ont été inclus dans notre étude. La moyenne d'âge à l'inclusion était de  $84,1 \pm 6,1$  ans. Deux tiers des sujets (70 %) étaient de sexe féminin. Plus de 80 % des sujets étaient polymédiqués, quelle que soit la période considérée.

La consommation moyenne de médicaments remboursés a varié de manière statistiquement significative au cours du suivi ( $p=0,0007$ ). L'évolution de cette consommation ne s'est pas faite de façon linéaire : elle était plus élevée le mois qui suivait la sortie d'hospitalisation par rapport à la période de référence (3 mois avant l'hospitalisation ou 3M) :  $10,3 \pm 4,1$  vs  $9,0 \pm 4,5$  ( $p=0,009$ ). En revanche, les consommations médicamenteuses pour les périodes M3 et M6 n'étaient pas différentes de celle de 3M.

Le nombre de sujets ayant consommé au moins un médicament potentiellement inapproprié était moins important durant les périodes M1 et M3 par rapport à la période 3M. Seule la prévalence de la consommation d'au moins un médicament potentiellement inapproprié durant la période M3 était statistiquement différente de celle de la période de référence (37,7 % vs 59,5 %,  $p=0,004$ ).

Les 5 classes médicamenteuses inappropriées les plus fréquemment retrouvées sur l'ensemble de la période d'étude étaient par ordre décroissant : les benzodiazépines à  $\frac{1}{2}$  vie  $>20$  heures (36,9 %), les vasodilatateurs cérébraux (34,5 %), les propoxyphènes (34,5 %), l'association de 2 ou plus de deux psychotropes de la même classe (25,0 %) et antihistaminiques H1 anticholinergiques (17,9 %). Les vasodilatateurs cérébraux sont les médicaments dont la consommation a le plus diminué, avec une réduction de 62 % entre les périodes avant et après l'hospitalisation.

### 6.2.Validité de l'étude

L'utilisation d'une base de données a permis de s'affranchir du biais de mémorisation généralement rencontré dans les enquêtes transversales. En effet, la base de données de l'Assurance Maladie permet d'avoir l'exhaustivité des médicaments remboursés pour le bénéficiaire sur la période désirée.

Le recrutement des sujets de l'étude s'étant déroulé sur une période relativement longue, cela a permis de limiter l'effet « saison » en ce qui concerne l'évolution de la consommation médicamenteuse.

Nous avons utilisé, pour déterminer la présence de médicaments inappropriés, la liste de critères proposée par LECHEVALLIER et al. (2005) qui est adaptée à la pratique française et a été validée par un groupe d'experts. Ceci nous permet de comparer nos résultats avec d'autres études françaises.

Cette étude peut présenter des insuffisances et induire une mauvaise estimation de l'exposition aux médicaments potentiellement inappropriés.

Les limites de l'étude concernent essentiellement les données extraites de la base de données de l'Assurance Maladie. Cette base ne contient que les prescriptions présentées au remboursement ; les médicaments d'automédication ou les prescriptions non remboursables ne peuvent pas être identifiées.

L'utilisation de données provenant exclusivement des bases de données de l'Assurance Maladie ne permet pas d'obtenir des renseignements d'ordre médicaux comme les antécédents médicaux, les comorbidités... Les critères de BEERS sont un outil conçu pour les études épidémiologiques utilisant des bases de données de consommation médicamenteuses mais l'absence de renseignements médicaux empêchait toute analyse plus fine en ce qui concerne la validation de l'indication des médicaments. En effet, une des limites principales des critères de BEERS ou ceux en dérivant est 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 «potentiellement inapproprié» peut être justifiée par une indication particulière. 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 que sa prescription soit justifiée.

La liste de critères utilisée pour cette étude a été publiée en 2003 mais est basée sur la liste des critères de BEERS de 1997. Les médicaments considérés donc comme inappropriés sont relativement anciens, les informations concernant leur rapport bénéfice-risque étaient disponibles dans la littérature avant 2003. Cette liste a été récemment mise à jour par LAROCHE et al. (2007b).

Les périodes d'intérêt de cette étude n'étaient pas optimales. En effet, en ce qui concerne par exemple la période M1, l'idéal aurait été d'avoir l' « ordonnance de sortie » du sujet afin de pouvoir mettre en évidence une éventuelle variation de la consommation médicamenteuse liée à l'intervention des gériatres. En pratique, il était difficile d'obtenir ces données car la première ordonnance présentée au remboursement à cette période pouvait ne pas être le reflet de l'ordonnance de sortie. De même, il aurait pu être plus intéressant d'avoir les médicaments remboursés le mois ayant précédé l'hospitalisation en gériatrie comme période de référence.

Les contraintes liées à l'utilisation de la base de données de l'Assurance Maladie (données sur 24 mois glissants, données durant une hospitalisation non disponibles), le fait de réaliser une étude monocentrique, ne nous a permis d'inclure qu'un faible nombre de sujets en comparaison à d'autres études évaluant la consommation de médicaments potentiellement inappropriés. En effet, le service de gériatrie avait fourni une liste de 201 sujets potentiellement éligibles pour cette étude mais seulement 84 patients ont pu être finalement inclus. Ceci a eu pour effet de limiter la puissance de l'étude.

### **6.3.Comparaison des résultats avec ceux de la littérature**

#### **6.3.1. Période ayant précédé l'hospitalisation**

Dans notre étude, les femmes étaient sur-représentées par rapport à la population générale. En effet, le sex-ratio était de 0,4 contre un sex-ratio de 0,74 en Limousin pour la même tranche d'âge (INSEE, 1999). Ce résultat est semblable à celui retrouvé par LAROCHE et al, en 2006 (a).

La sélection des patients ayant été faite lors d'une hospitalisation, cela a pu conduire à sélectionner des patients plus gravement atteints que dans la population générale. Il s'agit, en général, de personnes qui décompensent d'une pathologie ce qui motive ainsi une hospitalisation. Par conséquent, nous surestimons peut-être le nombre total de médicaments utilisés par rapport à la population générale, avec un nombre moyen de médicaments de  $9,0 \pm 4,5$ , plus important que dans des études sur la polymédication chez le sujet âgé (FOURRIER et al., 1993 ; JEANDEL et al., 1996 ; SALLES-MONTAUDON et al., 2000 ; EMERIAU et al., 1998 ; DE WAZIERES et al., 2002). Au niveau des données fournies par l'Assurance

Maladie, la consommation médicamenteuse à chaque période correspondait au cumul des médicaments pris sur l'ensemble de la période, ce qui peut, en partie, expliquer les chiffres de consommations moyennes élevés retrouvés dans notre étude. Dans une étude menée en 2002 par l'Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie d'Alsace (URCAM), il a été retrouvé que les personnes âgées de 75 ans et plus consommaient en moyenne  $8,6 \pm 4,8$  médicaments remboursés sur une période de 2 mois. Dans de nombreuses études, la consommation avant l'hospitalisation correspondait aux traitements en cours lors de l'admission dans le service et non pas à l'ensemble des médicaments pris sur un mois (KRUSE et al, 1991 ; LAROCHE et al, 2006a ; PAGE et RUSCIN, 2007). La différence entre la consommation médicamenteuse cumulée sur un mois et la consommation médicamenteuse estimée un jour donné dépend de l'importance de la consommation de traitements de courte durée. Dans d'autres études, certains médicaments n'étaient pas pris en compte dans l'analyse comme les topiques cutanés, les vitamines, les médicaments pris occasionnellement...(BREGNHOIJ et al, 2007). Contrairement à ces études, notre consommation moyenne de médicaments ne tient compte que des spécialités remboursées. L'automédication est estimée à moins de 10 % chez les personnes âgées : 3,4 % lors de l'étude menée par le CREDES (CREDES, 2002) et 8,6 % pour SERMET (2003). Ceci ne représente pas une part importante de la consommation médicamenteuse, donc le biais potentiel lié au fait de n'avoir que la consommation de médicaments remboursés semble donc limité.

En utilisant une version des critères de BEERS adaptée à la pratique française, nous trouvons qu'environ 60 % des sujets de 70 ans et plus admis en gériatrie utilisaient au moins un médicament potentiellement inapproprié. Ce chiffre est nettement plus élevé que ceux retrouvés dans des études américaines ou européennes (WILLCOX et al., 1994 ; APARUSU and FLIGINER, 1997 ; APARUSU and SITZMAN, 1999 ; CHIN et al, 1999 ; ZHAN et al., 2001, HANLON et al., 2000 FICK et al., 2001 ; ZHAN et al., 2001). 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. Les études françaises ayant utilisé cette même liste retrouvent une prévalence de 40,1 % pour LECHEVALLIER et al. (2005) et de 67,2 % pour LAROCHE et al. (2006a).

Comme dans d'autres études, les benzodiazépines à longue demi-vie et les propoxyphènes étaient les médicaments potentiellement inappropriés le plus consommés

quand les vasodilatateurs étaient exclus (LECHEVALLIER et al, 2005, VLAHOVIC-PALCEVSKI et BERGMAN, 2004, GOULDING, 2004, LAROCHE et al., 2006a). AUVRAY et SERMET (2002) ont montré que l'association dextropropoxyphène-paracétamol était le médicament le plus acheté en France pour les personnes de 65 ans et plus. Viennent ensuite l'acétylsalicylate de lysine, le paracétamol et la trimétazidine. Parmi les 30 premiers médicaments achetés, en fréquence, on retrouve 6 antalgiques, 3 vasodilatateurs et 3 veinotoniques. Par ailleurs, 8 des 30 médicaments les plus achetés sont des produits pour lesquels la commission de transparence a émis un avis de « service médical rendu » (SMR) insuffisant (Réévaluation de service médical rendu de 4500 spécialités pharmaceutiques, 2001). Une étude réalisée entre décembre 2001 et novembre 2002 à partir du régime d'Assurance Maladie des professions indépendantes (CANAM) indique que les médicaments ayant un SMR insuffisant représentent globalement 9,4 % des montants dépensés et 6,4 % des montants remboursés (CANAM, 2003). En proportion, la consommation de médicaments à SMR insuffisant est plus importante après 60 ans (10,1 %). Chez les 80 ans et plus, une étude du CREDES en 2001 a montré que 40 % des ordonnances comprenaient au moins un médicament avec un SMR insuffisant (NAUDIN et SERMET, 2004). Plus de la moitié des dépenses des médicaments avec un SMR insuffisant correspondent aux veino-toniques (30 %) et aux vasodilatateurs (25 %).

Il est possible, que dans notre étude, nous sous-estimions l'étendue de l'utilisation de médicaments potentiellement inappropriés dans la population générale de 70 ans et plus. En effet, certains critères quantitatifs de BEERS n'ont pas été repris dans la liste française (digoxine, benzodiazépines à dose élevée, supplémentation ferrique). On peut avoir aussi surestimé le problème : l'observance des sujets ne pouvant être évaluée.

Comme dans les autres études, plus il y a de médicaments prescrits, plus on a de chances d'être consommateur d'au moins un médicament potentiellement inapproprié (STUCK et al., 1994 ; SPORE et al., 1997 ; APARUSU et SITZMAN, 1999 ; ZHAN et al., 2001 ; HANLON et al., 2002 ; LAROCHE et al., 2006a). L'analyse des facteurs de risque est cependant partielle dans notre travail. Nous n'avons pas étudié les données médicales et nous ne disposons pas des données socio-économiques. De plus, nous avons manqué de puissance. 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 (STUCK et al., 1994 ; SPORE et al., 1997 ; APARUSU et SITZMAN, 1999 ; LECHEVALLIER et al, 2005). 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 exerçant en milieu rural avaient plus de chance d'être prescripteurs de médicaments potentiellement inappropriés.

### 6.3.2. Période de suivi après la sortie d'hospitalisation

On a noté, dans notre étude, une hausse du nombre total de médicaments consommés le mois qui suit la sortie d'hospitalisation. Une tendance inverse est notée dans d'autres études (RUBENSTEIN et al., 1984 ; KRUSE et al., 1991 ; LAROCHE et al., 2006a). La diminution de la consommation médicale à la sortie d'hospitalisation représente une évolution habituelle liée à l'intervention 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. Nos données de consommation à la sortie d'hospitalisation restent difficilement comparables avec celles des autres études car la période M1 ne reflète que partiellement l'effet « hospitalisation en gériatrie ». En effet, si l'intervention des gériatres a permis une réduction du nombre total de médicaments remboursés à la sortie d'hospitalisation, cet effet a été annulé durant M1 par l'intervention des médecins généralistes et spécialistes. KRUSE et al (1991) ont montré que la consommation totale de médicaments remontait à partir du 3<sup>ème</sup> mois suivant la sortie d'hospitalisation. Ce qui montre un effet transitoire de l'impact de l'hospitalisation. L'enquête Santé et Protection (ESPS) menée en 2002 a montré que dans 91 % des cas, une consultation d'un médecin généraliste, réalisée auprès d'une personne âgée, donne lieu à une prescription de médicaments (CREDES, enquête ESPS, 2000). Ceci est le cas dans 56 % des consultations de médecins spécialistes. Dans notre enquête, une baisse de la consommation médicamenteuse totale survenait à M3. Aucun élément relevé au cours de l'enquête ne permet d'expliquer cette baisse « décalée » à M3. Le nombre de consultations n'était pas significativement différent entre M1 et M3. Cette évolution du remboursement des médicaments peut ne refléter que la fluctuation des médicaments délivrés.

On a observé une diminution statistiquement significative du nombre de sujets consommant au moins un médicament potentiellement inapproprié durant le 3<sup>ème</sup> mois après la sortie d'hospitalisation. Une diminution était observée à M1 mais n'était pas significative (par rapport à la période 3M) sûrement en raison d'un manque de puissance. Dans l'étude menée par LAROCHE et al. (2006a) en Limousin, 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. Comme dans cette étude, c'est la consommation de vasodilatateurs cérébraux qui a le plus diminué après l'hospitalisation (- 62 %,  $p=0,001$ ).

A notre connaissance, il s'agit de la première étude du suivi de la consommation de médicaments potentiellement inappropriés après une hospitalisation en gériatrie. Deux études réalisées dans un service d'urgences aux USA et dans un service de gériatrie aiguë français ont étudié la fréquence de l'utilisation des médicaments potentiellement inappropriés selon les critères de BEERS 1997 ou les critères adaptés à la pratique française (CHIN et al., 1999 et LAROCHE et al., 2006a). Sur une cohorte de 898 sujets de 65 ans et plus se présentant aux urgences, CHIN et al., ont montré que 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 se sont intéressées à 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 passait 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, aucun critère ne voyait sa prescription augmentée de façon significative le 1<sup>er</sup> mois suivant la sortie d'hospitalisation.

A l'inverse des résultats fournis par GONTHIER et al. (1994), DOUCET et al. (1996) et LAROCHE et al. (2006a), nous n'avons pas retrouvé de différence de consommation médicamenteuse totale ou de consommation de médicaments potentiellement inappropriés entre les sujets vivant ou non en institution après leur sortie d'hospitalisation mais cela est être dû à un manque de puissance.

## 7. Conclusion

Dans cette première étude s'intéressant à l'évolution de la consommation de médicaments potentiellement inappropriés après une hospitalisation, nous notons une diminution de leur consommation 3 mois après et une augmentation le 6<sup>ème</sup> mois. Cette diminution est essentiellement due à la forte diminution de l'utilisation des vasodilatateurs cérébraux, confirmant les résultats de la première étude française (LAROCHE et al, 2006a) et marquant certainement une spécificité française. Au 6<sup>ème</sup> mois, on note l'augmentation, par rapport au 3<sup>ème</sup> mois, de la consommation de dextropropoxyphène en association, d'antiémétiques ayant des effets extrapyramidaux, des relaxants musculaires et antispasmodiques, du dypiridamole, des vasodilatateurs cérébraux et de la consommation d'au moins 2 psychotropes de la même classe. L'impact de l'hospitalisation en gériatrie n'a pas été retrouvé à M1, cela pouvant être dû à un manque de puissance. Cette étude peut ne refléter que les variations habituelles de remboursement de par ses limites.

La polymédication est un réel problème dans cette population. Malheureusement, il n'existe souvent pas de consensus clair pour la prise en charge de certaines pathologies pour les sujets âgés. En effet, on dispose, en général, d'une connaissance insuffisante du bénéfice/risque des médicaments dans cette population ; les sujets âgés étaient jusqu'à présent 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. Des actions d'intervention doivent être menées dans le but d'essayer de réduire la prescription de médicaments potentiellement inappropriés chez les sujets âgés ainsi que la consommation médicamenteuse globale. Elles doivent être prioritairement orientées vers les médecins généralistes qui sont le plus souvent les instaurateurs de nouveaux traitements. D'autres 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 et déterminer les facteurs impliqués. Le schéma d'étude le plus approprié consisterait en une étude prospective multicentrique en utilisant la base de données de l'Assurance Maladie pour le suivi mais en déterminant la consommation médicamenteuse à l'entrée et à la sortie de l'hospitalisation par plusieurs sources : patients, médecins traitants, ordonnance de sortie...

Il est nécessaire de ne pas limiter les interventions à des actions ciblées uniquement sur la consommation de médicaments inappropriés mais d'envisager le problème de la prise en charge globale de la personne âgée (observance, adaptation de posologie, hiérarchisation des pathologies pour une réduction de la polymédication ...).

## 8. Références

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 computized drug benefit claims data. *J Eval Clin Pract*, 1997, 3 : 283-94.

ANKRI J. Le risque iatrogène médicamenteux chez le sujet âgé. *Gérontologie et Société*, 2002, 103 : 93-103.

APARASU RR, FLIGINGER SE. Inappropriate medication prescribing for the elderly by office-based physicians. *Ann Pharmacother*, 1997, 31 : 823-29.

APARASU RR, SITZMAN SJ. Inappropriate prescribing for the elderly outpatients. *Am J Health Syst Pharm*, 1999, 56 : 433-39.

AUVRAY L, SERMET C. Consommation et prescription pharmaceutique chez les personnes âgées. Un état des lieux. *Gérontologie et société*, 2002, 103 : 13-27.

BLALOCK SJ, BYRD JE, HANSEN RA, YAMANIS TJ, McMULLIN K, DEVILLIS RF, PANTER AT, KAWATA AK, WATSON LC, JORDAN JM. Factors associated with potentially inappropriate drug utilization in a sample of rural community-dwelling older adults. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2005, 3, 3 : 168-179.

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

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

BEERS MH, OUSLANDER JG, FINGOLD SF, MORGENSTEM H, REUBEN DB, ROGERS W, ZEFFREN MJ, BECK JC. Inappropriate medication prescribing in skilled-nursing facilities. *Ann Intern Med*, 1992, 117 : 684-89.

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

BEGAUD B, MARTIN K, FOURIER A, HARAMBURU F. Does age increase the risk of adverse drug reaction? *Br J Clin Pharmacol*, 2002, 54: 548-52.

BERTEL O, BUHLER FR, KIEWSKI W, LUTOLD BE. Decreased beta adrenoreceptor responsiveness as related to age, blood pressure and plasma catecholamines in patients with essential hypertension. *Hypertension*, 1980, 2 : 130-38.

BLALOCK S, BYRD JE, HANSEN RA, YAMARIS TJ, McMULLIN K, DEVELLIS BM, DEVELLIS RF, PANTER AT, KAWATA AK, WATSON LC, JORDAN JM. Factors associated with potentially inappropriate drug utilization in a sample of rural community-dwelling older adults. *Am J Geria Pharmaco*, 2005, 3, 3 : 168-79.

BREGNHOJ L, THIRSTRUP S, KRISTENSEN MB, BJERRUM L, SONNE J. Prévalence of inappropriate prescribing in primary care. *Pharm World Sci*, 2007. <http://www.springerlink.com/content/u306h36t514766k7/> (consulté le 28 mai 2007)

BRESSLER R, BAHL JJ. Principles of drug therapy of the elderly patient. *Mayo Clinic Proc*, 2003, 78 : 1564-77.

Caisse nationale d'Assurance Maladie des Professions indépendantes (CANAM). La dépense médicamenteuse en fonction du niveau de service médical rendu (SMR), mars 2003. [http://www.canam.fr/publications/sante/etudes\\_canam\\_gestion\\_du\\_risque\\_et\\_prevention/pdf/SMR\\_CANAM.pdf](http://www.canam.fr/publications/sante/etudes_canam_gestion_du_risque_et_prevention/pdf/SMR_CANAM.pdf) (site consulté le 28 mai 2007).

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

CHIN MH, WANG LC, JIN L, MULLIKEN R, WALTER J, HAYLAY DC, KARRISON TG, NEMEY NP, MILLER A, FRIEDMANN PD. Appropriateness of medication selection for older persons in a urban academic emergency department. *Acad Emerg Med*, 1999, 6 : 1232-41.

- CHUTKA DS, EVANS JM, FLEMING KC, MIKKELSON KG. Drug prescribing for elderly patients. Mayo Clinic Proc 1995, 70 : 685-94.
- COCKCROFT DW, GAULT MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976, 16 : 31-41.
- COHEN JS. Avoiding adverse reaction : effective lower-dose drug therapies for older patients. Geriatrics, 2000, 38 : 9-14.
- CUSACK BJ, NIELSON CP, VESTAL RE. Geriatric Clinical Pharmacology and Therapeutics. In: Speight and Holford (eds). Avery's Drug Treatment, 4e Ed. Adis International, 1996 : 173-222.
- DE WAZIÈRES B, CAROL C, VERNAZ J, LEDERSET B, LE PAPE A, JEANDEL C, FOURCADE J. 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 : 1432-35.
- DGS/GTND. Consommation médicamenteuse chez le sujet âgé. 2003. [http://www.personnes-agees.gouv.fr/dossiers/losp/conso\\_medic.pdf](http://www.personnes-agees.gouv.fr/dossiers/losp/conso_medic.pdf) (consulté le 28 mai 2007)
- 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, BRONSKILL SE, SYKORA K, ROCHON PA. Inappropriate prescribing before and after nursing home admission. J Am Geriatr Soc, 2002, 50 : 995-1000.
- DOUCET J, CHASSAGNE P, TRIVALLE C, LANDRIN I, PAUTY MD, KADRI N, MENARD JF, BERCOFF E. Drug-drug interactions related to hospital admissions in older adults: a prospective study of 1000 patients. J Am Geriatr Soc, 1996, 44 : 944-48.
- EENSCHOOTEN M. Les personnes âgées en institution en 1998 : catégories sociales et revenus. Etudes et Résultats Mars, 2001, 108 : p 1-7. Ed. DRESS.

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

ERNST FR, GRIZZLE AJ. Drug-related morbidity and mortality: updating the cost-of-illness model. J Am Pharm Assoc, 2001, 41 : 192-99.

FIALOVA D, TOPINKOVA E, GAMBASSI G, FINNE-SOVERI H, JONSSON PV, CARPENTER I, SCHROLL M, ONDER G, WERGELAND SORBYE L, WAGNER C, REISSIGOVA J, BERNABEI R for the AdHOC Project Research Group. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. JAMA, 2005, 293, 11 : 1348-58.

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

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 : 291-98.

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

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

GONTHIER R, CATHEBRAS P, DELHOMME M, et al. Iatrogénèse médicamenteuse à l'origine d'une hospitalisation après 70 ans [abstract]. Rev Med Interne, 1994, 15, S3 : 343S.

GONTHIER R, CATHEBRAS P. Polypathologie du sujet âgé et réponses thérapeutiques : les pièges à éviter. *Presse Med*, 1999, 28 : 1780-88.

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

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

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

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

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

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

HANLON JT, SCHMADER KE, KORONKOWSKI MJ, WEINBERGER M, LANDSMAN PB, SAMSA GP, LEWIS IK. Adverse drug events in high risk older outpatients. *J Am Geriatr Soc*, 1997, 45 : 945-48.

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

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



HANLON JT, SCHMADER KE, BOULT C, ARTZ MB, GROSS CR, FILLENBAUM GG, RUBY CM, GARRARD J. Use of inappropriate prescription drugs by older people. *J Am Geriatr Soc*, 2002, 50 : 26-34.

HURWITZ N. Predisposing factors in adverse reactions to drugs. *Br Med J*, 1969, 1 : 536-39.

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 : 483-88.

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

KINIRONS MT, O'MAHONY MS. Drug metabolism and ageing. *Br J Clin Pharmacol*, 2004, 57 : 540-44.

KLARIN I, WIMO A, FASTBOM J. The association of inappropriate drug use with hospitalization and mortality. *Drug Aging*, 2005, 22, 1 : 69-82.

KRUSE W, RAMPMAIER J, FRAUENRATH-VOLKERS C, VOLKER D, WANKMULLER I, MICOL W, OSTER P, SCHLIERF P. 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 : 441-47.

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

LAMY PP. Physiological changes due to age: pharmacodynamic changes of drug action and implications for therapy. *Drugs Aging*, 1991, 1 : 385-404.

LAROCHE ML, CHARMES JP, NOUAILLE Y, PICARD N, MERLE L. Impact of hospitalisation in an acute medical geriatric unit on potentially inappropriate medication use. *Drug Aging*, 2006a, 23, 1 : 49-59.

LAROCHE ML, CHARMES JP, MARCHEIX A, BOUTHIER F, MERLE L. Estimation of glomerular filtration rate in the elderly: Cockcroft-Gault formula versus modification of diet in renal disease formula. *Pharmacother*, 2006b, 26, 7 : 1041-46.

LAROCHE ML, CHARMES JP, NOUAILLE Y, PICARD N, MERLE L. Is inappropriate medication use a major cause of adverse drug reactions in the elderly? *Br J Clin Pharmacol*, 2007a, 63, 2 : 177-86.

LAROCHE ML, CHARMES JP, MERLE L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol*, 2007b. *in press*

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

LECHEVALLIER-MICHEL N., GAUTIER-BERTRAND M., ALPEROVITCH A., BERR C., BELMIN J., LEGRAIN S, SAINT-JEAN O; TAVERNIER B; DARTIGUES JF; FOURRIER-REGLAT A. Frequency and risk factors of potentially inappropriate medication use in a community-dwelling elderly population: results from the 3C study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2005, 60 : 813-19.

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 : 30-39.

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, TALLIS RC. 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 : 952-57.

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.

McLEOD PJ, HUANG AR, TAMBLYN RM, GAYTON DC. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people : a national consensus panel. *Can Med Assoc J*, 1977, 156 : 385-91.

MANNESSE CK, DERKX FH, DE RIDER MA, MAN IN'T VELD AG, VAN DER CAMMEN TJ. Contribution of adverse drug reaction in hospital admission of older patients. *Age ageing*, 2000, 29, 1 : 35-39.

MANGONI AA, JACKSON SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics : basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*, 2003, 57 : 6-14.

MJORNDAL T, BOMAN MD, HAGG S, BACKSTROM M, WIHOLM BE, WAHLIN A, DAHLQVIST R. 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.

NAUDIN F, SERMET C. La prescription de médicaments à service médical rendu insuffisant en 2001. *Bulletin d'information en économie de la santé*, 2004 : 82.

NESS J, HOTH A, BARNETT MJ, SHORR RI, KABOLI PJ. Anticholinergic medications in community-dwelling older veterans : Prevalence of anticholinergic symptoms, symptoms burden and adverse drug events. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2006, 4, 1 : 42-51.

PAGE II RL, RUSCIN JM. The risk of adverse drug events and hospital-related morbidity and mortality among older adults with potentially inappropriate medication use. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2007, 4 : 297-305.

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

PASSARELLI MCG, JACOB-FILHO W, FIGUERAS A. Adverse drug reaction in an elderly hospitalised population. *Drug aging*, 2005; 22, 9: 767-77.

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

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

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

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

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

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.

SALTVEDT I, SPIGSET O, RUTHS S, FAYERS P, KAASA S, SLETVOLD O. Patterns of drug prescription in a geriatric evaluation and management unit as compared with the general medical wards : a randomised study. *Eur J Clin Pharmacol*, 2005, 61 : 921-28.

SERMET C. Enquête Santé et Protection du CREDES des données du remboursement de la Sécurité Sociale. Février 2003.

SPORE DL, MOR V, LARRAT P, HAWES C, HIRIS J. Inappropriate drug prescriptions for elderly residents of board and care facilities. *Am J Public Health*, 1997, 87 : 404-409.

STUCK AE, BEERS MH, STEINER A, et al. Inappropriate medication use in community-residing older persons. *Arch Intern Med*, 1994, 154 : 2195-2200.

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.

TUMER N, SCARPACE PJ, LOWENTHAL DT. Geriatric pharmacology: basic and clinical considerations. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 1992, 32 :271-302.

Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie d'Alsace (2004). Polymédication des personnes âgées de 75 ans et plus. [http://www.alsace.assurance-maladie.fr/fileadmin/ALSACE/publications/polymedication\\_des\\_personnes\\_agees.pdf](http://www.alsace.assurance-maladie.fr/fileadmin/ALSACE/publications/polymedication_des_personnes_agees.pdf) (site consulté le 28 mai 2007).

VAN DIJK EA, DRABBE NRG, KRUIJTBO SCH M, DE SMET P. Drug dosage adjustments according to renal function at hospital discharge. *Ann Pharmacother*, 2006, 40 : 1254-60.

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 : 255-59.

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

WILLCOX SM, HIMMELSTEIN DU, WOOLHANDLER S. Inappropriate drug prescribing for the community-dwelling elderly. *JAMA*, 1994, 272 : 292-96.

WINOGRAD CH, GERETY MB, CHUNG M, GOLDSTEIN MK, DONINGUEZ F Jr, VALLONE R. 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 : 505-506.

[www.insee.fr](http://www.insee.fr) (site consulté le 02 mai 2007).

[www.irdes.fr](http://www.irdes.fr), (site consulté le 02 mai 2007).

ZHAN C, SANGI 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 : 2823-29.

## 9. Liste des tableaux et des figures

### Liste des tableaux.

Tableau 1 : Espérance de vie totale et sans incapacité, France, source INSEE.....	12
Tableau 2 : Modifications physiopathologiques et conséquences (d'après LAMY et al., 1991; TUMER et al., 1992; CUSACK, 1996).....	14
Tableau 3 : Quelques études sur les médicaments potentiellement inappropriés en gériatrie d'après les critères de BEERS (1991, 1997 et 2003). ....	27
Tableau 4 : Nombre de médicaments remboursés par patient à chaque période de l'étude, Limousin, 2005-2006.....	36
Tableau 5 : Répartition de la moyenne des médicaments remboursés durant la période de suivi en fonction du lieu de résidence, Limousin, 2005-2006.....	38
Tableau 6 : Classes thérapeutiques remboursées (ATC niveau 1 et 2), Limousin, 2005-2006. ....	39
Tableau 7 : Evolution du nombre de patients polymédiqués sur la période d'étude. Limousin, 2005-2006. ....	40
Tableau 8 : Nombre total de médicaments remboursés en fonction de la consommation d'au moins un médicament potentiellement inapproprié, Limousin, 2005-2006. ....	41
Tableau 9 : Répartition des sujets ayant au moins un médicament inapproprié en fonction de leur lieu de résidence après l'hospitalisation, Limousin, 2005-2006. ....	41
Tableau 10 : Répartition des critères définissant les médicaments potentiellement inappropriés à chaque période de l'étude, Limoges, 2005-2006.....	42

## Liste des figures.

Figure 1 : Relation entre le nombre de comorbidités et le nombre de médicaments prescrits (GRYMONPRE et al, 1988). .....	20
Figure 2 : Relation entre le nombre de comorbidités et le risque d'effets indésirables (GRYMONPRE et al, 1988). .....	20
Figure 3 : Prévalence des sujets ayant consulté au moins une fois un médecin généraliste/spécialiste après la sortie d'hospitalisation, Limousin, 2005-2006. ....	35
Figure 4 : Evolution de la consommation médicamenteuse totale durant l'étude, Limousin, 2005-2006. ....	37
Figure 5 : Répartition des patients en fonction du nombre total de médicaments remboursés à chaque période de l'étude, Limousin, 2005-2006. ....	37
Figure 6 : Consommation de médicaments potentiellement inappropriés, Limousin, 2005-2006. ....	40
Figure 7 : Répartition des sujets ayant au moins un médicament inapproprié en fonction de la polymédication, Limousin, 2005-2006. ....	41



## Annexe 1

### Liste des critères de BEERS (1997)

#### Critères indépendants du diagnostic :

- Propoxyphène et dérivés
- Indométhacine
- Phénylbutazone
- Triméthobenzamide
- Antispasmodiques et myorelaxants avec effets anticholinergiques (méthocarbamol, carisoprodol, oxybutynine, chlorzoxazone, metaxalone, cyclobenzamide)
- Benzodiazépine à longue demi-vie d'action (flurazepam)
- Amitriptyline, chlordiazépoxyde-amitriptyline, perphenazine-amitriptyline
- Doxépine
- Méprobamate
- Benzodiazépines à dose élevée (lorazepam 3 mg, oxazepam 60 mg, alprazolam 2 mg, témazepam 15 mg, zolpidem 5 mg, triazolam 0,25 mg)
- Chlrodiazépoxyde, chlrodiazépoxyde-amitriptyline, clinidium-chlrodiazépoxyde, diazépam
- Disopyramide
- Digoxine avec dose supérieure à 0,125 mg/jour
- Dipyridamole
- Méthyl dopa
- Réserpine
- Chlorpropamide
- Antispasmodiques gastro-intestinaux (dicyclomine, hyoscyamine, propantheline, alcaloïdes de belladone, clinidium-chlrodiazépoxyde)
- Antihistaminiques avec une action anticholinergique (chlorpheniramine et dérivés, diphenhydramine, hydroxyzine, cyproheptadine, prométhazine, tripeleennamine, dexchlorphéniramine)
- Diphenhydramine
- Hydergine, cyclospasmol
- Supplémentation en fer supérieure à 325 mg/jour
- Barbituriques sauf phénobarbital
- Mèpéridine

- 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, thiorazine, 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, méthylphnidate, 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 en 2006)

#### **Critère 1. Propoxyphène : Dextropropoxyphène seul ou associé**

ANTALVIC® (dextropropoxyphène)

DI ANTALVIC® (dextropropoxyphène + paracétamol)

DIALGIREX® (dextropropoxyphène + paracétamol)

PROPOFAN® (dextropropoxyphène + paracétamol + codéine)

#### **Critère 2. Indométacine**

AINSCRID® LP

CHRONO-INDOCID®

DOLCIDIUM®

INDOCID®

#### **Critère 3. Phénylbutazone**

BUTAZOLIDINE®

#### **Critère 4. Pentazocine**

FORTAL®

#### **Critère 5. Antiémétiques donnant des effets extrapyramidaux**

ANAUSIN® (métoclopramide)

METOCLOPRAMIDE®

PLITICAN® (alizapride)

PRIMPERAN® (métoclopramide)

PROKINYL® (métoclopramide)

VOGALENE® (métopimazine)

### **Critère 6. Relaxants musculaires et antispasmodiques**

BACLOFENE®

COLTRAMYL® (thiocolchicoside)

DANTRIUM® (dantrolène)

DECONTRACTYL® (méphésine + nicotylate de méthyle)

LIORESAL® (baclofène)

LUMIRELAX® (méthocarbamol)

MEGAVIX® (tétrazépam)

MIOREL® (thiocolchicoside)

MYOLASTAN® (tétrazépam)

MYOPLEGE® (thiocolchicoside)

PANOS® (tétrazépam)

THIOLCHICOSIDE®

### **Critère 7. Benzodiazépine $\frac{1}{2}$ vie $\geq$ 15 heures**

BROMAZEPAN®

DIAZEPAM®

FLUNITRAZEPAM®

LEXOMIL® (bromazépam)

LIBRAX® (chlordiazépoxyde + bromure de clinidium)

LYSANXIA® (prazépam)

MOGADON® (nitrazépam)

NOCTAMIDE® (lormétazépam)

NOCTRAN® (clorazépate + acépromazine + acéprométazine)

NORDAZ® (nordazépam)

NORMISON® (témazépam)

NOVAZAM® (diazépam)

NUCTALON® (estazolam)

ROHYPNOL® (flunitrazépam)

TRANXENE® (clorazépate)

URBANYL® (clobazam)  
VALIUM® (diazépam)  
VICTAN® (loflazébate)  
LIBRIUM® (chlordiazépoxyde)

### **Critère 8 et 9 : Antidépresseurs aux propriétés anticholinergiques**

ANAFRANIL® (clomipramine)  
CLOMIPRAMINE®  
DEFANYL® (amoxapine)  
ELAVIL® (amitriptyline)  
KINUPRIL® (quinupramine)  
LAROXYL® (amitriptyline)  
LUDIOMIL® (maprotiline)  
PERTOFRAN® (désipramine)  
PROTHIADEN® (dosulépine)  
SURMONTIL® (trimipramine)  
TOFRANIL® (imipramine)  
QUITAXON® (doxépine)

### **Critère 10. Méprobamate et autres carbamates**

EQUANIL® (méprobamate)  
KAOLOGEAIS® (méprobamate + sulfate anhydre de magnésium + kaolin lourd + gomme de sterculia)  
MEPROBAMATE®  
NOVALM® (méprobamate)  
PALPIPAX® (méprobamate + valériane)  
PRECYCLAN® (méprobamate + bendrofluméthiazide + médroxyprogestérone)

### **Critère 12. Chlordiazépoxyde et diazépam**

Cf. critère 7  
VALIUM® (diazépam)  
LIBRIUM® (chlordiazépoxyde)

LIBRAX® (chlordiazépoxyde + bromure de clinidium)

**Critère 13. Disopyramide**

ISORYTHM®

RYTHMODAN®

**Critère 15. Dipyridamole**

ASASANTINE®

CLERIDIUM®

CORONARINE®

DIPHAR®

PERKOD®

PERSANTINE®

PROTANGIX®

**Critère 16. Méthyldopa**

ALDOMET®

METHYLDOPA®

**Critère 17. Réserpine**

TENSIONORME®

**Critères 18. Chlorpropamide, carbutamide et glipizide LP**

GLUCIDORAL® (carbutamide)

OZIDIA® (glipizine LP)

**Critères 19. Antispasmodiques gastro-intestinaux avec effets anticholinergiques**

PROBANTHINE® (propanthéline)

RIABAL® (prifinium)

SPASMODEX® (dihéxivérine)  
VESADOL® (buzépide + haloperidol)  
VISCERALGINE® (tiémonium)

#### **Critère 20. Antihistaminiques H1 anticholinergiques**

ALLERGEFON® (carbinoxamine)  
APAISSL® (isothipendyl)  
APHILAN® (buclizine)  
ATARAX® (hydroxyzine)  
DIMEGAN® (bromphéniramine)  
ISTAMYL® (isothipendyl)  
NOPRON® (niaprazine)  
PERIACTINE® (ciproheptadine)  
PHENERGAN® (prométhazine)  
POLARAMINE® (dexchlorphéniramine)  
POLARAMINE PECTORAL® (dexchlorphéniramine + guaifénésine + pseudoéphédrine)  
PRIMALAN® (méquitazine)  
QUITADRILL® (méquitazine)  
THERALENE® (alimémazine)  
THERALENE PECTORAL® (alimémazine + acétate d'ammonium)

#### **Critère 21. Diphenhydramine et dimenhydrinate**

ACTIFED® (Diphenhydramine)  
AGYRAX® (Diphenhydramine)  
DRAMAMINE® (Diphenhydramine)  
MERCALM® (Diphenhydramine)  
NAUTAMINE® (Diphenhydramine)  
NAUSICALM® (dimenhydrinate)  
SCOPODERM® (Diphenhydramine)

#### **Critère 22. Anti-ischémiques cérébraux**

SUREPTIL® (cinnarizine)

CAPERGYL® (dihydroergotoxine)  
ERGODOSE® (dihydroergotoxine)  
HYDERGINE® (dihydroergotoxine)  
ISKEDYL® (dihydroergocristine + raubasine)  
ISKEDYL FORT® (dihydroergocristine + raubasine)  
PERENAN® (dihydroergotoxine)  
SERMION® (nicergoline)  
VASOBRAL® (dihydroergocryptine + caféine)  
ZENIUM® (dihydroergotoxine)  
GINKOGINK® (Ginkgo biloba)  
TANAKAN® (Ginkgo biloba)  
TRAMISAL® Ginkgo biloba)  
CARLYTENE® (moxisylyte)  
DI-ACTANE® (naftidrofuryl)  
GEVATRAN® (naftidrofuryl)  
NAFTILUX® (naftidrofuryl)  
PRAXILENE® (naftidrofuryl)  
OXADILENE® (papavérine)  
PENTOFLEX® (pentoxifylline)  
TORENTAL® (pentoxifylline)  
AXONYL® (piracétam)  
GABACET® (piracétam)  
GERAM® (piracétam)  
NOOTROPYL® (piracétam)  
PIRACETAM®  
TRIVASTAL® (piribédil)  
DUXIL® (raubasine)  
CERVOXAN® (vinburnine)  
RHEOBRAL® (vincamine)  
VINCAFOR® (vincamine)  
VINCARUTINE® (vincamine)

#### **Critère 26. Ticlopidine**

TICLID®



## Critère 27. Anticholinergiques

ALGOTROPYL® (prométhazine + paracétamol)  
BRONCHALENE® (chlorphénamine)  
BRONCORINOL® états grippaux (pseudoéphédrine)  
BRONCORINOL® maux de gorge, cps à sucer (tétracaïne)  
BRONCORINOL® rhinites, gélules (pseudoéphédrine)  
BRONCORINOL® rhinites, solution nasale (pseudoéphédrine)  
BRONCORINOL® toux sèche (pholcodine + pseudoéphédrine)  
CALMIXENE® (piméthixène)  
CELESTAMINE® (dexchlorphéniramine + bétaméthasone)  
CEPHYL® (acide acétylsalicylique + caféine + belladone + iris + noix vomique + spigélie + gelsemium)  
COLCHIMAX® (colchicine + tiémonium + opium)  
DETRUSITOL® (toltérodine)  
DITROPAN® (oxybutinine)  
DRIPTANE® (oxybutinine)  
FLUISEDAL PROMETHAZINE® (prométhazine + méglumine)  
GELUMALINE® (codéine + caféine + paracétamol + belladone)  
HEXAPNEUMINE® cp (chlorphenamine + biclotymol + phényléphrine)  
HEXAPNEUMINE ADULTE® sirop / suppositoire  
KESTIN® (ébastine)  
NOCTYL® (doxylamine)  
OXYBUTININE®  
PAXELADINE NOCTEE® (oxéladine + prométhazine)  
PNEUMOPAN® (chlorphénamine + codéine)  
RECTOPLEXIL® (oxomémazine)  
RHINATHIOL PROMETAZINE® (prométazine)  
RHINOFEB® (phénylpropanolamine)  
RHINOFEBRAL® (chlorphénamine + paracétamol + acide ascorbique)  
RINUREL® (phénylpropanolamine + phenyltoxolamine + paracétamol + acide citrique)  
RINUTAN® (phénylpropanolamine + phenyltoxolamine + paracétamol + acide citrique)  
RUMICINE® (chlorphénamine + acide acétylsalicylique + caféine)  
RUPTON « CHRONULES »® (bromphéniramine + phénylpropanolamine)

SUP RHINITE® (chlorphénamine + phényléphrine)

SUPPOMALINE® (paracétamol + codéine + caféine + belladone)

TRIAMINIC® (phénylpropanolamine)

TUSSISEDAL® (prométhazine + noscapine)

URISPAS® (flavoxate)

#### **Critère 28. Prescription de 2 ou plus AINS**

2 ou plus AINS

#### **Critère 29. Prescription de 2 ou plus psychotropes de la même classe**

2 benzodiazépines

2 neuroleptiques

2 antidépresseurs

## SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes  
condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de  
leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur  
enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec  
conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur,  
mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du  
désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade  
et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon  
état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes  
promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y  
manque.

BON A IMPRIMER N° 373

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU ET PERMIS D'IMPRIMER  
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

## **RESUME**

### **EVOLUTION DE LA CONSOMMATION DES MÉDICAMENTS POTENTIELLEMENT INAPPROPRIÉS, APRES UNE HOSPITALISATION, DANS UNE POPULATION ÂGÉE DE 70 ANS ET PLUS.**

**Introduction :** La consommation pharmaceutique des personnes âgées se caractérise par une polymédication. Celle-ci est souvent légitime mais elle augmente le risque iatrogène et diminue l'observance des traitements. Elle peut également être inappropriée, exposant à des risques iatrogènes. L'objectif était d'étudier l'évolution de la consommation de médicaments potentiellement inappropriés (MPI), sur une période de 6 mois, chez des personnes de 70 ans et plus, après une hospitalisation en gériatrie.

**Méthodes :** Une étude rétrospective a été réalisée auprès de 84 malades admis dans le service de gériatrie du CHU de Limoges en 2005. La consommation médicamenteuse était déterminée 3 mois avant l'hospitalisation [3M]; 1 mois [M1], 3 mois [M3] et 6 mois [M6] après la sortie d'hospitalisation. Les données ont été extraites de la base de données de l'Assurance Maladie. La fréquence de l'utilisation de MPI était établie à partir des critères de Beers adaptés à la pratique française par un groupe d'experts.

**Résultats :** Le nombre de médicaments remboursés était de :  $9,0 \pm 4,5$  avant l'hospitalisation,  $10,3 \pm 4,1$  à M1,  $8,4 \pm 3,6$  à M3 et  $9,4 \pm 4,4$  à M6. Cette évolution était non linéaire. Plus de 80 % des sujets étaient polymédiqués. Avant l'hospitalisation, 59,5 % des malades avaient au moins un MPI et 49,4 % à M1, 37,7 % à M3 et 55,3 % à M6. Les médicaments les plus prescrits étaient les vasodilatateurs cérébraux (28,6 %) dont le nombre était divisé par trois pendant le séjour. Une réduction significative de la prévalence de la consommation de MPI a été retrouvée 3 mois après la sortie d'hospitalisation suivie d'une hausse 3 mois après.

**Conclusion :** Il n'a pas été observé une nette baisse de la consommation des MPI à M1. On observe ici plus les fluctuations des remboursements des médicaments. Toutefois, la prévalence des MPI est trop élevée ; des actions de prévention doivent être menées.

---

### **USE OF POTENTIALLY INAPPROPRIATE DRUGS BY PATIENTS AGED 70 YEARS AND OLDER FOLLOWING HOSPITALISATION IN A GERIATRIC UNIT.**

**Background:** Polymedication is frequently encountered in the elderly. Although often legitimate, it tends to increase iatrogenic risk and to reduce compliance. Polymedication is at times inappropriate and induces an iatrogenic risk.

**Objectives:** To study the consumption of potentially inappropriate drugs (PID) over a six-month-period following hospitalisation in a geriatric unit of patients aged 70 years and older.

**Methods:** A retrospective study was undertaken in elderly people ( $\geq 70$  years) admitted to a medical geriatric unit in Limoges University Hospital in 2005. Prescribing patterns were established 3 months before admission (3M), 1 month [M1], 3 months [M3] and 6 months after discharge [M6]. For each patient, data were extracted from the French National Healthcare Insurance Database. PID use was evaluated according to a list suited to French practice.

**Results:** The number of drugs given on 3M, M1, M3 and M6 was  $9.0 \pm 4.5$ ;  $10.3 \pm 4.1$ ;  $8.4 \pm 3.6$ ;  $9.4 \pm 4.4$ . The prevalence of PID use decreased from 59.5% on 3M to 49.4% on M1, 37.7% on M3 ( $p < 0.05$ ) and finally 55.3% on M6. Prevalence of polypharmacy was at least 80 % whatever the period. The drugs most often prescribed were cerebral vasodilators (28.6 %), the prevalence of which was divided by three during hospitalisation. A significant reduction of PID was identified at M3 following by an increase at M6.

**Conclusion:** No sharp decrease of PID use was found on M1. This study too shows fluctuations in drug reimbursement. Together with a high prevalence of PID use, this study shows the need for a better pharmacological education of practitioners in order to improve geriatric treatments.

---

### **DISCIPLINE : PHARMACIE**

---

#### **MOTS-CLEFS :**

Médicaments potentiellement inappropriés, critères de Beers, France, Sujets âgés, Gériatrie, Hospitalisation, Suivi.

Potentially inappropriate medication, Beers criteria, France, Elderly, Geriatrics, Hospitalisation, Follow-up.

UFR Pharmacie 2 Rue du Docteur Marcland 87025 LIMOGES Cedex