

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE



Année 2008

THESE N° 3313 1A

Evaluation de la consommation
médicamenteuse des sujets
âgés de 90 ans et plus entre
1994 et 2004

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présenté et soutenu publiquement

le 21 Mars 2008 à Limoges

par

Tony-Pierre PENAULT
Né le 27 Mai 1980 à Châteauroux (Indre)

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 184458 0

JURY

Monsieur le Professeur Jacques BUXERAUD

Président

Mademoiselle le Docteur Marie-Laure LAROCHE

Maître de thèse

Madame Marianne LEMAIRE (Pharmacien)

Juge

Monsieur Philippe VIGNOLES (Maître de conférences)

Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE

Monsieur le Professeur **HABRIOUX** Gérard

ASSESEURS

Madame le Professeur **CHULIA** Dominique

PROFESSEURS

BENEYTOUT Jean-Louis

BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE

BOTINEAU Michel

BOTANIQUE – CRYPTOLOGAMIE

BROSSARD Claude

PHARMACIE GALENIQUE

BUXERAUD Jacques

CHIMIE ORGANIQUE – CHIMIE THERAPEUTIQUE

CARDOT Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE

CHULIA Albert

PHARMACOGNOSIE

CHULIA Dominique

PHARMACOTECHNIE

DELAGE Christiane

CHIMIE GENERALE – CHIMIE MINERALE

DESMOULIERE Alexis

PHYSIOLOGIE

DREYFUSS Gilles

PARASITOLOGIE – MYCOLOGIE

DUROUX Jean-Luc

PHYSIQUE – BIOPHYSIQUE

HABRIOUX Gérard

BIOCHIMIE FONDAMENTALE

LACHATRE Gérard

TOXICOLOGIE

MOESCH Christian

HYGIENE – HYDROLOGIE – ENVIRONNEMENT

ODART Nicole

PHARMACODYNAMIE

ROGEZ Sylvie

BACTERIOLOGIE – VIROLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES

ALLAIS Daovy	PHARMACOGNOSIE
BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES, INFORMATIQUE
CARDI Patrice	PHYSIOLOGIE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
COMBY Francis	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DELEBASSEE Sylvie	BACTERIOLOGIE – VIROLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
DREYFUSS Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
LARTIGUE Martine	PHARMACODYNAMIE
LIAGRE Bertrand	SCIENCES BIOLOGIQUES
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE
MOREAU Jeanne	IMMUNOLOGIE
PARTOUCHE Christian	NEUROLOGIE, ENDOCRINOLOGIE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE APPLIQUEE A LA THERAPEUTIQUE
ROUSSEAU Annick	BIOMATHEMATIQUES
SIMON Alain	CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATQUE PHARMACEUTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE
VIGNOLES Philippe	BIOMATHEMATIQUES

PROFESSEUR CERTIFIE

MARBOUTY Jean-Michel	ANGLAIS
-----------------------------	---------

Je dédie cette thèse,

A mes parents,

Que ce travail soit l'expression de ma reconnaissance pour votre soutien sans faille durant toutes ces années.

A ma famille de sang et cœur,

Veillez trouver dans cette thèse le témoignage de la tendresse que je vous porte.

A Nathalie,

Lis ici ce que je ne te dis que trop rarement : Je t'aime. Un grand merci pour avoir été là dans les moments les plus tristes comme les plus joyeux.

A mes amis de la faculté de Pharmacie de Limoges,

Particulièrement et par ordre d'apparition à l'écran : Alex, Julien, Xavier, Thomas, Philippe, Martial, avec qui j'ai vécu d'inoubliables moments aussi bien diurnes que nocturnes.

Aux volleyeuses et volleyeurs du Limousin et d'ailleurs,

Que ce soit à Landouge ou au CVL, vous m'avez énormément apporté au cours de ces années de fac malgré mon manque de talent évident en réception.

A mes amis Parisieno-Bordelais,

Ce fut un plaisir de passer ces 3 mois à Bordeaux puis à Paris avec vous. Merci particulièrement à Aldine, Thibaut, Caroline, Laure, Julien. En espérant continuer à vous voir aussi souvent.

A mes amis de France et de Navarre,

Pour tous les joyeux moments passés ensemble et surtout pour ceux à venir... Et un très grand merci à Antoine et Julien pour m'avoir permis de réaliser le stage le plus intéressant de mes études dans la coloc' la plus joyeuse de Paris.

Un grand merci à tous ceux qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration de ce travail, en particulier au Centre Régional de Pharmacovigilance de Limoges :

- Au Professeur Louis MERLE, au Docteur Yves NOUAILLE, au Docteur Claire DESSOUDEIX, aux attachés du centre pour le recueil des données.
- Au Docteur Jean-Pierre CHARMES du Département de gérontologie du CHU de Limoges pour sa collaboration.
- A Claire VILLENEUVE, Attaché de Recherche Clinique pour le data management.

A Notre maître et président de jury,

Monsieur le Professeur Jacques BUXERAUD

Professeur de Chimie Organique et de Chimie Thérapeutique à
l'Université de Limoges

Vous nous faites l'honneur de présider notre jury de thèse.

Durant nos études de Pharmacie, nous avons pu bénéficier de l'importance de vos connaissances, d'un enseignement toujours réalisé avec un dynamisme inaltérable et un souci pédagogique constant. Vous resterez pour nous un orateur hors pair sachant faire passer son message de manière remarquable.

Pour le grand honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail, recevez nos sincères et respectueux remerciements.

A Notre maître et directeur de thèse,

Madame le Docteur Marie-Laure LAROCHE

Assistante au Centre Régional de Pharmacovigilance de Limoges

Nous nous rendons compte ici à quel point il est difficile d'égaliser la qualité rédactionnelle et sémantique des remerciements de votre thèse. Sachez cependant, que lorsque vous nous avez conseillé de suivre les enseignements du Master 2 de pharmacoépidémiologie de Bordeaux, et dans ce cadre d'effectuer le stage d'application sous votre encadrement, vous nous avez permis de nous orienter vers une discipline passionnante à laquelle nous désirons maintenant nous adonner pleinement.

Nous vous remercions très sincèrement de nous avoir guidé dans ce travail. Nous espérons être digne de la confiance que vous nous témoignez. Soyez assurée de toute notre sympathie et de notre grande admiration.

A notre maitre et juge,

Madame Marianne LEMAIRE

Pharmacien

En acceptant que nous réalisions notre stage officinal de sixième année dans votre officine, vous nous avez permis de voir que les médicaments et les patients ne sont pas que des chiffres dans une base de données. Par votre expérience et vos conseils vous avez contribué à la qualité de notre enseignement.

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en participant à ce jury de thèse.

A notre maitre et juge,

Monsieur Philippe VIGNOLES

Maître de conférences universitaire en Biomathématiques à la faculté de Pharmacie de Limoges.

Dès la première année de nos études, vous avez la lourde tâche d'enseigner une matière injustement méprisée des étudiants : les statistiques. Vous nous avez pourtant donné goût à cette discipline, ce qui nous a ensuite poussé à suivre un Master 2 de pharmacoépidémiologie. Vous resterez pour nous un des nos meilleurs souvenirs d'enseignements à la faculté.

Nous tenons également à vous remercier d'avoir accepté de participer à notre jury avec toute la spontanéité que la rigueur administrative exigeait à ce moment là. Nous espérons avoir été digne de ce que vous attendiez de nous et nous vous exprimons nos respectueux remerciements.

SOMMAIRE

Liste des abréviations.....	14
1. Introduction	16
2. Etat de la question	18
2.1. Démographie et prise en charge des sujets âgés.....	18
2.2. Polypathologie du sujet âgé.....	23
2.3. Evolution de la consommation médicamenteuse chez le sujet âgé	23
2.3.1 Polymédication du sujet âgé.....	23
2.3.2 Augmentation de polymédication du sujet âgé	24
2.3.3 Evolution des dépenses pharmaceutiques	26
2.4 Modifications pharmacologiques chez le sujet âgé	28
2.4.1 Modifications pharmacocinétiques.....	28
2.4.2 Absorption.....	28
2.4.3 Distribution.....	28
2.4.4 Métabolisation.....	29
2.4.5 Elimination.....	29
2.4.6 Modifications pharmacodynamiques	30
2.5 Sujet âgé et iatrogénie médicamenteuse	30
2.6 Médicaments potentiellement inappropriés en gériatrie.....	32
3. Objectifs	35
3.1 Objectif principal.....	35
3.2 Objectifs secondaires.....	35
4. Méthodes	36
4.1 Date et lieu de l'étude.....	36
4.2 Type d'étude.....	36
4.3 Population d'étude.....	36
4.4 Collecte des données	37
4.5 Variables étudiées	37
4.6 Classification Anatomique Thérapeutique et Chimique (ATC).....	38
4.7 Classification des médicaments inappropriés	39
4.8 Saisie et analyse statistique des données	40
4.8 Financement	41
5. Résultats	42
5.1 Population de l'étude.....	42
5.1.1 Répartition par sexe, par âge et par période	42
5.1.2 Provenance des patients	43

5.1.3	Evaluation de l'état de santé des patients avec l'index de Charlson modifié, selon la période d'étude.....	43
5.1.4	Consommation globale médicamenteuse des patients à l'admission dans le service de médecine aiguë gériatrique.....	45
5.2	Tendance de consommation des 90 ans et plus.....	47
5.2.1	Evaluation de la tendance de consommation par premier niveau ATC.....	47
5.2.2	Evaluation de la tendance de consommation par ATC tronqué au deuxième niveau.....	50
5.3	Facteurs explicatifs de la polymédication.....	59
5.3.1	Facteurs sociaux et démographiques.....	59
5.3.2	Facteurs médicaux et temporels.....	60
5.3.3	Analyse multivariée.....	61
5.4	Consommation de médicaments potentiellement inappropriés.....	62
5.4.1	Toutes périodes confondues.....	62
5.4.2	Tendance selon les 3 périodes de l'étude.....	65
5.4.3	Description des consommateurs d'au moins un médicament inapproprié selon la période d'étude.....	67
5.5	Facteurs associés à une consommation de médicaments inappropriés.....	68
5.5.1	Facteurs sociaux démographiques.....	68
5.5.2	Facteurs médicaux et temporels.....	69
5.5.3	Analyse multivariée.....	70
6.	Discussion.....	71
6.1	Principaux résultats.....	71
6.2	Validité interne.....	72
6.2.1	Caractéristiques des patients à l'inclusion.....	72
6.2.2	Consommation médicamenteuse à l'admission.....	73
6.2.3	Evaluation de l'état de santé des patients.....	73
6.2.4	Choix des codes ATC.....	74
6.2.4	Identification des MPI.....	75
6.3	Validité externe.....	76
6.3.1	Représentativité de la population.....	76
6.3.2	Consommation médicamenteuse globale.....	76
6.3.3	Facteurs explicatifs de la polymédication.....	78
6.3.4	Consommation de médicaments potentiellement inappropriés.....	78
6.3.5	Tendance de la consommation de MPI entre 1994 et 2004.....	79
6.3.6	Facteurs associés à la consommation de MPI.....	81
7.	Conclusion.....	82
8.	Bibliographie.....	84

Liste des figures	90
Liste des tableaux	91
Annexe 1	94
Annexe 2	96

Liste des abréviations

3C	Etude des 3 Cités
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
ATC	Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire
CI	Clairance
CNAM-TS	Caisse Nationale d'Assurance Maladie – Travailleurs Salariés
CNHIM	Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament
CREDES	Centre de Recherche, d'Etude et de Documentation en Economie de la Santé
DGS	Direction Générale de la Santé
DRESS	Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques
EHPA	Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées
FINESS	Fichier National des Etablissements Sanitaires et sociaux
GTNDO	Groupe technique national de définition des objectifs
IDM	Infarctus du myocarde
INED	Institut National des Etudes Démographiques
INSEE	Institut National de la Statistique et des études économiques
IRDES	Institut de recherche et documentation en économie de la santé
MPI	Médicaments Potentiellement Inappropriés
OR	Odds Ratio
PAQUID	Personnes Agées QUID

SAE	Statistique Annuelle des Etablissements de santé
SPS	Santé Protection Sociale
WHO	World Health Organization
WHOCC	World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology

1. Introduction

L'augmentation de l'espérance de vie et le vieillissement de la population observés actuellement en France et dans les pays occidentaux ne sont pas sans susciter des inquiétudes croissantes et posent un réel problème de santé publique. Les facteurs explicatifs de ce phénomène sont nombreux avec notamment la contribution des progrès de la médecine et de la thérapeutique médicamenteuse, l'amélioration de la qualité de vie, des conditions de travail, de l'hygiène, des comportements alimentaires... Les personnes âgées ont maintenant accès facilement aux soins ce qui permet le maintien de leur état de santé à un niveau convenable. Cependant la fréquence des pathologies chroniques et des maladies concomitantes augmente inéluctablement avec l'âge et la polymédication observée chez la plupart des sujets âgés les expose à un risque élevé d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses (SALLES-MONTAUDON *et al.* 2000).

D'après un rapport conjoint de la DGS et du GTNDO publié en 2003 et dont l'objectif était de réduire la fréquence des prescriptions inadaptées chez les sujets âgés, ainsi que de réduire d'un tiers l'incidence des événements iatrogènes graves évitables, la consommation pharmaceutique journalière moyenne des personnes âgées de 65 à 74 ans vivant à domicile était de 3,3 médicaments différents, de 4,0 pour les 75-84 ans et de 4,6 pour les 85 ans et plus. Les femmes consommaient plus de médicaments que les hommes. La consommation apparaissait plus élevée chez les personnes vivant en institution. Cette polymédication est souvent légitime, en effet l'association de plusieurs classes médicamenteuses dans des pathologies comme l'hypertension artérielle ou des antécédents d'infarctus du myocarde conduit le plus souvent à une polymédication justifiée, mais elle augmente en même temps le risque iatrogène et peut diminuer l'observance des traitements. Elle peut également être inadéquate, exposant à des risques spécifiques et/ou des coûts indus. Toujours selon le rapport DGS/GTNDO, plusieurs médicaments parmi les plus fréquemment achetés par les personnes âgées étaient des produits pour lesquels la Commission de Transparence avait rendu en 2001 un avis de « service médical rendu » insuffisant ou pour lesquels il n'y avait pas de preuve de leur efficacité après 75 ans.

Afin d'évaluer la consommation de médicaments potentiellement inappropriés (MPI) par les personnes âgées aux Etats-Unis, BEERS a établi une liste de ces médicaments en s'appuyant sur leur rapport bénéfice/risque chez la personne âgée et en s'affranchissant des informations cliniques sur l'état de santé du malade (BEERS 1991, 1997, 2003). Plusieurs études ont été menées dans différentes situations sociales, montrant que la consommation de MPI est élevée chez les patients âgés ce qui les expose à un risque de iatrogénie médicamenteuse.

La consommation médicamenteuse globale en France a été étudiée notamment par l'Afssaps et la Direction des Etudes Médico-Economiques et de l'Information Scientifique sur la population générale. Cependant l'évolution de la consommation médicamenteuse dans la tranche particulière des plus de 90 ans n'a semble-t-il jamais été étudiée bien que le volume de cette population ne cesse d'augmenter. D'autre part, la problématique des médicaments potentiellement inappropriés (MPI) chez les sujets âgés a été étudiée chez les plus de 65 ans vivant à domicile à partir de données extraites de la cohorte des 3C. Une autre étude réalisée au CHU de Limoges a évalué l'impact de l'hospitalisation sur la consommation de MPI (LAROCHE *et al.*, 2006). Le classement des médicaments inappropriés a été réalisé à partir des critères de BEERS de 1997 adaptés à la pratique médicale française par un groupe d'experts gériatres et pharmacologues (LECHEVALLIER-MICHET *et al.* 2005). Cependant, la consommation des MPI chez des personnes très âgées (≥ 90 ans) ainsi que leur consommation médicamenteuse en général n'ont semble-t-il jamais été évalués spécifiquement.

2. Etat de la question

2.2 Démographie et prise en charge des sujets âgés

Au 1^{er} janvier 2007, la population de la France Métropolitaine et des départements d'outre-mer était estimée à 63,4 millions de personnes. Les sujets de plus de 85 ans représentent actuellement 2,1% de la population. Au 1^{er} janvier 2050, en supposant que les tendances démographiques se maintiennent, la France métropolitaine compterait 70 millions d'habitants, soit 9,3 millions de plus qu'en 2005. La population augmenterait sur toute la période ; mais à un rythme de moins en moins rapide. En 2050, la part des jeunes diminuerait, ainsi que celle des personnes d'âge. 69 habitants seraient âgés de 60 ans ou plus pour 100 habitants de 20 à 59 ans.

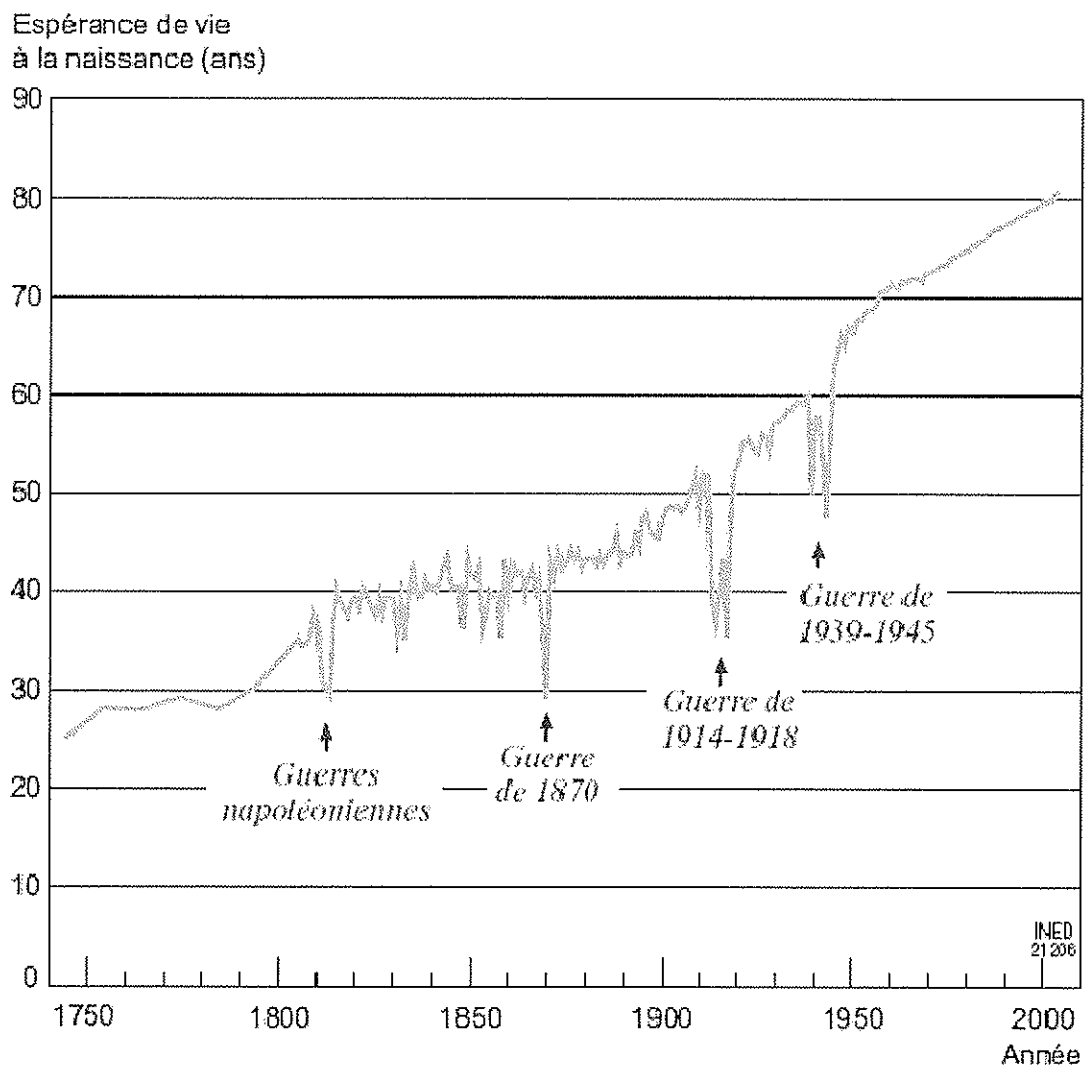
Tableau 1 : nombre de sujets de 85 ans et plus dans la population française, INSEE 2006.

Année	Nombre de 85 ans et plus en France
1950	200 588
2020	1 267 516
2040	1 314 789

En 2004, l'espérance de vie à la naissance dépasse pour la première fois 80 ans, hommes et femmes réunis (80,2). Elle atteint 76,7 ans pour les hommes et 83,8 ans pour les femmes contre 75,9 et 82,9 en 2003. Elle avait stagné cette année là en raison de la mortalité exceptionnelle imputable à la canicule, mais l'espérance de vie aura augmenté de 10 mois en deux ans si on la compare au chiffre de 2002. La tendance des cinquante dernières années était de 3 mois par an. Il est à noter que cette augmentation de l'espérance de vie à été amorcée il y a de nombreuses années. Les données les plus anciennes de l'INED (Institut National des Etudes Démographiques) rapportent une espérance de vie à 25 ans à la moitié du XVIIIème siècle où la moitié des enfants mourraient avant l'âge de 10 ans. Elle a donc plus que triplé en trois siècles et demi. La plus forte progression de l'espérance de vie autour de 1800 tient au recul très important de la mortalité des enfants grâce en partie à la vaccination contre la

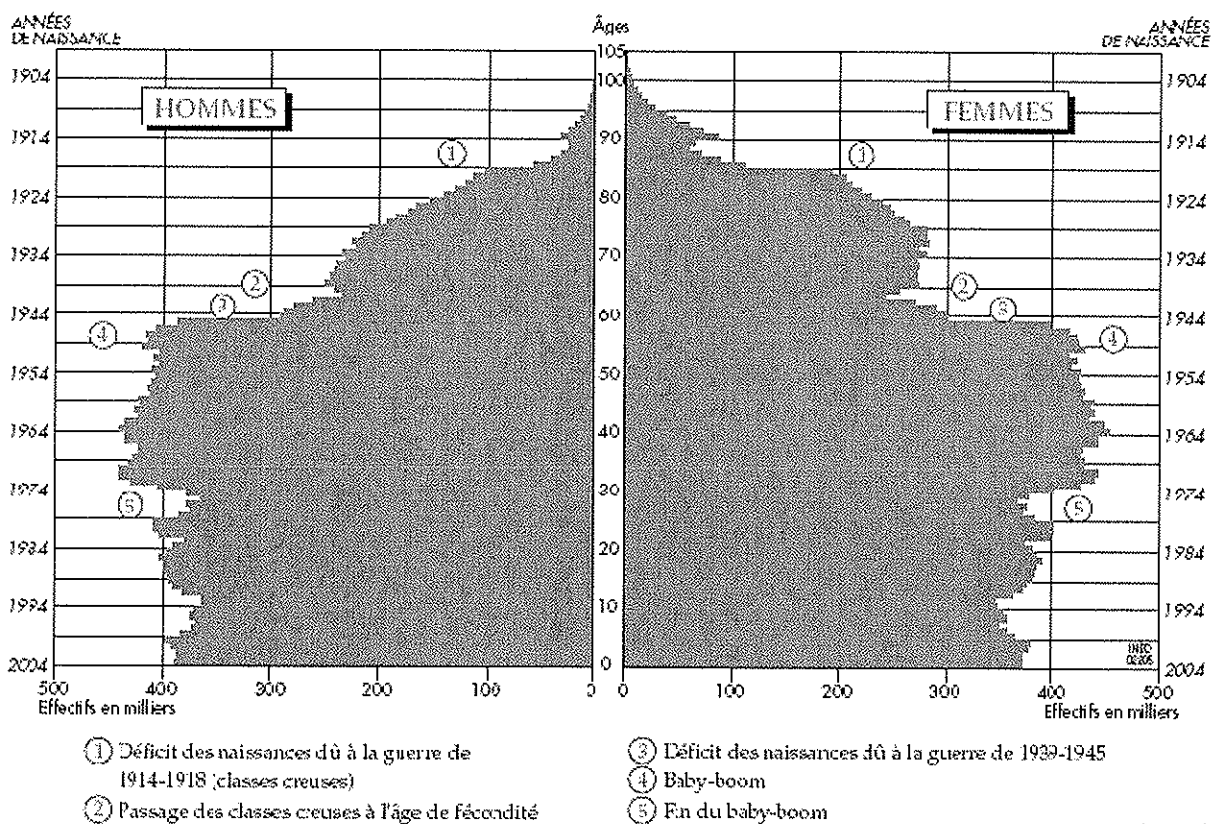
variole. La forte augmentation de la fin du XIXème siècle vient des progrès de l'hygiène et de la médecine liés à la révolution pastoriennne dont les enfants étaient les premiers bénéficiaires. Au milieu du XXème siècle, les maladies infectieuses étaient encore la cause d'une partie importante des décès d'adultes et de personnes âgées. Leur recul a entraîné une augmentation sensible de l'espérance de vie à 60 ans. Les maladies cardio-vasculaires et les cancers sont désormais les principales causes de décès à ces âges. L'allongement de l'espérance de vie observé ces dernières années est principalement dû aux progrès observés dans la prévention et le traitement des maladies cardio-vasculaires. La mortalité par cancer, qui avait augmenté, semble maintenant régresser grâce notamment aux diagnostics plus précoces et au recul des comportements à risque comme le tabagisme et l'alcoolisme.

Figure 1 : Evolution de l'espérance de vie en France, INED 2004.



Localement, le Limousin est à ce jour la région la plus âgée de France et se distingue surtout par une forte proportion de plus de 75 ans. On en recense ainsi 11,6% alors qu'aucune autre région n'atteint les 10%. Pour des raisons historiques et d'enclavement géographique, il semble que le Limousin ait anticipé de plus de 10 ans le vieillissement de la population générale en France comme en Europe. A l'horizon 2030, c'est la tranche des 75 à 85 ans qui connaîtra la plus forte progression en Limousin comme en France avec l'arrivée des générations du « baby-boom » dans cette tranche d'âge (DESBORDES et al. 2005). Toujours à la même date, les 85 ans et plus représenteront 5,2% de la population limousine (INSEE).

Figure 2 : Pyramide des âges en France au 1^{er} janvier 2005, INSEE 2004.



Parallèlement à ces évolutions démographiques, les structures d'accueil pour personnes âgées ont du évoluer qualitativement et surtout quantitativement pour faire face aux besoins engendrés par une telle augmentation de l'espérance de vie. Si l'on considère la capacité d'accueil des sujets âgés en France et dans le Limousin en 1991 et en 2006 on obtient les tableaux suivants :

Tableau 2-1 : Taux d'équipement pour 1000 habitants de 75 ans et plus en France et dans la région Limousin en 1991. Source : DRESS, enquêtes EHPA, FINESS, SAE, 1991.

	Limousin	France métropolitaine
Hébergement permanent ou temporaire	96,38	124,44
Service de soin à domicile	16,15	10,46
Lits médicalisés	52,23	42,26

Tableau 2-2 : Taux d'équipement pour 1000 habitants de 75 ans et plus en France et dans la région Limousin en 2006. Source : Ministère de la Santé et des Solidarités, enquêtes EHPA, FINESS, SAE, 2006.

	Limousin	France métropolitaine
Hébergement permanent ou temporaire	103,80	121,19
Service de soin à domicile	22,18	16,62
Lits médicalisés	106,65	95,29

Globalement, les équipements qui ont connus la plus forte progression sont les services de soin à domicile ainsi que le développement des lits médicalisés qui permettent tous les deux de maintenir le sujet le plus longtemps possible à son domicile et éviter ainsi son hospitalisation.

2.1. Polypathologie du sujet âgé

Le vieillissement s'accompagne inéluctablement de l'augmentation de la prévalence des maladies chroniques. Celles-ci peuvent être d'origine variées : cardiovasculaires, neurologiques, ostéoarticulaires, respiratoires, cancéreuses...

Les pathologies les plus rencontrées chez les personnes âgées sont (JORGENSEN et al., 2001) :

- les cancers,
- les maladies cardiovasculaires (hypertension artérielle, maladies ischémiques, insuffisance cardiaque, fibrillation auriculaire),
- les accidents vasculaires cérébraux,
- les maladies neurodégénératives (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson),
- les troubles du système ostéo-articulaire et musculaire (arthrose, ostéoporose),
- le diabète,
- l'insuffisance rénale chronique,
- les affections respiratoires en particulier l'insuffisance respiratoire chronique,
- les affections oculaires (dégénérescence maculaire, cataracte, glaucome).

D'après les données de l'enquête décennale INSEE-CREDES réalisée en 1991, 89% des plus de 85 ans déclaraient au moins deux maladies prévalentes traitées sur un an, 79% en déclarait trois et 39% en déclarait six.

2.2. Evolution de la consommation médicamenteuse chez le sujet âgé

2.3.1 Polymédication du sujet âgé

La définition *stricto sensu* de la polymédication reste floue. En 1992, MONTAMAT et CUSACK définissaient la polymédication comme une disproportion entre le nombre de médicaments administrés et le nombre de symptômes cliniques. Pour beaucoup, la polymédication correspond à la prescription de plus de 5 médicaments différents à un malade (KRUSE et al. 2001 ; MC LEAN et al. 2004 ; LINJAKUMPU et al. 2002).

De plus, les pathologies chroniques du sujet âgé sont fréquentes et nécessitent souvent un traitement de fond assez lourd. Par exemple, il est fréquent que soient simultanément prescrits un bêta-bloquant, un inhibiteur de l'enzyme de conversion, un antiagrégant plaquettaire, une statine. On pourrait parler de « légère polymédication » alors que ce traitement est évidemment nécessaire pour le malade. La notion de polymédication doit alors être reconsidérée avec une approche globale dans laquelle l'évaluation du rapport bénéfice/risque permette à elle seule de définir si un patient est polymédiqué ou non.

2.3.2 Augmentation de polymédication du sujet âgé

Une étude finlandaise réalisée de 1998 à 2003 a cherché à déterminer la consommation médicamenteuse des plus de 75 ans vivant à leur domicile. Celle-ci est passée de 6,3 médicaments consommés par patient en 1998 à 7,5 en 2003. Parallèlement, elle a aussi montré une augmentation de la polymédication avec une augmentation des consommateurs de plus de 5 médicaments (54% en 1998 vs 67% en 2003) et même une augmentation du pourcentage de patients prenant plus de 10 médicaments (19% en 1998 vs 28% en 2003) (JYRKKA *et al.* 2006).

Une étude française plus ancienne réalisée entre 1988 et 1997 sur la cohorte PAQUID avait déjà noté une hausse de la consommation de médicaments chez les sujets âgés vivant à domicile avec 4,06 médicaments pris en moyenne par personne en 1998 contre 5,13 en 1997 (SALLES-MONTAUDON *et al.* 2000).

Dans cette étude, le nombre de médicaments consommé a été relevé.

- Parmi les personnes vivant en institution, 336 patients sur 350 soit 94.1 % utilisent au moins un médicament par jour :

- 38,1 % des patients consomment entre 1 à 4 médicaments par jour,
- 51,8 % entre 5 et 10 médicaments par jour,
- 4,2 % plus de 10 médicaments par jour.

- Parmi les personnes vivant à leur domicile, 3 364 sur 3 777 patients soit 89,1 % prennent au moins un médicament par jour :

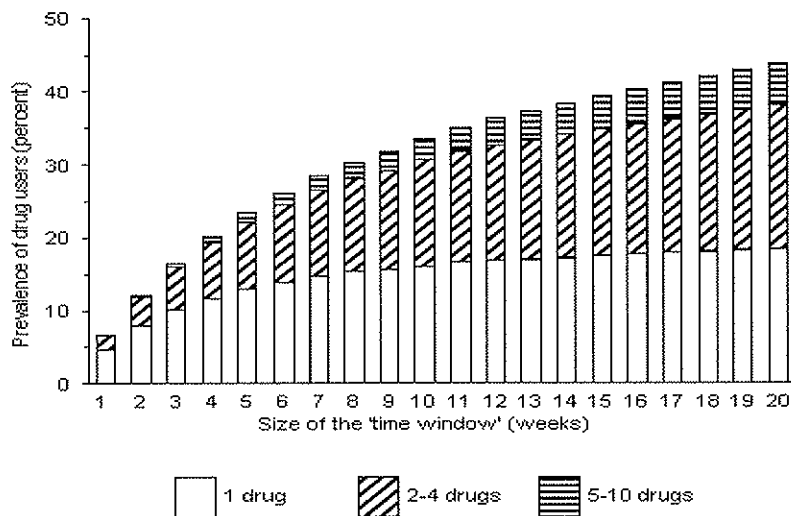
- 48,6 % des patients consomment entre 1 et 4 médicaments par jour,
- 38,4 % entre 5 et 10 médicaments par jour,
- 2,1 % plus de 10 médicaments par jour

Dans cette analyse, la moyenne d'âge était de 75,4 ans.. L'analyse globale de l'évolution de la consommation médicamenteuse a montré une augmentation de la prise de médicaments lors du suivi pendant 8 ans, quel que soit le degré d'autonomie des personnes à l'inclusion. L'étude a montré une augmentation de la consommation médicamenteuse surtout chez les personnes les plus jeunes. L'évolution tend à s'inverser chez les personnes très âgées ; cette diminution de la consommation médicamenteuse pourrait être la conséquence d'effets indésirables, d'interactions médicamenteuses, d'hospitalisations répétées (SALLES-MONTAUDON et *al.* 2000) ou encore l'abandon de prise en charge avec l'âge très avancé.

D'après les chiffres de l'enquête ESPS du CREDES (SERMET, 2003, rapport DGS/GTND, 2003) sur la consommation médicamenteuses des sujets âgés vivant à domicile :

- 67% des personnes âgées de 65 ans et plus ont acquis au moins un produit pharmaceutique en un mois versus 35% pour les moins de 65 ans. Cette proportion semblait augmenter avec l'âge puisque elle était de 65% chez les sujets de 65 à 74 ans, de 70% chez les 75-84 ans et 69% chez les 85 ans et plus.
- En moyenne la consommation journalière s'établissait à 3,6 médicaments par personne âgée de 65 ans et plus et passait de 3,3 chez les 65-74 ans à 4,0 pour les 75-84 ans et, 4,6 pour les 85 ans et plus.
- En un mois, 8,6% des personnes âgées achetaient un médicament sans ordonnance et 4% des médicaments acquis l'étaient sans ordonnance.
- La consommation était dominée par les médicaments à visée cardio-vasculaire : en un mois, 51% des personnes âgées enquêtées déclaraient acquérir au moins une fois un médicament de ce groupe.
- Une personne âgée sur cinq (20%) déclarait avoir acheté au moins une boîte d'antalgique en un mois, contre seulement 12% pour les moins de 65 ans. Venaient ensuite les médicaments de l'appareil digestif, de l'appareil locomoteur et les psychotropes pour lesquels les consommateurs sont de 16 à 17%.

Figure 3 : (d'après le rapport sur la consommation pharmaceutique – CREDES- IRDES)



Concernant plus spécifiquement les sujets de 90 ans et plus, les données épidémiologiques sont rares voire inexistantes en terme de polyopathie et polymédication.

2.3.3 Evolution des dépenses pharmaceutiques

Selon l'Assurance Maladie (rapport de la CNAM-TS 2003), 50% des dépenses de soins de ville sont consacrées aux personnes de plus de 55 ans, qui représentent 26% de la population et 30% aux personnes de plus de 70 ans qui représentent 12% de la population.

Cette même étude de la CNAM-TS a montré des modifications de comportement en fonction des différentes générations. Elle met en évidence une consommation médicamenteuse qui augmente à partir de 50 ans. La consommation médicale annuelle des personnes âgées de 70 à 79 ans était de 1750€ en 1992 ; elle atteint 3500€ en 2000.

Figure 4-1 : (d'après le rapport sur la consommation pharmaceutique – CREDES- IRDES)

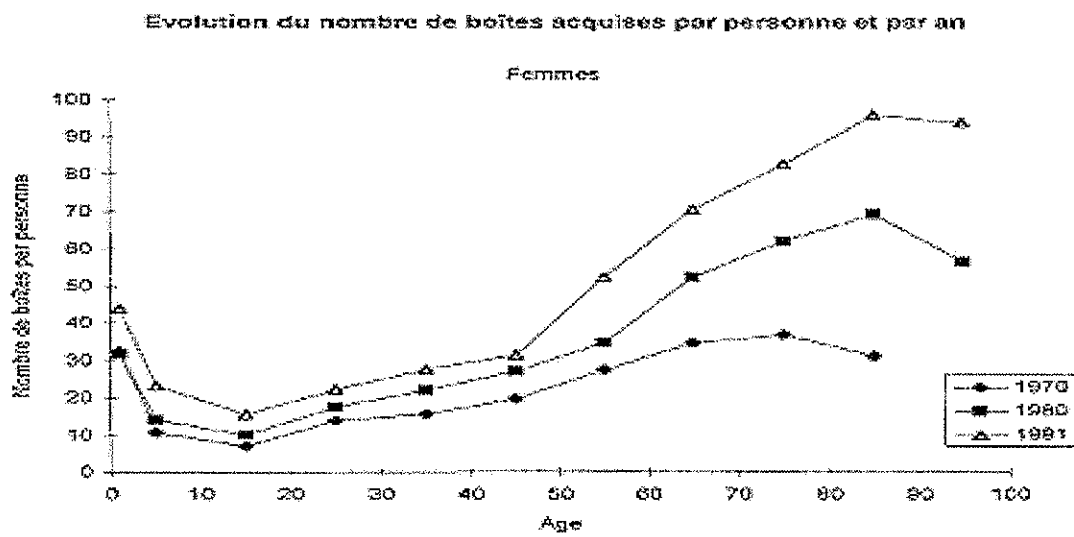
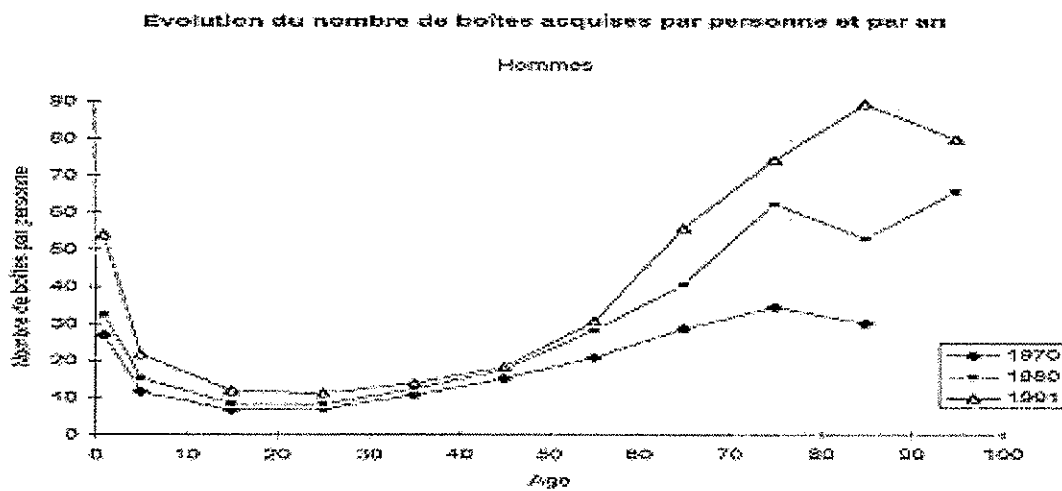


Figure 4-2 : (d'après le rapport sur la consommation pharmaceutique – CREDES- IRDES)



66,7% des plus de 65 ans sont des consommateurs réguliers de médicaments avec en moyenne 60 conditionnements prescrits par an, ce chiffre monte à 64,8% pour les plus de 80 ans (source : CREDES-SPS).

2.4 Modifications pharmacologiques chez le sujet âgé

Avec l'âge, les modifications pharmacologiques ont des conséquences sur l'action des médicaments et donc majorent le risque d'effets indésirables potentiels.

2.4.1 Modifications pharmacocinétiques

La pharmacocinétique d'un médicament comprend quatre étapes : l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination. Elles peuvent être modifiées chez la personne âgée.

2.4.2 Absorption

L'absorption digestive peut être ralentie par l'hypochlorhydrie gastrique, le ralentissement de la vidange gastrique, la modification de la motilité intestinale et la diminution du flux sanguin splanchnique. La biodisponibilité parentérale est aussi diminuée pour les voies intramusculaire et sous-cutanée par diminution de la perfusion régionale, mais demeure inchangée pour la voie intraveineuse.

2.4.3 Distribution

Les changements dans la composition corporelle modifient la distribution. En effet, la diminution de masse musculaire et l'augmentation du tissu adipeux modifient la distribution des médicaments selon leur hydro- ou liposolubilité. La diminution de l'eau totale entraîne une modification du volume de distribution ayant pour conséquence une augmentation des concentrations sériques de médicaments hydrosolubles comme les digitaliques par exemple qui sont de surcroît des médicaments à marge thérapeutique étroite. A l'inverse des médicaments lipophiles comme les psychotropes vont s'accumuler au niveau du tissu adipeux ce qui diminuera leur action. De plus, l'hypoprotidémie et l'hémoconcentration observées chez les patients dénutris entraînent un risque potentiel de surdosage des médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques.

2.4.4 Métabolisation

Concernant le métabolisme, le débit hépatique diminue au cours du vieillissement, en moyenne de 40% chez un sujet de 65 ans par rapport à un sujet de 25 ans. Avec l'âge, l'effet de premier passage hépatique diminue, augmentant la biodisponibilité des médicaments ainsi inactivés et leur risque de toxicité. Pour certains médicaments, le métabolisme dépend de l'activité des cytochromes hépatiques. Le métabolisme oxydatif diminue avec l'âge et les conséquences dépendent alors du degré d'activité des métabolites formés. Les mécanismes de conjugaison, entraînant la formation de métabolites inactifs, ne sont pas altérés par l'âge.

2.4.5 Elimination

Le rein est l'organe majeur d'élimination des médicaments. La fonction rénale décline avec l'âge et cette diminution doit être prise en compte par le prescripteur pour tous les médicaments ayant une élimination rénale. Le nombre de néphrons fonctionnels diminuant, il convient d'estimer systématiquement la clairance de la créatinine. Or, chez les sujets âgés, la masse musculaire diminue et par conséquent, il y a réduction de la production de la créatinine. Pour évaluer la fonction rénale chez le sujet âgé, on utilise alors une estimation de la clairance de la créatinine avec la formule de Cockcroft et Gault (COCKCROFT et *al.* 1976) :

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

L'âge doit être exprimé en années, le poids en kg, la créatininémie en $\mu\text{mol/l}$. Cette formule est valable pour les sujets de sexe masculin et doit être corrigée pour les femmes en multipliant le résultat par 0,85.

Lors de la prescription de médicaments éliminés majoritairement par voie rénale, il conviendra donc d'estimer la fonction rénale du patient à l'aide de cette formule afin d'éviter l'accumulation de médicaments jusqu'à une dose qui pourrait alors s'avérer toxique.

2.4.6 Modifications pharmacodynamiques

L'impact du vieillissement physiologique sur la pharmacodynamie reste mal connu. Les modifications du nombre et de la sensibilité des récepteurs peuvent aller aussi bien dans le sens d'une augmentation que d'une diminution de l'activité du médicament. Les sujets âgés sont par exemple moins réceptifs aux médicaments agissant sur les systèmes béta-adrénergiques et à l'inverse, plus sensibles aux psychotropes (MONTAMAT et *al.* 1992).

2.5 Sujet âgé et iatrogénie médicamenteuse

Le médicament reste une chance pour le sujet âgé dans des conditions adaptées de prescription. Il permet d'accroître la longévité et la qualité de vie. C'est le cas en particulier des traitements contre l'hypertension artérielle, la dépression, la maladie de Parkinson, la douleur. Cependant, bien que le patient âgé soit souvent poly pathologique, chaque pathologie n'appelle pas nécessairement un traitement médicamenteux.

Les risques inhérents à la thérapeutique médicamenteuse sont majorés chez les sujets âgés et ce d'autant plus que les modifications physiologiques liées à l'âge modifient l'effet des médicaments chez eux. Les effets indésirables des médicaments restent une préoccupation de santé publique et peuvent être responsables d'une majoration du recours aux soins ambulatoires, ce qui pose alors un problème économique évident. Un événement iatrogène médicamenteux est défini comme tout événement nuisible et non souhaité, susceptible d'être en relation avec les doses usuelles d'un médicament ayant été utilisé pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification des fonctions physiologiques (World Health Organization, 1972).

La iatrogénie en gériatrie constitue un problème fréquent et important sur le plan médico-social. Il a été montré que le risque de survenue d'effet indésirable (EI) médicamenteux augmente avec l'âge (AVORN et *al.* 1995, BEGAUD et *al.*, 2002). La pathologie iatrogène est grave puisque une hospitalisation sur dix serait liée à la survenue d'un accident médicamenteux (KRUSE et *al.* 2001 ; MC LEAN et *al.* 2004). Elle est également fréquente et concerne 20% des sujets de plus de 65 ans. Les médicaments les plus souvent incriminés sont les médicaments cardio-vasculaires et les psychotropes. Tout

évènement inhabituel survenant chez un patient âgé doit faire rechercher une cause médicamenteuse.

L'âge n'est toutefois pas le seul facteur explicatif de l'augmentation du risque d'accidents iatrogènes chez les sujets âgés. En effet, certaines pathologies augmentent ce risque (LINJAKUMPU *et al.* 2002):

- **la dénutrition** : elle est souvent pauci-symptomatique et a pour conséquence une diminution des capacités de métabolisation hépatique et entraîne également une plus grande sensibilité des sujets à certains médicaments, comme les antivitaminiques K (AVK), qui sont de surcroît des médicaments à marge thérapeutique étroite. Parallèlement, la diminution du taux d'albumine sérique peut accroître la toxicité de produits qui ont une très forte fixation aux protéines plasmatiques avec des risques de surdosage. Ce dernier phénomène est par exemple observé avec les sulfamides hypoglycémiants.
- **la démence** : chez ces patients, la plus grande prudence est requise en raison du risque de syndrome confusionnel en particulier avec les psychotropes, les anti-acides et les anti-histaminiques H1. Dans ces cas, un simple malaise peut entraîner une chute à l'origine d'une fracture conduisant à une perte d'autonomie définitive.
- **les troubles locomoteurs** : ils imposent la vigilance lors de la prescription de tous les produits susceptibles de déclencher une hypotension orthostatique, une myorelaxation, un effet extra pyramidal.
- **un équilibre cardiovasculaire précaire** : ceci peut entraîner la prescription d'antihypertenseurs, diurétiques, digitaliques et antiarythmiques dont les risques sont additifs.

Enfin, le risque de survenue d'effets indésirables augmente avec le nombre de médicaments consommés. La polyconsommation médicamenteuse est responsable à la fois de la plus grande fréquence d'effets indésirables mais également de l'augmentation des interactions médicamenteuses. Le principal facteur de risque d'accident iatrogène semble

d'ailleurs être le nombre absolu de médicaments pris de façon concomitante (ATKINS *et al.*, 1999).

D'autres facteurs favorisants sont liés aux médicaments eux-mêmes et peuvent être corrigés relativement facilement. Les médicaments à marge thérapeutique étroite ou à longue demi-vie doivent être évités ou utilisés avec une adaptation posologique, des médicaments comme les digitaliques ou les aminosides pouvant facilement atteindre des taux plasmatiques toxiques pour des doses classiquement utilisées chez les sujets plus jeunes (FERCHICHI *et al.* 2004).

2.6 Médicaments potentiellement inappropriés en gériatrie

La définition d'une prescription de médicaments potentiellement inappropriés (MPI) est basée sur la probabilité de survenue d'évènements indésirables. On considère un médicament comme potentiellement inapproprié quand le risque dépasse le bénéfice potentiel attendu. Certains médicaments sont considérés comme inappropriés chez les sujets âgés en raison d'un profil d'effets indésirables défavorable et/ou en raison d'une efficacité douteuse par rapport à d'autres solutions thérapeutiques plus sûres. Les travaux d'un groupe d'experts gériatres et pharmacologues aux Etats-Unis ont abouti à l'élaboration d'une liste de classes thérapeutiques ou molécules dont la prescription peut être considérée comme inappropriée chez les sujets âgés. Cette liste, aussi appelée « critères de BEERS », du nom du premier auteur de la publication décrivant ces critères et leur mode d'élaboration, a été utilisée dans plusieurs études pharmaco-épidémiologiques.

Les premiers critères explicites identifiant l'utilisation de médicaments inappropriés chez les personnes résidant en maisons de retraite ont été publiés en 1991 (BEERS 1991). Ces critères ont été réalisés en vue d'être appliqués seulement aux populations âgées les plus fragiles en l'absence de données cliniques et d'indications. Le but de son développement était d'évaluer la qualité des prescriptions, réaliser des réseaux de surveillance de l'utilisation des médicaments et de trouver ensuite une application en terme d'éducation. Après le consensus de 13 experts, une liste de 30 classes médicamenteuses ou médicaments indépendamment des doses, ou bien tenant compte du dosage et de la durée de prescription ont été définies.

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 ; APARASU et FLIGINGER, 1997 ; APARASU et SITZMAN, 1999 ; SPORE et *al.*, 1997 ; WILLCOX et *al.*, 1994). Les études ne devenant plus comparables entre elles, de nouveaux médicaments étant apparus sur le marché, les connaissances sur les effets indésirables chez la personne âgée se multipliant, il devenait nécessaire de modifier les critères de BEERS de 1991.

En 1997, ces critères ont été mis à jour (Annexe 1) dans 4 buts :

- réévaluer les critères de 1991 et introduire les nouveaux produits sur le marché, ainsi que les nouvelles données de la littérature scientifique,
- généraliser les critères aux patients de plus de 65 ans sans information sur leur lieu de résidence ou leur niveau de fragilité,
- déterminer un niveau de sévérité pour chaque critère,
- identifier de nouvelles alertes quand des informations sur un diagnostic sont disponibles.

Cette nouvelle liste a été établie grâce à l'utilisation d'une méthode Delphi (méthode qualitative de détermination d'un référentiel). Elle comprend 28 médicaments ou classes médicamenteuses applicables à toutes les personnes âgées, et 35 médicaments dans 15 conditions médicales connues (Annexe 1). L'établissement de ces listes est en perpétuelle évolution. La liste établie par Beers a été mise à jour en 2002 (FICK et *al.* 2003).

Afin d'évaluer la problématique de la consommation de MPI en France, une liste a été adaptée à la pratique française à partir de celle proposée par Beers en 1991 (LECHEVALLIER-MICHEL et *al.* 2005) en faisant appel à quelques gériatres et pharmacologues.

La prévalence de la consommation des médicaments inappropriés varie entre 3% et 46,5% aux Etats-Unis ; entre 5,8% et 41,4% en Europe (LAROUCHE et *al.*, 2006). La variation de cette prévalence peut être attribuée à plusieurs facteurs comme l'utilisation de critères différents, la durée du recueil des données, l'unité d'observation. Les médicaments les plus fréquemment prescrits sont les benzodiazépines à longue demi-vie, le dipyridamole, le propoxyphène et l'amitriptyline. Il apparaît une association positive entre la consommation de médicaments inappropriés et le nombre total de médicaments prescrits, mais aussi avec l'âge,

un état cognitif altéré, une dépression et un état de santé dégradé (APARASU et MORT, 2000). Depuis la première liste de Beers en 1991, la consommation des MPI reste importante chez les sujets de plus de 65 ans. Aucune étude ne semble avoir étudié cette problématique chez les sujets très âgés.

3. Objectifs

3.1 Objectif principal

Etudier les évolutions, par classes thérapeutiques, de la consommation médicamenteuse des sujets âgés de 90 ans et plus admis dans le service de médecine aiguë gériatrique du CHU de Limoges entre 1994 et 2004.

3.2 Objectifs secondaires

Déterminer les facteurs explicatifs de la polymédication des sujets de l'étude.

Etudier la tendance et les facteurs explicatifs de la consommation des médicaments potentiellement inappropriés.

4. Méthodes

4.1 Date et lieu de l'étude

L'étude a été réalisée dans l'unité de 20 lits de médecine aiguë gériatrique du Département de Gériatrie Clinique du Centre Hospitalier Universitaire de Limoges (Dr CHARMES). Elle s'est déroulée durant 75 mois répartis sur trois périodes de recueil :

- Période 1 : du 6 janvier 1994 au 30 avril 1996 (28 mois)
- Période 2 : du 3 mars 1997 au 20 janvier 1999 (23 mois)
- Période 3 : du 29 octobre 2002 au 25 octobre 2004 (24 mois)

4.2 Type d'étude

Il s'agissait d'une étude transversale menée à 3 reprises, s'appuyant sur les données d'un recueil systématique de pharmacovigilance, réalisée façon prospective et contenant des informations sur la consommation médicamenteuses et les comorbidités d'une population de sujets âgés admis en Médecine aiguë gériatrique.

4.3 Population d'étude

Tous les patients de 90 ans et plus admis dans le service pendant l'une des trois périodes de recueil ont été inclus. Les patients provenaient de leur domicile ou d'une institution. Ils ont été identifiés par la surveillance quotidienne du registre d'admission du service et vus par un médecin de pharmacovigilance dans les 48 heures suivant leur admission.

Le seul critère de non inclusion était le décès d'un malade dans les heures suivant son admission.

Au total, 855 patients ont été inclus durant les 3 périodes (période 1 : 271, période 2 : 296, période 3 : 288).

4.4 Collecte des données

Le recueil des données a été réalisé à l'aide d'un questionnaire standardisé.

- Le traitement à l'admission dans le service était supposé être le reflet du traitement pris par le sujet âgé chez lui. La liste était établie à partir des ordonnances du patient, de la lettre du médecin adressant le malade, de l'interrogatoire du malade ou de sa famille, voire de la prise de contact téléphonique avec le médecin traitant.
- Les données sociodémographiques et cliniques ont été collectées à partir de la consultation du dossier médical et du compte-rendu d'hospitalisation. Les données sociodémographiques retenues étaient : âge, sexe, provenance (domicile ou institution), la présence éventuelle d'aide au domicile du patient. Les variables cliniques et biologiques étaient : poids, pression artérielle couchée et debout, fréquence cardiaque, numération des leucocytes et des plaquettes, taux d'hémoglobine, glycémie, clairance de la créatinine estimée à partir de la créatinine sérique après application de la formule de Cockcroft et Gault, natrémie, kaliémie, calcémie, protidémie, albuminémie, activité sérique des transaminases ALAT et ASAT, phosphatases alcalines. Les antécédents médicaux étaient également enregistrés, ainsi que le motif de l'hospitalisation et la durée de séjour.

4.5 Variables étudiées

Pour permettre de répondre aux objectifs définis précédemment, seules les quelques données suivantes ont été exploitées :

- Les médicaments consommés ont été codés en utilisant la classification Anatomique Thérapeutique et Chimique (la classification ATC est expliquée en détail dans le paragraphe 4.6) tronquée soit au premier niveau pour étudier le groupe anatomique dans lequel se situe le médicament, puis au second niveau pour évaluer la consommation par groupe thérapeutique.

- Ils ont également été classés en potentiellement inappropriés ou appropriés comme définie dans le paragraphe 4.7.
- Les données sociodémographiques et cliniques retenues ont été : âge, sexe, provenance. Deux catégories d'âge ont été créées (<95 ans, ≥95 ans) et les antécédents médicaux ont été utilisés dans l'analyse pour déterminer un score de comorbidité basé sur l'indice de Charlson modifié (KLARIN et al. 2005). Cet index couvre 9 diagnostics de pathologie et attribue au maximum 11 points répartis de la façon suivante : 1 point pour les infarctus du myocarde et les coronaropathies, les atteintes cérébrovasculaires, l'insuffisance cardiaque, la démence, les maladies de système, les bronchopneumopathies chroniques obstructives, le diabète et 2 points pour les patients avec des antécédents de cancer ou d'insuffisance rénale.

4.6 Classification Anatomique Thérapeutique et Chimique (ATC)

La classification ATC (Anatomique Thérapeutique et Chimique) a été proposée pour faciliter les études sur les consommations médicamenteuses en attribuant à chaque médicament sur le marché un code composé de 3 lettres et 4 chiffres en fonction de son indication. Dans cette classification, les médicaments sont donc codés en fonction de l'organe sur lequel ils agissent, ainsi que selon leurs propriétés chimiques, pharmacologiques et thérapeutiques.

Les médicaments y sont classés selon cinq niveaux distincts. Le premier niveau comprend quatorze groupes en fonction de l'organe cible. Le premier niveau constitue donc le groupe principal anatomique. Le deuxième niveau classe les médicaments selon la pathologie traitée. Le troisième niveau est le sous-groupe pharmacologique, le quatrième est le sous-groupe chimique et enfin le cinquième groupe est la substance chimique elle-même.

En considérant l'exemple de la metformine (GLUCOPHAGE®) :

1 ^{er} niveau : voies digestives et métabolisme	A
2 ^{ème} niveau : médicaments du diabète	A10
3 ^{ème} niveau : médicaments hypoglycémians par voie orale	A10B
4 ^{ème} niveau : biguanides	A10BA
5 ^{ème} niveau : metformine	A10BA02

Les spécialités contenant de la metformine auront donc le code A10BA02. Les spécialités sont classées selon l'usage principal du principe actif, avec un seul code ATC pour chaque formulation (excipients similaires, même forme pharmaceutique, même dosage). Toutefois, un même principe actif peut avoir deux codes ATC différents s'il est disponible sous plusieurs formes avec des usages thérapeutiques différents.. Un même médicament peut être utilisé dans deux ou plusieurs indications et son utilisation principale peut différer d'un pays à un autre. Ceci conduit alors à des classifications différentes. La classification ATC 2002 traduite par le Centre National Hospitalier d'Information sur le médicament (CNHIM) sera utilisée dans cette étude. La classification ATC ne semble pas consultable gratuitement sur internet, cependant le site de l'Organisation Mondiale de la Santé permet d'obtenir immédiatement tous les codes ATC du principe actif souhaité (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology : <http://www.whocc.no/atcddd/>).

4.7 Classification des médicaments inappropriés

Pour classer les médicaments en inappropriés dans cette étude, la liste ayant été établie précédemment pour l'étude des trois cités (3C) a été utilisée (LECHEVALLIER-MICHEL *et al.*, 2005). Cette cohorte était constituée de 9 294 sujets vivants à domicile en 1999 dans trois villes françaises : Bordeaux, Dijon et Montpellier. Un des objectifs de cette étude était de décrire la consommation médicamenteuse du sujet âgé et d'analyser les prescriptions inappropriées. Pour répondre à ce dernier point, une liste des MPI a été établie à partir de celle proposée par BEERS en 1997. Celle-ci a été adaptée à la pratique française par un groupe d'experts gériatres, pharmacologues et épidémiologistes. Toutes les spécialités disponibles en France pouvant être incluses dans les critères de BEERS ont été reconsidérées. Trois critères supplémentaires ont été ajoutés : utilisation de deux ou plus de deux anti-inflammatoires non

stéroïdiens, utilisation de deux ou plus de deux psychotropes de la même classe thérapeutique, médicaments aux propriétés anticholinergiques autres que ceux cités par BEERS. Des critères de BEERS ont néanmoins été écartés : les benzodiazépines à doses élevées, la digoxine et la supplémentation en fer à forte dose car on ne disposait pas, dans l'étude des 3C comme dans la nôtre, de la posologie ainsi que la mépéridine qui n'est pas disponible en France (Annexe 2: Liste des médicaments inappropriés).

4.8 Saisie et analyse statistique des données

Traitement des données : Access 2003, Excel 2003 (Microsoft Corporation, USA)

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel Stata 8.2 (Stata Corporation, Texas, USA).

Il a été fait une analyse descriptive de la population de l'étude (âge, sexe, provenance : domicile ou institution), de la consommation médicamenteuse à l'inclusion dans l'étude. L'analyse comparative reposait sur le test de Student pour les variables quantitatives et sur le test du Chi-deux pour les variables qualitatives (seuil de significativité à 5%). Une analyse comparative en fonction de la période d'étude a été faite en utilisant une ANOVA pour comparer les moyennes des variables quantitatives et un Chi-deux de tendance pour comparer l'évolution des proportions des variables qualitatives.

La consommation médicamenteuse des sujets inclus dans l'étude a été réalisée en comparant les proportions par code ATC tronqué à chaque période de l'étude. Deux analyses ont été réalisées, une analyse large en utilisant les codes ATC tronquée au premier niveau, puis une analyse plus fine a été faite en utilisant le deuxième niveau du code ATC. Les données ont été comparées en utilisant un Chi-deux de tendance. Enfin les facteurs explicatifs de la polymédication des sujets ont été déterminés dans un premier temps par une régression logistique bivariée puis une analyse multivariée a été réalisée en incluant dans le modèle l'ensemble des variables ayant un $p < 0,25$ dans le modèle bivarié, puis une procédure pas à pas descendante a été utilisée pour ne garder dans le modèle final que les variables ayant un seuil de significativité inférieur à 0,05 dans l'explication de la polymédication.

La prévalence de la consommation de MPI a été définie comme le nombre d'individus prenant au moins un médicament inapproprié sur le nombre total d'individus de l'étude. La répartition du nombre d'individus a été déterminée pour chaque critère de la liste de

médicaments inappropriés, puis les consommateurs de médicaments inappropriés ont été décrits. Le Chi2 de tendance a permis de tester la linéarité de l'évolution de la consommation de médicaments potentiellement inappropriés au cours des 10 ans de l'étude. Une analyse par régression logistique bivariée a permis de déterminer la force de l'association entre la variable dépendante (être consommateur de médicaments inappropriés) et les variables indépendantes (sexe, âge, provenance, nombre de médicaments à l'admission, index de comorbidité). Une analyse multivariée a ensuite été effectuée. Dans un modèle de régression logistique ont été intégrées les variables avec un $p < 0,25$ en analyse bivariée et une procédure pas à pas descendante a été utilisée pour ne conserver dans le modèle final que les variables ayant une influence sur la consommation des MPI ($p < 0,05$).

4.8 Financement

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

5. Résultats

5.1 Population de l'étude

Au total, 855 patients de 90 ans et plus ont été inclus durant les trois périodes de l'étude selon la répartition suivante : 271 patients pendant la première période (P₁), 296 durant la deuxième (P₂) et enfin 288 pendant la troisième période (P₃).

5.1.1 Répartition par sexe, par âge et par période

En séparant cette population en trois groupes selon la date d'inclusion dans l'étude, on obtient les résultats présentés dans le tableau suivant :

Tableau 3 : Répartition du nombre, de l'âge et du sexe des patients en fonction de la période d'étude. Limoges, 1994-2004.

	Période 1	Période 2	Période 3	total
Nombre d'individus	271	296	288	855
Femmes (%)	198 (73,0)	238 (80,4)	210 (72,9)	646 (75,6)
Hommes (%)	73 (27,0)	58 (19,6)	78 (27,1)	209 (24,4)
Age moyen	92,8 ± 2,5	93,0 ± 2,8	92,8 ± 2,4	92,9 ± 2,6
<95 ans	234 (86,3)	240 (81,1)	247 (85,8)	721 (84,3)
≥95 ans	37 (13,7)	56 (18,6)	41 (14,2)	134 (15,7)
Femmes	93,0 ± 2,7	93,1 ± 2,9	93,0 ± 2,9	93,0 ± 2,7
Hommes	92,4 ± 2,2	92,7 ± 2,5	92,4 ± 2,3	92,5 ± 2,3

Les âges extrêmes étaient de 90 ans pour le minimum et 103 ans pour le maximum. Les femmes étaient significativement plus âgées que les hommes avec respectivement 93,0 ± 2,7 ans [92,8 – 93,2] et 92,5 ± 2,6 ans [92,2 – 92,8] (p<0,05). Il n'y avait pas de différence significative entre les âges moyens des patients sur les trois périodes. Le sex-ratio ne variait pas de façon significative entre les trois périodes. Toutes périodes confondues, il était de 0,32.

5.1.2 Provenance des patients

Tableau 4 : Provenance des patients selon la période d'étude, Limoges, 1999-2004.

	Période 1		Période 2		Période 3		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Domicile	149	60,1	179	67,9	194	71,3	522	66,7
Institution	99	39,9	85	32,1	78	28,7	262	33,4
71 données manquantes								

La proportion de sujets institutionnalisés diminuait significativement dans le temps ($p < 0,007$).

5.1.3 Evaluation de l'état de santé des patients avec l'index de Charlson modifié, selon la période d'étude.

Tableau 5 : Répartition par période des patients en fonction de leur index de comorbidité. Limoges, 1994-2004.

	P1 (n=271)	P2 (n=296)	P3 (n=288)
Index de comorbidité			
0	20 (7,4%)	20 (6,7%)	25 (8,7%)
1-2	82 (30,3%)	102 (34,5%)	123 (42,7%)
3-4	128 (47,2%)	131 (44,3%)	103 (35,8%)
≥5	41 (15,1%)	43 (14,5%)	37 (12,8%)
Score moyen [extrêmes]	3,0±1,6 [0-7]	2,9±1,5 [0-7]	2,6±1,6 [0-8]

La proportion de patients ayant un index de comorbidité nul augmentait au cours du temps mais de façon non significative (p de tendance=0,55), celle des patients ayant un score de Charlson supérieur ou égal à 5 diminuait, toujours de façon non significative (p de tendance=0,44). Le score de Charlson diminuait significativement au cours du temps ($p < 0,005$).

Tableau 6 : Répartition par période des différents facteurs de comorbidité ayant servi à définir le score de Charlson. Limoges, 1994-2004.

	P1 (n=271)	P2 (n=296)	P3 (n=288)
IDM et coronaropathie	63 (23,3%)	82 (27,7%)	49 (17,0%)
Atteinte cérébrovasculaire	33 (12,2%)	33 (11,2%)	27 (9,4%)
Insuffisance cardiaque	85 (31,4%)	108 (36,5%)	89 (31,0%)
Démence	72 (26,6%)	48 (16,2%)	218 (75,7%)
Maladie de système	5 (1,9%)	1 (0,3%)	6 (2,1%)
BPCO	82 (30,7%)	89 (30,1%)	33 (11,5%)
Diabète	18 (6,6%)	19 (6,4%)	28 (9,7%)
Cancer	52 (19,2%)	52 (17,6%)	46 (16,0%)
Insuffisance rénale	173 (63,8%)	187 (63,2%)	106 (36,8%)

Les moyennes des scores de Charlson vues dans le tableau 4 varient relativement peu au cours des trois périodes. Cependant, bien que les moyennes varient peu, les pathologies rencontrées étaient différentes selon la période d'étude. La démence et le diabète étaient les pathologies qui augmentaient le plus au cours du temps alors que les IDM, les coronaropathies et les atteintes cérébrovasculaires semblaient diminuer au cours des trois périodes d'étude.

5.1.4 Consommation globale médicamenteuse des patients à l'admission dans le service de médecine aiguë gériatrique.

Tableau 7 : Consommation médicamenteuse des patients à l'admission en fonction des caractéristiques des patients pour chaque période. Limoges, 1994-2004.

	Période 1	p	Période 2	p	Période 3	p
Total ^a	5,8±2,9		6,2±2,9		6,8±3,2	
Sexe						
Hommes	5,8±2,8	ns	6,3±2,9	ns	6,5±3,9	<0,0001
Femmes	5,9±3,3		6,0±2,8		7,8±3,4	
Classe d'âge						
<95 ans	5,9±2,9	<0,05	6,3±2,9	ns	6,9±3,2	ns
≥95 ans	5,2±2,7		5,9±2,7		6,5±2,9	
Provenance*						
Domicile	5,4±3,1	<0,0001	5,9±2,8	<0,0001	6,5±3,2	<0,0001
Institution	6,6±2,7		6,8±2,8		7,7±3,2	

^ap<0,005

*⁷¹ données manquantes

30 patients (3,51%) ne consommaient aucun médicament et un patient consommait jusqu'à 19 médicaments sur l'ensemble des 3 périodes de l'étude. La consommation médicamenteuse globale augmentait significativement au cours du temps (p<0,0005).

D'autre part, en considérant l'ensemble des patients, les sujets âgés de 95 ans et plus consommaient significativement moins de médicaments que leurs homologues de moins de 95 ans avec 5,9±2,8 médicaments consommés en moyenne pour les premiers, contre 6,4±3,1 pour les seconds (p=0,002).

Tableau 8 : Répartition des patients en fonction du nombre total de médicaments pris par période d'étude. Limoges, 1994-2004.

Nombre de médicaments	Période 1 N	Période 2 n	Période 3 n	Total n
0-4	89 (32,8)	89 (30,0)	66 (22,9)	244 (28,5)
5-7	105 (38,8)	108 (36,5)	114 (39,6)	327 (38,3)
≥8	77 (28,4)	99 (33,5)	108 (37,5)	284 (33,2)

La proportion de polymédiqués (au moins 5 médicaments) augmentait significativement au cours du temps ($p < 0,005$).

5.2 Tendance de consommation des 90 ans et plus

5.2.1 Evaluation de la tendance de consommation par premier niveau ATC

Tableau 9 : Pourcentage d'utilisateurs pour chaque premier niveau ATC à l'admission en gériatrie. Limoges, 1994-2004.

Classification ATC premier niveau	n	%
A. Voies digestives et métabolisme	454	53,1
B. Sang et organes hématopoïétiques	296	34,6
C. Système cardio-vasculaire	737	86,2
D. Médicaments dermatologiques	18	2,1
G. Système génito-urinaire et hormones sexuelles	91	10,6
H. Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues	67	7,8
J. Anti-infectieux généraux à usage systémique	109	12,7
L. Antinéoplasiques et immunomodulateurs	36	4,2
M. Muscle et squelette	89	10,4
N. Système nerveux	656	76,7
R. Système respiratoire	112	13,1
S. Organes sensoriels	81	9,5
V. Médicaments divers	6	0,7

Les médicaments consommés par plus de 50% des patients étaient ceux agissant sur le système cardio-vasculaire (86,2%), le système nerveux (76,7%) et sur les voies digestives et le métabolisme (53,1%). Les moins consommés étaient les médicaments dermatologiques (2,1%) et les antinéoplasiques et immunomodulateurs (4,2%).

Tableau 10 : Pourcentage d'utilisateurs pour chaque premier niveau ATC par période d'admission en gériatrie. Limoges, 1994-2004.

Premier niveau ATC	Période 1		Période 2		Période 3		p de tendance
	n	%	n	%	n	%	
A. Voies digestives et métabolisme	124	45,8	165	55,7	165	57,3	<0,007
B. Sang et organes hématopoïétiques	72	26,6	74	25,0	150	52,1	<0,0001
C. Système cardio-vasculaire	229	84,5	261	88,2	247	85,8	ns
D. Médicaments dermatologiques	2	0,7	7	2,4	9	3,1	<0,05
G. Système génito-urinaire et hormones sexuelles	29	10,7	31	10,5	31	10,8	ns
H. Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues	11	4,1	25	8,4	31	10,8	<0,005
J. Anti-infectieux généraux à usage systémique	39	14,4	30	10,1	40	14,9	ns
L. Antinéoplasiques et immunomodulateurs	14	5,2	9	3,0	13	4,5	ns
M. Muscle et squelette	17	6,3	32	10,8	40	13,9	<0,005
N. Système nerveux	202	74,5	225	76,0	229	79,5	ns
R. Système respiratoire	32	11,8	32	10,8	48	16,7	ns
S. organes sensoriels	17	6,3	34	11,5	30	10,4	ns
V. médicaments divers	3	1,1	1	0,3	2	0,7	ns

Aucune classe anatomique ne voyait sa consommation régresser au cours des trois périodes. Exception faite des antinéoplasiques et immunomodulateurs et des médicaments divers, la consommation médicamenteuse augmentait dans toutes les classes. Cependant, seules 5 classes augmentaient significativement au cours du temps. Les médicaments du sang et des organes hématopoïétiques (B) étaient ceux qui connaissaient la plus forte hausse de consommation (+25,5 points), suivis par ceux des voies digestives et métaboliques (A) (+11,5 points), les médicaments agissant sur les muscles et le squelette (N) (+7,6 points), les hormones systémiques (H) (+6,7 points) et enfin les médicaments dermatologiques (D) (+2,4 points). Les médicaments divers comprennent entre autre les antihistaminiques, les suppléments en fer, en potassium.

5.2.2 Evaluation de la tendance de consommation par ATC tronqué au deuxième niveau

5.2.2.1 voies digestives et métabolisme

Tableau 11: Tendance de consommation des médicaments des voies digestives et métaboliques. Limoges, 1994-2004.

ATC deuxième niveau	Période 1		Période 2		Période 3		p de tendance
	n	%	n	%	n	%	
A01. Préparations stomatologiques	3	1,1	1	0,3	4	1,4	ns
A02. Médicaments pour les troubles de l'acidité	37	13,7	57	19,3	101	35,1	<0,0001
A03. Médicaments pour les désordres fonctionnels intestinaux	34	12,5	39	13,2	33	11,5	ns
A04. Antiémétiques et antinauséux	7	2,6	2	0,7	3	1,0	ns
A05. Thérapeutique hépatique et biliaire	2	0,7	4	1,4	9	3,1	0,03
A06. Laxatifs	34	12,5	48	16,2	43	14,9	ns
A07. Antidiarrhéiques, anti-inflammatoires et anti-infectieux intestinaux	8	2,9	14	4,7	7	2,4	ns
A09. Médicaments de la digestion, enzymes incluses	1	0,4	0	0	5	1,7	
A10. Médicaments du diabète	10	3,7	12	4,1	20	6,9	Ns

ATC deuxième niveau	Période 1		Période 2		Période 3		p de tendance
	n	%	n	%	n	%	
A11. Vitamines	26	9,6	10	3,4	7	2,4	0,0001
A12. Suppléments minéraux	38	14,0	57	19,3	51	17,7	ns
A13. Toniques	0	0,0	2	0,7	0	0,0	
A14. Anabolisants à usage systémique	2	0,7	0	0	0	0	
A15. Stimulants de l'appétit	2	0,7	1	0,3	0	0	
A16. Autres	5	1,8	3	1,0	0	0	

Concernant les médicaments des voies métaboliques et digestives, seule la consommation de vitamines, diminuait au cours du temps, alors que celles des médicaments pour les troubles de l'acidité ainsi que ceux de la thérapeutique hépatique et biliaire augmentaient.

5.2.2.2 Sang et organes hématopoïétiques

Tableau 12 : Tendance de consommation des médicaments du sang et organes hématopoïétiques. Limoges, 1994-2004.

ATC deuxième niveau	Période 1		Période 2		Période 3		p de tendance
	n	%	n	%	n	%	
B01. Antithrombotiques	51	18,8	51	17,2	138	47,9	<0,0001
B02. Antihémorragiques	0	0	1	0,3	1	0,3	
B05. Substituts du sang et solutions de perfusion	0	0	1	0,3	0	0	

5.2.2.3 Système cardio-vasculaire

Tableau 13 : Tendence de consommation des médicaments du système cardio-vasculaire. Limoges, 1994-2004.

ATC deuxième niveau	Période 1		Période 2		Période 3		p de tendance
	n	%	n	%	n	%	
C01. Médicaments en cardiologie	141	52,0	179	60,5	164	56,9	ns
C02. Antihypertenseurs	13	4,8	11	3,7	8	2,8	ns
C03. Diurétiques	107	39,5	137	46,3	119	41,3	ns
C04. Vasodilatateurs périphériques	110	40,6	82	27,7	44	15,3	<0,0001
C05. Vasculoprotecteurs	14	5,2	25	8,4	22	7,6	ns
C07. Bétabloquants	6	2,2	18	6,1	34	11,8	<0,0001
C08. Inhibiteurs calciques	49	18,1	56	18,9	44	15,3	ns
C09. Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine	33	12,2	52	17,6	90	31,3	<0,0001
C10. Hypolipidémiants	5	1,8	8	2,7	18	6,3	0,005

La classe médicaments en cardiologie C01 comprenait les digitaliques (DIGOXINE®), les antiarythmiques de classe 1 et 3 (amiodarone dans CORDARONE®). Le groupe C02 comprenait entre autres la moxonidine dans HYPERIUM®. Le groupe C04 comprenait notamment les vasodilatateurs cérébraux comme le buflomédil dans FONZYLANE®, le C05 des spécialités comme la TITANOREÏNE®. Sur la période 1994-2004, les 90 ans et plus inclus dans l'étude consommaient de moins en moins de vasodilatateurs périphériques (-25,3 points), alors que parallèlement les consommations de

bétabloquants (+9,6 points), de médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine (+19,1 points) et d'hypolipémiants (+4,5 points) augmentaient.

5.2.2.4 Médicaments dermatologiques

La consommation des antifongiques à usage topique (D02) nulle pendant les deux premières périodes d'étude et très faible dans la troisième avec seulement 2 utilisateurs (0,6%). Les autres classes de médicaments dermatologiques consommées par les patients de l'étude étaient les émoullients et protecteurs (D02), les médicaments contre le psoriasis (D05), les antibiotiques et chimiothérapie à usage dermatologique (D06), les corticoïdes en préparations dermatologiques (D07) et les antiseptiques et désinfectants (D08). Les consommations de ces différentes classes ne variaient pas de façon significative au cours du temps et représentaient chacune moins de 1% de consommateurs à chaque période.

5.2.2.5 Système génito-urinaire et hormones sexuelles

Tous les deuxièmes niveaux ATC étaient représentés pour les médicaments du système génito-urinaire et les hormones sexuelles. Les médicaments considérés ici étaient les anti-infectieux et antiseptiques à usage gynécologique (G01), les autres médicaments gynécologiques (G02), les hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale (G03), les médicaments urologiques (G04). Aucun ne laissait apparaître de variation significative de consommation au cours du temps.

5.2.2.6 Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues

Tableau 14 : Tendance de consommation des médicaments des hormones systémiques, hormones sexuelles exclues. Limoges, 1994-2004.

ATC deuxième niveau	Période 1		Période 2		Période 3		p de tendance
	n	%	n	%	n	%	
H02. Corticoïdes à usage systémique	5	1,8	7	2,4	15	5,2	0,02
H03. Médicaments de la thyroïde	2	0,7	17	5,7	15	5,2	0,008
H05. Médicaments de l'équilibre calcique	4	1,5	1	0,3	1	0,7	ns

5.2.2.7 Anti-infectieux généraux à usage systémique

La consommation d'antibactériens à usage systémique (J01) ne variait pas de façon significative au cours du temps, elle restait stable autour de 10% des sujets consommateurs. Les antimycosiques à usage systémique (J02), les antimycobactériens (J04), les antiviraux à usage systémique étaient très peu représentés puisqu'ils étaient consommés par 1,9% des patients pour les premiers et moins de 1% des patients pour les suivants.

5.2.2.8 Antinéoplasiques et immunomodulateurs

Seules deux classes étaient consommées par les patients de l'étude : les antinéoplasiques (L01), les médicaments des thérapeutiques endocrines (L02), comme par exemple le nilutamide dans la spécialité ANANDRON®, la triptoréline dans DECAPEPTYL® ou encore le flutamide dans EULEXINE®. Leur consommation ne connaissait pas de variation significative sur les trois périodes de l'étude. La consommation

des antinéoplasiques concernait 1,2% des patients et celle des médicaments de la thérapeutique endocrine 2,9%.

5.2.2.9 Muscle et squelette

Tableau 15 : Tendence de consommation des médicaments des muscles et du squelette. Limoges, 1994-2004.

ATC deuxième niveau	Période 1		Période 2		Période 3		p de tendance
	n	%	n	%	n	%	
M01. Anti-inflammatoires antirhumatismaux	10	3,7	10	3,4	21	7,3	0,04
M02. Topiques pour douleurs articulaires et musculaires	1	0,4	3	1,0	2	0,7	ns
M03. Myorelaxants	0	0,0	1	3,4	2	0,7	ns
M04. Antigoutteux	6	2,2	17	5,7	15	5,2	ns
M05. Médicaments pour le traitement des désordres osseux	0	0,0	1	0,3	5	1,7	ns

Seule les consommations d'anti-inflammatoires et d'antirhumatismaux augmentaient significativement entre les trois périodes passant de 3,7% de consommateurs à la première période à 7,3% à la 3^{ème} (p=0,04). Pour les quatre autres classes, la consommation ne laissait pas apparaître de variation significative au cours du temps.

5.2.2.10 Système nerveux

Tableau 16 : Tendence de consommation des médicaments du système nerveux. Limoges, 1994-2004.

ATC deuxième niveau	Période 1		Période 2		Période 3		p de tendance
	n	%	n	%	n	%	
N01. Anesthésiques	0	0	0	0	3	1,0	ns
N02. Analgésiques	74	27,3	95	32,1	91	31,6	ns
N03. Antiépileptiques	5	1,8	11	3,7	11	3,8	ns
N04. Antiparkinsoniens	33	12,2	27	9,1	27	9,4	ns
N05. Psycholeptiques	142	52,4	151	51,0	152	52,8	ns
N06. Psychoanaleptiques	85	31,4	98	33,1	132	45,8	0,0004
N07. Autres médicaments du système nerveux	8	2,9	11	3,7	13	4,5	ns

L'ensemble des psychoanaleptiques regroupait des médicaments comme les sels de lithium (THERALITE® par exemple), la cyamémazine dans TERCIAN® ou encore le tiapride dans TIAPRIDAL®. Les psychoanaleptiques quant à eux étaient l'imipramine dans TOFRANIL® ou encore la viloxazine dans VIVALAN®. Dans les autres médicaments du système nerveux (N07), on retrouvait par exemple la cinnarizine dans SUREPTIL®, la bétahistine dans LECTIL® ou le méthylsulfate de néostigmine dans PROSTIGMINE®.

Seule la consommation de psychoanaleptiques augmentait de façon significative au cours du temps. La consommation de psycholeptiques restait stable mais concernait à chaque période plus de la moitié des patients.

Concernant plus spécifiquement les médicaments utilisés dans le traitement de la maladie d'Alzheimer, aucun n'étaient consommés au cours des deux premières périodes de l'étude alors que 26 patients (soit 9%) en consommaient au cours de la troisième période (IC95% : [5,7 – 12,4]).

5.2.2.11 Système respiratoire

Tableau 17 : Tendence de consommation des médicaments du système respiratoire. Limoges, 1994-2004.

ATC deuxième niveau	Période 1		Période 2		Période 3		p de tendance
	n	%	n	%	n	%	
R01. Préparations nasales	0	0	4	1,3	8	2,8	
R03. Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes	15	5,5	13	4,4	23	8,0	ns
R05. Médicaments du rhume et de la toux	17	6,3	11	3,7	18	6,2	ns
R06. Antihistaminiques à usage systémique	6	2,2	7	2,4	11	3,8	ns
R07. Autres médicaments de l'appareil respiratoire	1	0,3	0	0	1	0,3	

La classe dont la consommation augmentait le plus au cours du temps était celle des médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes, mais cette augmentation n'était pas statistiquement significative

5.2.2.11 Organes sensoriels

Seuls les médicaments ophtalmologiques (S01) étaient consommés dans l'étude. Leur consommation a augmenté au cours du temps passant de 6,3% sur la première période à 11,5% à la deuxième puis 10,4% à la troisième période. Cette augmentation n'était toutefois pas significative.

5.2.2.12 Divers

La consommation de médicaments dits « divers » ne variait pas de façon significative au cours du temps et concernait moins de 1% des patients de l'étude. La classe des médicaments dits « divers » contenait notamment les spécialités KAYEXALATE® (polystyrène sulfonate de sodium), ELVORINE® (lévofolinate de calcium), CARDIOCALM® (extraits d'aubépine).

5.3 Facteurs explicatifs de la polymédication

5.3.1 Facteurs sociaux et démographiques

Tableau 18 : Facteurs sociaux démographiques influençant la polymédication. Limoges 1994-2004.

	Odds ratio brut	95% IC	p
Age			
≤95 ans	1	-	-
>95 ans	0,82	[0,55 – 1,22]	0,3
Sexe			
Hommes	1	-	-
Femmes	1,02	[0,72 – 1,44]	0,9
Habitat			
Domicile	1	-	-
Institution	1,87	[1,31 – 2,66]	0,001

Le fait de vivre en institution était le seul facteur de risque statistiquement significatif d'être polymédiqué. Ni l'âge, ni le sexe n'avaient d'influence sur la consommation.

5.3.2 Facteurs médicaux et temporels

Tableau 19 : Facteurs médicaux et temporels influençant la polymédication. Limoges, 1994-2004.

	Odds ratio brut	95% IC	p
Index de comorbidité			
0	1	-	-
1-2	1,63	[0,94 – 2,83]	0,08
3-4	1,78	[1,10 – 3,07]	0,04
≥5	3,38	[1,71 – 6,68]	<0,0001
Période			
P1	1	-	-
P2	1,14	[0,79 – 1,62]	0,5
P3	1,64	[1,13 – 2,39]	0,01

Les patients avec des antécédents médicaux plus lourds présentaient un risque supérieur d'être polymédiqués. Les Odds-Ratio obtenus en fonction des différentes périodes montrent que la polymédication a augmenté au cours du temps.

5.3.3 Analyse multivariée

Tableau 20 : Facteurs indépendants influençant la polymédication. Limoges 1994-2004.

	Odds ratio brut	95% IC	p
Index de comorbidité			
0	1	-	-
1-2	1,68	[0,93 – 3,01]	0,83
3-4	1,95	[1,09 – 3,48]	0,024
≥5	3,80	[1,83 – 7,90]	<0,001
Période			
P1	1	-	-
P2	1,22	[0,83 – 1,79]	0,3
P3	1,87	[1,25 – 2,79]	0,002
Habitat			
Domicile	1	-	-
Institution	1,93	[1,34 – 2,76]	<0,001

Après ajustement sur les variables avec un $p < 0,25$, le score de comorbidité et le fait de vivre en institution étaient les deux paramètres influant la polymédication. Le modèle confirme l'augmentation de polymédication au cours du temps.

5.4 Consommation de médicaments potentiellement inappropriés

5.4.1 Toutes périodes confondues

58,1% (IC95% : 54,8-61,4) des patients prenaient au moins un médicament inapproprié.

Tableau 21 : Pourcentage d'utilisateurs pour chaque critère à l'admission en gériatrie. Limoges 1994-2004.

	n	%
Tous critères	497	58,1
Critère 1. Propoxyphène : Dextropropoxyphène seul ou associé	61	7,1
Critère 2. Indométacine	0	0,0
Critère 3. Phénylbutazone	0	0,0
Critère 4. Pentazocine	0	0,0
Critère 5. Antiémétiques donnant des effets extrapyramidaux	20	2,3
Critère 6. Relaxants musculaires et spasmodiques	1	0,1
Critère 7. Benzodiazépines à $\frac{1}{2}$ vie ≥ 20 h	145	17,0
Critère 8 et 9. Antidépresseurs aux propriétés anticholinergiques	36	4,2
Critère 10. Méprobamate et autres carbamates	19	2,2
Critère 13. Disopyramide	7	0,8
Critère 15. Dipyridamole	35	4,1
Critère 16. Méthyl dopa	1	0,1
Critère 17. Réserpine	0	0,0
Critère 18. Chlorpropamide	0	0,0
Critère 19. Antispasmodiques gastro-intestinaux avec effets anticholinergiques	1	0,1
Critère 20. Antihistaminiques H1 anticholinergiques	26	3,0
Critère 21. Diphenhydramine	4	0,5
Critère 22. Hydergine et vasodilatateurs cérébraux	297	34,7
Critère 24. Barbituriques	11	1,3
Critère 26. Ticlopidine	6	0,7
Critère 27. Autres anticholinergiques	37	4,3
Critère 28. Prescription de 2 ou plus de 2 AINS	1	0,1
Critère 29. Prescription de 2 ou plus de 2 psychotropes de la même classe	52	6,1
Ensemble des médicaments inappropriés ayant des propriétés anticholinergiques (critères 8 et 9, 19, 20, 27)	94	11,0

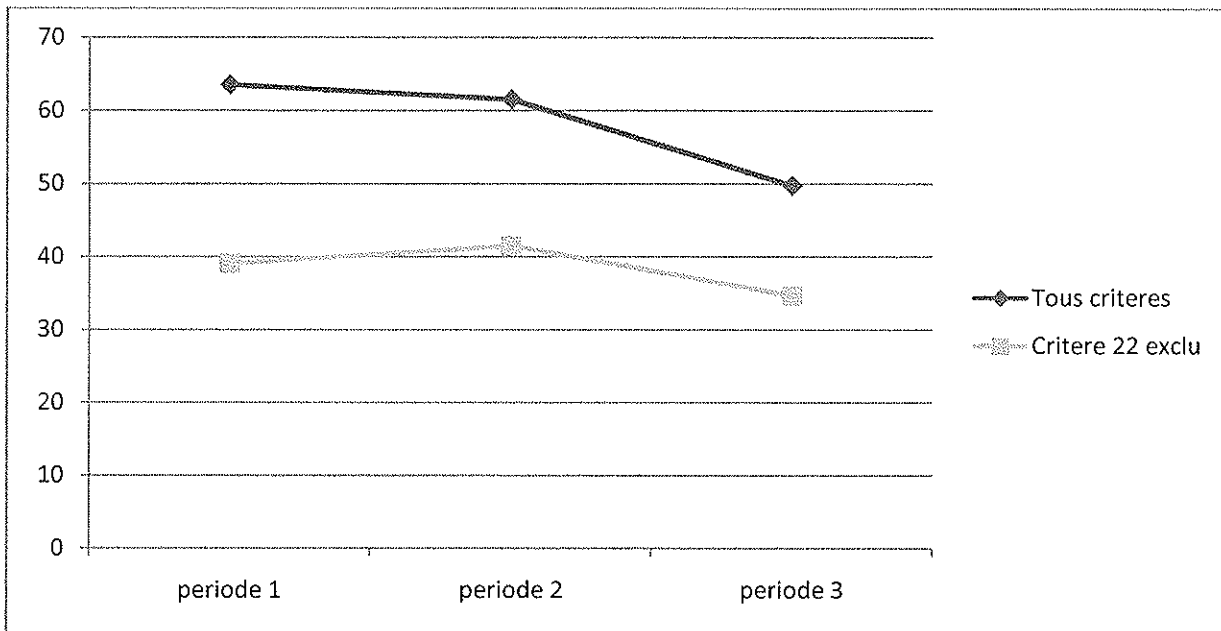
Les critères de médicaments inappropriés les plus fréquemment retrouvés étaient : les vasodilatateurs cérébraux (34,7%), les benzodiazépines à demi-vie supérieure à 20 heures (17,0%), les anticholinergiques (11%), les propoxyphènes (7,1%) suivis de l'association de psychotropes de la même classe thérapeutique (6,1%). Les médicaments ayant des propriétés anticholinergiques représentaient 11% des MPI consommés.

5.4.2. Tendance selon les 3 périodes de l'étude

Tableau 22 : Répartition des critères à l'admission selon la période de l'étude. Limoges, 1994-2004.

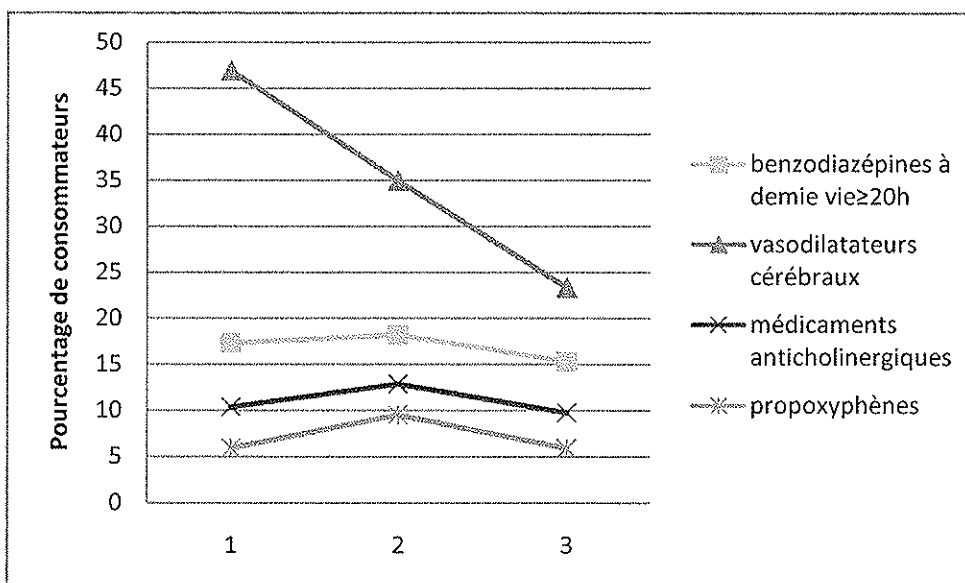
	P1 (1994-1996)		P2 (1997-1999)		P3 (2002-2004)	
	n	%	n	%	n	%
Tous critères.	172	63,5	182	61,5	143	49,7
Avec critère 22 exclu.	106	39,1%	123	41,5%	100	34,7%
Critère 1.	16	5,9	28	9,5	17	5,9
Critère 2.	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Critère 3.	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Critère 4.	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Critère 5.	10	3,7	3	1,0	0	0,0
Critère 6.	0	0,0	1	0,3	0	0,0
Critère 7.	47	17,3	54	18,2	44	15,3
Critère 8 et 9.	12	4,4	12	4,1	12	4,2
Critère 10.	10	3,7	6	2,1	3	1,0
Critère 13.	3	1,1	3	1,0	1	0,4
Critère 15.	16	5,9	9	3,0	10	3,5
Critère 16.	0	0,0	1	0,3	0	0,0
Critère 17.	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Critère 18.	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Critère 19.	0	0,0	1	0,3	0	0,0
Critère 20.	7	2,6	9	3,0	10	3,5
Critère 21.	0	0,0	3	1,0	1	0,3
Critère 22.	127	46,9	103	34,9	67	23,3
Critère 24.	9	3,3	2	0,7	0	0,0
Critère 26.	2	0,7	3	1,0	1	0,4
Critère 27.	13	4,8	17	5,7	7	2,4
Critère 28.	0	0,0	0	0,0	1	0,4
Critère 29.	20	7,4	16	5,4	16	5,6
Ensemble des MPI anticholinergiques.	28	10,3	38	12,8	28	9,7

Figure 3 : Représentation graphique de l'évolution du pourcentage de consommateurs d'au moins un MPI au cours du temps. Limoges, 1994-2004.



Globalement, la consommation de MPI diminuait avec le temps (p de tendance <0,0001). En retirant le critère 22 de cette analyse, la tendance de consommation de MPI ne laissait pas apparaître de variation significative au cours du temps (p de tendance=0,3).

Figure 4 : Représentation graphique de la tendance de consommation des critères les plus fréquemment rencontrés.



La consommation de vasodilatateurs cérébraux était celle qui connaissait la plus forte diminution passant de 46,9% à 23,3% d'utilisateurs en 10 ans. Les consommations de propoxyphène et d'antidépresseurs aux propriétés anticholinergiques restaient stables dans le temps. Pour les benzodiazépines à demi-vie supérieure à 20h l'évolution n'est pas nette, une légère diminution semblait être observée à partir de la troisième période.

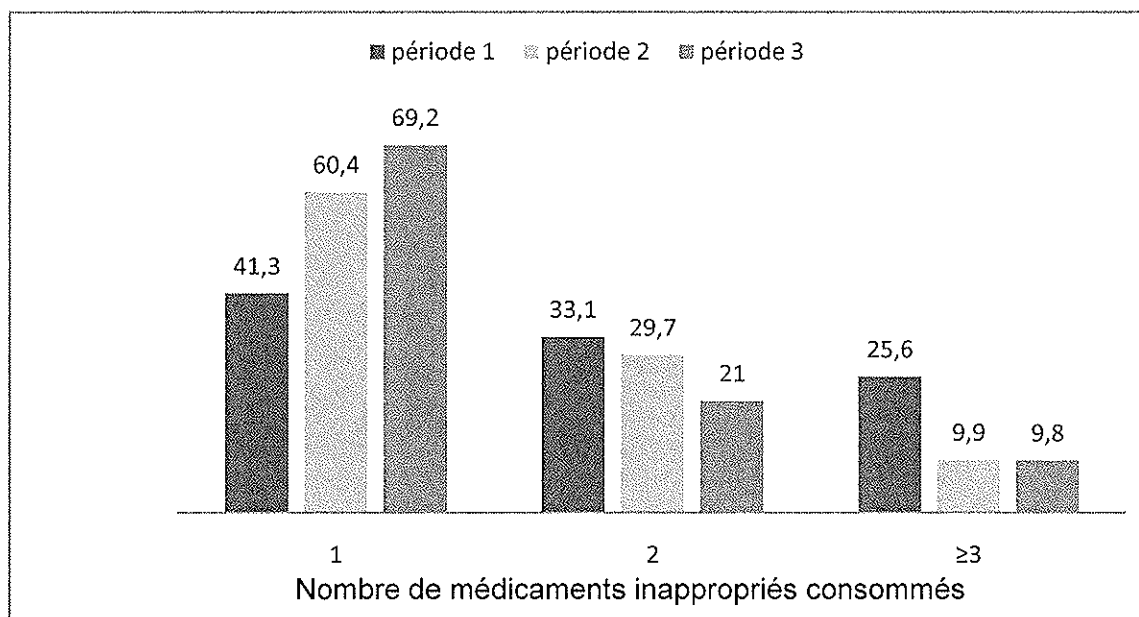
5.4.3 Description des consommateurs d'au moins un médicament inapproprié selon la période d'étude.

Tableau 23 : Description des caractéristiques des patients consommant au moins un MPI à l'admission en gériatrie, Limoges, 1994-2004.

	P1 (n=271)	P2 (n=296)	P3 (n=288)
Tous critères.	172 (63,5%)	182 (61,5%)	143 (49,7%)
Sexe			
Femmes	125 (72,7%)	145 (79,6%)	99 (69,2%)
Hommes	47 (27,3%)	37 (20,4%)	44 (30,8%)
Age			
≤95 ans	147 (85,5%)	146 (80,2%)	127 (89,0%)
>95 ans	25 (14,5%)	36 (19,8%)	16 (11,0%)
Provenance*			
Domicile	99 (60,7%)	114 (67,9%)	97 (72,0%)
Institution	64 (39,3%)	54 (32,1%)	38 (28,0%)

*31 Données manquantes (9 pour la première période, 14 pour la seconde, 8 pour la troisième)

Figure 5: Répartition du pourcentage de sujets en fonction du nombre de MPI à l'admission en gériatrie, Limoges, 1994-2004.



La proportion de sujets consommant plus d'un MPI diminuait dans le temps ($p < 0,0001$).

5.5 Facteurs associés à une consommation de médicaments inappropriés

5.5.1 Facteurs sociaux démographiques

Tableau 24 : Facteurs sociaux démographiques influençant la consommation de MPI. Limoges, 1994-2004.

	Odds ratio brut	95% IC	p
Age			
≤95 ans	1		-
>95 ans	0,97	[0,67 – 1,4]	0,86
Sexe			
Hommes	1		-
Femmes	1,19	[0,86 – 1,63]	0,29
Habitat			
Domicile	1		-
Institution	1,01	[0,74 – 1,36]	0,97

L'âge supérieur à 95 ans, le sexe et la provenance des patients n'avaient pas d'influence sur le fait d'être ou non un consommateur de médicaments potentiellement inappropriés.

5.5.2 Facteurs médicaux et temporels

Tableau 25 : Facteurs médicaux et temporels influençant la consommation de MPI. Limoges, 1994–2004.

	Odds ratio	IC 95%	p
Consommation médicamenteuse			
0-4	1		
5-7	3,0	[2,11 - 4,2]	<0,0001
≥8	4,5	[3,13 - 6,53]	<0,0001
Index de comorbidité			
0	1		
1-2	1,9	[1,15 - 3,13]	0,01
3-4	1,95	[1,20 - 3,18]	0,007
≥5	2,28	[1,32 - 3,94]	0,003
Période			
P1	1		-
P2	0,92	[0,65 - 1,29]	0,63
P3	0,57	[0,40 - 0,80]	0,001

La consommation de médicaments (quel que soit leur statut : inappropriés ou non) ainsi que l'augmentation des comorbidités étaient des facteurs favorisant la consommation de MPI.

5.5.3 Analyse multivariée

Tableau 26 : Facteurs indépendants influençant la consommation de MPI. Limoges, 1994-2004.

		OR ajusté	IC 95%	p
Consommation médicamenteuse	0-4	1	–	
	5-7	3,2	[2,29 – 4,62]	<0,0001
	≥8	5,13	[3,51 – 7,50]	<0,0001
Période	P1	1	–	
	P2	0,86	[0,60 – 1,23]	0,4
	P3	0,45	[0,31 – 0,65]	<0,0001

ajustement réalisé sur : consommation médicamenteuse, index de comorbidité, période

Après ajustement sur les variables avec un $p < 0,25$, le nombre de médicament consommé était le seul facteur augmentant le risque d'avoir au moins un MPI. Le modèle confirmait la tendance à la diminution de la consommation d'au moins un MPI sur les 10 ans de l'étude.

6. Discussion

6.1 Principaux résultats

Entre 1994 et 2004, les sujets très âgés inclus dans l'étude différaient essentiellement sur leur provenance et l'estimation de leur état de santé. La proportion de sujets institutionnalisés diminuait significativement au cours du temps ainsi que l'estimation de l'index de comorbidité dont le score diminuait légèrement de façon significative au cours des trois périodes d'études avec une augmentation du nombre de déments diagnostiqués.

La consommation médicamenteuse globale des patients augmentait de façon significative entre le début et la fin de l'étude passant de $5,8 \pm 2,9$ médicaments à P1 à $6,8 \pm 3,2$ dans P3 ($p < 0,04$) et les sujets institutionnalisés prenaient significativement plus de médicaments que ceux provenant de leur domicile ($p < 0,0001$). La proportion de sujets polymédiqués (au moins 5 médicaments) augmentait dans le temps.

Les classes anatomiques les plus consommées par l'ensemble des patients étaient les médicaments du système cardio-vasculaires et les médicaments du système nerveux avec respectivement 86,2% et 76,7%. Aucune classe anatomique ne voyait sa consommation diminué au cours du temps, elle augmentait même de façon significative pour les médicaments des voies digestives et du métabolisme, les médicaments du sang et des organes hématopoïétiques, les médicaments dermatologiques, les hormones systémiques, hormones sexuelles exclues et enfin les médicaments des muscles et du squelette.

Au niveau thérapeutique, les principales modifications de consommation concernaient les médicaments pour les troubles de l'acidité, ainsi que les médicaments des thérapeutiques hépatiques et biliaires dont la consommation augmentait au cours des trois périodes dans le groupe de la voie digestive et du métabolisme. Au sein du groupe des médicaments sang et des organes hématopoïétiques, la consommation d'antithrombotiques a augmenté fortement passant de 18,8% de consommateurs à P1 à 47,9% à P3. Dans le domaine cardiovasculaire, la consommation de vasodilatateurs périphériques a chuté au cours du temps de l'étude alors que la tendance était inverse pour la consommation de bêtabloquants, de médicaments du système rénine angiotensine et d'hypolipémiants. Les consommations de corticoïdes à usage systémique ainsi que de psychoanaleptiques augmentaient également.

La polymédication était importante puisqu'elle concernait globalement 71,5% des patients et cette proportion augmentait de façon significative au cours des trois périodes. Seuls un index de comorbidité élevé (>2) ainsi que le fait de provenir d'institution étaient des facteurs de risque d'être polymédiqués.

Parmi l'ensemble des patients de l'étude, la proportion de consommateurs de MPI était de 58,1%. Cette proportion diminuait de façon significative pendant l'étude avec, tous critères confondus, 63,5% de consommateurs pour P1, 61,5 pour P2 et 49,7% pour P3 (p de tendance < 0,0001). Les principales classes de médicaments inappropriés prescrites étaient les vasodilatateurs cérébraux, les benzodiazépines à demi-vie supérieure à 20h, les anticholinergiques, les propoxyphènes suivis de l'association de psychotropes de la même classe thérapeutique. La consommation de vasodilatateurs était celle qui connaissait la plus forte diminution. En excluant les vasodilatateurs cérébraux de l'analyse, la proportion de consommateurs de MPI restait stable dans le temps. Parmi l'ensemble de la population de notre étude, la proportion de sujets ne consommant qu'un seul MPI augmentait dans le temps.

Après ajustement, le nombre de médicaments consommés était le seul facteur augmentant le risque d'avoir au moins un MPI. Le modèle de régression logistique confirmait la tendance à la diminution de la consommation d'au moins un MPI sur les 10 ans de l'étude.

6.2 Validité interne

6.2.1 Caractéristiques des patients à l'inclusion

Le seul critère d'inclusion dans l'étude était le fait d'être âgé d'au moins 90 ans et d'être hospitalisé dans le service de médecine aiguë gériatrique du CHU de Limoges. L'inclusion de sujets hospitalisés a généré un biais de sélection en incluant des sujets dont l'état de santé motivait une hospitalisation. Celle-ci pouvait être due à la décompensation d'une pathologie chronique ou à l'apparition d'une pathologie aiguë intercurrente pouvant déséquilibrer l'état fragile de ce type de patients. Les sujets inclus étaient donc plus gravement atteints que la population générale des sujets de 90 ans et plus. Le seul critère de non inclusion était un malade décédé dans les heures suivant son admission. Ceci a exclu les patients les plus gravement atteints. Cependant, le recrutement hospitalier présente l'avantage

d'inclure des sujets vivants à leur domicile et des sujets institutionnalisés qui sont généralement des populations étudiées séparément.

6.2.2 Consommation médicamenteuse à l'admission

La consommation médicamenteuse utilisée pour cette étude a été celle relevée à l'admission dans le service. Celle-ci a été mesurée avant toute intervention d'un clinicien sur le traitement du patient à son arrivée dans le service afin d'établir la liste des médicaments consommés à son domicile. Le recueil d'information tendait à être aussi complet que possible. Les malades étaient interrogés sur leur traitement consommé chez eux et pour minimiser un éventuel biais de mémorisation, la famille du malade voire le médecin traitant étaient également interrogés. Ceci était fait par un pharmacovigilant et non pas par un personnel non médical. Bien que nous ne disposions dans cette étude d'aucune donnée sur l'observance la procédure utilisée pour le recueil a permis d'évaluer au mieux la prise effective des médicaments. Ainsi, nous avons le reflet du traitement à domicile ou en institution.

6.2.3 Evaluation de l'état de santé des patients

L'état de santé des patients a été évalué en utilisant l'index de Charlson modifié (KLARIN et *al.* 2005). Nous avons utilisé cet index en raison de données nécessaires à l'index de Charlson non disponibles dans notre étude. L'index de Charlson consiste à attribuer un score pour chaque patient afin de déterminer leur statut de morbi-mortalité (SUNDARAJAN et *al.* 2004). Ici encore, le recrutement hospitalier a conduit à sélectionner des sujets en moins bonne santé que la population générale. Globalement sur les trois périodes de l'étude le score moyen de Charlson a diminué significativement au cours du temps passant de $3,0 \pm 1,6$ pour P1 à $2,6 \pm 1,6$ pour P3. Plusieurs hypothèses peuvent être soulevées pour expliquer cette diminution. En premier lieu, il est possible que le recrutement des patients dans le service ait été modifié au cours du temps et que les sujets très âgés aient été admis dans le service à des stades de maladie plus précoces. Une autre hypothèse probable est que les gériatres n'étaient pas les mêmes sur les 10 ans de l'étude ce qui a pu entraîner des recueils de diagnostic à l'admission différents modifiant ainsi l'estimation de l'index de Charlson. Les variations temporelles de ce score moyen pourraient également être dues à

l'enquêteur. En effet, il est possible qu'un biais de classement soit apparu. Toutefois durant P1 et P2 les mêmes enquêteurs avaient relevé les informations et la baisse du score moyen était déjà amorcée. Enfin, il est possible d'évoquer une amélioration de l'état de santé des sujets âgés dans le temps.

Cependant en considérant les résultats du tableau 6, la variation de fréquence des items entrant en compte pour le calcul de l'index n'est pas uniforme. La démence est la pathologie qui augmentait le plus au cours des trois périodes passant de 26,6% des sujets atteints dans P1 à 75,7% dans P3. Cela ne signifie pas forcément que les sujets très âgés sont plus déments en 1994 qu'en 2004, mais plutôt que la démence est mieux diagnostiquée. D'ailleurs, la proportion de sujets traités pour la maladie d'Alzheimer augmente entre 1994, où aucun sujet n'était traité, à 2004 où presque 10% des patients le sont. L'augmentation des pathologies diabétiques au cours du temps suit la tendance dans la population générale des sujets âgés. D'autres, comme l'atteinte cérébro-vasculaire, voire les coronaropathies, indiquent sans doute que les services spécialisés ont développé la prise en charge de ces pathologies chez le sujet âgé et ils ne sont donc plus adressés directement en gériatrie. En ce qui concerne l'insuffisance rénale, l'estimation était basée à partir de la créatininémie et l'application de la formule de Cockcroft-Gault. La diminution de la proportion d'insuffisants rénaux ne semble pas refléter la réalité gériatrique. L'hypothèse la plus probable est que ce résultat est du au hasard du recrutement à cette période.

6.2.4 Choix des codes ATC

Les consommations médicamenteuses évaluées dans notre étude, le sont grâce aux codes ATC. Hors une spécialité sur le marché peut avoir plusieurs codes ATC. C'est par exemple le cas de l'acide acétylsalicylique qui en fonction de son indication présente plusieurs codes ATC : A01AD05 dans les préparations stomatologiques, B01AC06 quand il est utilisé comme antiagrégant plaquettaire, enfin N02BA01 quand il est utilisé pour ses propriétés analgésiques et antipyrétiques.

Un seul code ATC a été attribué à chacun des médicaments pris par les sujets de l'étude. Cependant, nous ne disposons de données ni sur le dosage ni sur l'indication pour lequel il avait été prescrit. Ceci a pu conduire à des erreurs dans l'attribution des codes ATC aux différentes spécialités et donc dans le classement des différentes spécialités avant

l'analyse. Afin de minimiser ce biais de classification, le code ATC de l'indication la plus fréquente a été retenu pour les spécialités qui en avaient plusieurs. Par exemple, l'acide acétylsalicylique a été classé avec les médicaments du système nerveux (N), puis au deuxième niveau avec les analgésiques (N02).

Il est donc possible que dans les résultats finaux des classes soient sur- ou au contraire sous-représentées en fonction du code ATC choisit.

6.2.4 Identification des MPI

L'identification des MPI reposait sur la liste établie par BEERS en 1997 adaptée à la pratique française par LECHEVALLIER-MICHEL et *al.* en 2005.

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

Il est possible, que dans notre étude, l'utilisation des MPI dans la population générale des 90 ans et plus soit sous-estimée. En effet, certains critères de BEERS n'ont pas été repris dans la liste française car nous ne disposions pas des doses utilisées (digoxine, benzodiazépines à dose élevée, supplémentation ferrique). Cependant il est possible que nous surestimions la consommation. En effet, nous ne disposons d'aucune donnée sur l'observance

des patients. Toutefois, le recueil étant fait à partir des ordonnances, de l'interrogatoire du patient ou du médecin traitant, il était possible d'évaluer au mieux le reflet du traitement pris par le patient à son arrivée dans le service.

6.3 Validité externe

6.3.1 Représentativité de la population

Dans notre étude, les femmes étaient surreprésentées avec un sex ratio de 0,3 alors qu'il est de 0,4 dans la population limousine des 90 ans et plus.

D'après une étude de l'INSEE sur la population âgée en Limousin, au-delà de 85 ans, un sujet sur 5 est accueilli en institution. L'âge de 85 ans semble constituer un seuil au-delà duquel le nombre et la part des sujets âgés accueillis en structure augmente fortement. Toujours d'après cette même étude, la part des personnes âgées ainsi hébergées passe de 4,9% pour les 75-84 ans à 22% au-delà de 85 ans. Dans notre étude, environ 33% des patients provenaient d'une institution ce qui conforte le fait que la plus grande proportion de sujets institutionnalisés est corrélée à l'augmentation de l'âge. Par ailleurs, différentes enquêtes réalisées sur la population âgée en France montrent que l'âge d'entrée en institution est de plus en plus élevé et parallèlement, en raison du vieillissement constant de la population, le nombre de résidents en institution ne cesse d'augmenter.

6.3.2 Consommation médicamenteuse globale

Dans notre étude, on observe une augmentation d'un point du nombre de médicaments consommés entre 1994 et 2004 ($5,8 \pm 2,9$ médicaments à $6,8 \pm 3,2$). Ces chiffres de consommation paraissent conformes à ce qui aurait pu être attendu. Avec le vieillissement, les sujets âgés sont confrontés à un plus grand nombre de pathologies qui sont traitées. Plusieurs facteurs permettent d'expliquer cette surconsommation. Tout d'abord, les sujets inclus dans notre étude sont âgés d'au moins 90 ans alors que les autres études étaient réalisées chez des patients de 65 ou 70 et plus. La consommation médicamenteuse augmente avec l'âge (Rapport de la CNAM-TS 2003). D'autre part, comme décrit précédemment les patients inclus dans l'étude sont admis dans un service de médecine aiguë gériatrique. Ce sont des

sujets dont l'état de santé est précaire par rapport à celui de la population générale de sujets très âgés avec des pathologies plus lourdes qui nécessitent des traitements assez importants. Ce phénomène a donc pu nous amener à surestimer la consommation médicamenteuse globale dans la population générale des sujets de 90 et plus. Comme pour des sujets moins âgés, il y avait un nombre plus important de médicaments pour les patients institutionnalisés (GONTHIER *et al.*, 1994 ; DOUCET *et al.*, 1996).

Toutefois, la tendance à l'augmentation de consommation médicamenteuse est conforme à celle retrouvée dans d'autres études sur le sujet âgé (JYRKKÄ *et al.* 2006, LINJAKUMPU *et al.*, 2002). Il est cependant difficile de comparer ces chiffres à d'autres études, car à notre connaissance, aucune autre n'a étudiée la problématique de la consommation médicamenteuse des sujets de 90 et plus.

La plus forte augmentation de consommation au cours du temps concernait les médicaments du sang et des organes hématopoïétiques (ATC : B) et plus particulièrement des antithrombotiques. Ceci suppose des modifications dans la prise en charge des pathologies veineuses au cours des 10 ans du suivi, mais aussi vraisemblablement dans la prévention des récurrences après un incident cardiaque. En ce qui concerne l'ensemble des traitements à visée cardio-vasculaires, malgré la forte chute de consommation des vasodilatateurs périphériques, les bêtabloquants, les médicaments du système rénine-angiotensine-aldostérone étaient de plus en plus consommés (tableau 12) alors que le nombre de sujets avec des antécédents cardiaques ne laissait pas apparaître de variation significative sur les trois périodes et semblait même diminuer au cours du temps (tableau 5). Ceci pourrait signifier une amélioration de la prévention qui aurait comme conséquence une diminution des pathologies cardio-vasculaires.

La consommation de médicaments dermatologiques (ATC : D) semblait augmenter au cours du temps. Cependant, les effectifs des consommateurs sont très faibles dans notre étude, il n'est donc pas possible d'exclure que ce résultat pourrait être dû au hasard.

En ce qui concerne la classe des médicaments des muscles et du squelette (ATC : M), seuls les analgésiques antipyrétiques voyaient leur consommation augmenter, signe d'une meilleure prise en charge de la douleur chez le sujet âgé.

La consommation de psychotropes (ATC : N) n'augmentait pas de façon significative pendant le suivi alors que le nombre de sujets déments semblait lui augmenter. Ceci pourrait être dû à une augmentation de la prévalence de sujets atteints de la maladie d'Alzheimer ou

bien un meilleur diagnostic de celle-ci puisque la proportion de sujets traités pour cette pathologie augmente au cours du temps.

On observe également dans notre étude une tendance à consommer moins de médicaments chez les sujets de plus de 95 ans. Tout d'abord, les patients polypathologiques ne deviennent en général pas très âgés et ce qui conduit à une déplétion des sujets susceptibles de consommer un grand nombre de médicaments. Cette hypothèse est également renforcée par le fait que certains traitements ne sont plus poursuivis chez les sujets les plus âgés en l'absence de bénéfice clairement apporté, au regard de l'âge du patient, sur la survie ou l'absence de survenue d'une pathologie ou d'une récurrence (ex : anticoagulant oraux chez le sujet âgé).

La comparaison de ces chiffres à des études similaires semble impossible puisqu'à notre connaissance aucune analyse de ce type n'a été réalisée chez des sujets très âgés.

6.3.3 Facteurs explicatifs de la polymédication

L'analyse multivariée des facteurs de risque de consommer plus de 5 médicaments montrait que l'état de santé et le type d'habitat (domicile ou institution) avait une influence la polymédication. Notre analyse reste toutefois incomplète, d'autres facteurs sociodémographiques comme le niveau d'étude, le degré de compréhension du patient auraient été intéressant à inclure dans l'analyse.

6.3.4 Consommation de médicaments potentiellement inappropriés

En utilisant une version des critères de BEERS adaptée à la pratique française, nous trouvons que 58% des patients de 90 ans et plus admis en médecine gériatrique aigüe utilisaient au moins un MPI. Bien qu'une fois encore nous ne disposons pas de données sur la consommation de MPI dans cette tranche d'âge, ce chiffre est nettement plus élevé que ceux retrouvés dans les études américaines ou européennes réalisées chez des sujets moins âgés (PITKALA *et al.*, 2002 ; LECHEVALLIER-MICHEL *et al.*, 2005 ; AZOULAI *et al.*, 2005 ; HANLON *et al.*, 2002 ; ZHAN *et al.*, 2001 ; DHALL *et al.*, 2002 ; LIU et CHRISTENSEN, 2002). La prévalence élevée de consommateur d'au moins un MPI dans notre étude peut être

expliquée par le fait que la liste des médicaments considérés comme inappropriés était plus large que la liste de BEERS. Les trois critères suivants ont été ajoutés par les experts français : l'association de deux ou plus de deux psychotropes de la même classe, l'association de deux ou plus de deux AINS, les anticholinergiques. Cependant la prévalence des critères ajoutés n'était que de 17,2%. En excluant les vasodilatateurs cérébraux, la prévalence de l'utilisation tombe à 23,3%. Ce chiffre se situe entre celui retrouvé dans l'étude des 3C avec une prévalence de 21,9% sans les vasodilatateurs cérébraux (LECHEVALLIER *et al.*, 2003) et celui d'une autre étude française réalisée sur des patients de 70 ans et plus admis dans un service de médecine aiguë gériatrique où la prévalence des utilisateurs de MPI était de 29,6% (LAROCHE *et al.*, 2006). L'utilisation des vasodilatateurs cérébraux est une spécificité française. Ils font partie des 30 médicaments les plus utilisés par les personnes âgées françaises, mais qui d'après une évaluation de l'AFSSaPS ont une valeur thérapeutique peu convaincante à la suite de laquelle leur remboursement est passé de 65% à 35% en 2002.

Comme dans d'autres études, les benzodiazépines à longue demi-vie et les propoxyphènes étaient les médicaments les plus consommés quand les vasodilatateurs étaient exclus (LECHEVALLIER *et al.*, 2003 ; VLAHOVIC-PACELVSKI et BERGMAN, 2004 ; GOULDING, 2004 ; LAROCHE *et al.*, 2006).

De plus la consommation de MPI augmente la fréquence d'hospitalisation des sujets âgés (KLARIN *et al.*, 2005), le recrutement hospitalier a donc pu conduire à sélectionner des sujets consommant plus de MPI que la population générale.

Finalement il apparaît que seules quelques classes de MPI sont largement consommées, ce sera donc sur celles-ci que des actions devront être ciblées (vasodilatateurs cérébraux, benzodiazépines à longue demi-vie, médicaments à propriétés anticholinergiques).

6.3.5 Tendances de la consommation de MPI entre 1994 et 2004

Dans cette situation encore, il est difficile de pouvoir comparer nos résultats à ceux d'autres études puisqu'aucune ne semble avoir évalué cette problématique chez les sujets âgés de 90 ans et plus. Depuis la publication des critères de BEERS en 1991, de nombreuses études se sont intéressées à la consommation des MPI chez les sujets âgés. Quelques unes ont étudié la tendance de la consommation des MPI au cours du temps. Afin d'évaluer l'impact de la publication des critères de BEERS de 1997 sur la consommation de MPI une étude

américaine réalisée sur des sujets de 65 ans et plus bénéficiant du système Medicare et à montrer une diminution significative de la proportion de consommateurs d'au moins un MPI de 24,8% en 1995 (2 ans avant la publication des critères) à 21,3% en 1999 (2 ans après la publication des critères) (STUART et *al.*, 2003). Cependant plusieurs autres études réalisées sur des sujets de 65 ans et plus montrent que la proportion de consommateurs d'au moins un MPI est restée stable au cours du temps (DE WILDE et *al.*, 2006 ; GOULDING, 2004 ; CATERINO et *al.*, 2004). D'autre part, une étude néerlandaise menée entre 1997 et 2001 sur des sujets de 65 ans et plus vivant à leur domicile a montré une augmentation de proportion de consommateurs de MPI de 16,8% (16,3-17,3%) en 1997 à 18,5% (18,3-18,7%) en 2001 (VAN DER HOOFT et *al.*, 2005).

Dans notre étude, la proportion de consommateurs d'au moins un MPI diminuait significativement au cours du temps passant de 63,5% à 49,7% en considérant l'ensemble des critères de la liste de LECHEVALLIER-MICHEL. Les vasodilatateurs cérébraux représentés par le critère 22 sont une exception française. En répétant l'analyse après avoir exclu ce critère, la proportion de consommateurs ne variait pas de façon significative au cours du temps ce qui correspond à ce qui est retrouvé dans les autres études menées sur des sujets plus jeunes.

Les vasodilatateurs cérébraux expliquaient à eux seuls la diminution de prévalence en passant de 46,9% à 23,3% de consommateurs en 10 ans. Cette diminution semble anticiper les recommandations émises par l'AFSSaPS en 2001 sur l'inefficacité présumée de ces médicaments, lesquelles sont retenues dans la troisième vague de déremboursement de ces spécialités par l'Assurance Maladie (HAS, 2006). Il est donc possible que cette chute de consommation des vasodilatateurs se poursuive voire s'accroisse après 2004.

Contrairement aux résultats publiés précédemment (ZHAN et *al.* 2001), nous n'avons pas montré d'accroissement significatif de l'usage des propoxyphènes sur les trois périodes. Ces médicaments restent toutefois largement prescrits alors que l'équivalence d'efficacité est montrée avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens et le paracétamol (SALZMAN et *al.*, 1983 ; BERRY et *al.*, 1975) et que la prise de ces médicaments est associée à divers effets indésirables comme sédation, nausées, vomissements, un potentiel cardiotoxique (Mc EVOY et *al.*, 1992) ainsi qu'une augmentation du risque de survenue de fractures de la hanche chez les personnes âgées (SHORR et *al.*, 1992 ; GUO et *al.*, 1998).

Parallèlement à cette diminution de prévalence de consommateurs au cours du temps le profil de consommation des patients a également changé. Le nombre de MPI par patient diminuait également. La prévalence des consommateurs d'un seul MPI augmentait significativement, ce qui signifie globalement une amélioration de la qualité des prescriptions chez les sujets très âgés.

6.3.6 Facteurs associés à la consommation de MPI

L'analyse multivariée des facteurs de risque d'utiliser au moins un MPI montrait que seul le nombre de médicaments à l'admission influence la consommation de MPI. Ce facteur de risque a été précédemment retrouvé dans d'autres études (ZHAN *et al.*, 2001 ; STUCK *et al.*, 1994 ; APARASU *et STIZMAN* 1999 ; SPORE *et al.*, 1997 ; HANLON *et al.*, 2002 ; LAROCHE *et al.*, 2006 ; LECHEVALLIER-MICHEL *et al.*, 2005. L'analyse des facteurs de risque est ici cependant partielle. Nous ne disposons pas de données socio-économiques. Certaines études avaient montré l'influence de l'état cognitif ou de la dépression, du niveau socio-économique sur l'utilisation de MPI (LECHEVALLIER *et al.*, 2003 ; SPORE *et al.*, 1997 ; STUCK *et al.*, 1994 ; APARASU *et SITZMAN*, 1999). D'autres études ont mis aussi en évidence l'influence des caractéristiques des prescripteurs dans le risque d'utilisation de MPI (DHALLA *et al.*, 2002 ; ANDERSON *et al.*, 1997) ; les médecins de sexe masculin, âgés de plus de 50 ans avaient plus de chance d'être prescripteurs de MPI.

7. Conclusion

Cette première étude sur la consommation médicamenteuse des sujets très âgés montre une tendance à la hausse entre 1994 et 2004. Cette hausse concerne particulièrement les médicaments des voies digestives et du métabolisme, les médicaments du sang et des organes hématopoïétiques, les hormones systémiques et les médicaments des muscles et du squelette. Plus globalement le nombre de sujets polymédiqués augmente au cours du temps les exposants ainsi à un risque majoré d'effets indésirables et/ou d'interactions médicamenteuses.

D'autre part, la prévalence de consommateurs de MPI est très élevée. Elle est essentiellement due à la consommation de vasodilatateurs cérébraux, confirmant les études françaises préalables et marquant certainement une spécificité française. Toutefois, la tendance à la baisse de consommation de MPI est expliquée dans sa majeure partie par la chute de consommation des vasodilatateurs cérébraux, ce qui suit les recommandations actuelles de prescription chez les sujets âgés. Des interventions doivent être menées, en particulier auprès des médecins généralistes qui sont le plus souvent les initiateurs de nouveaux traitements et finalement des actions d'information ciblées sur quelques critères (benzodiazépines, anticholinergiques) permettraient de renforcer la baisse de consommation de MPI discrètement amorcée.

Bien que notre étude n'ait pas recherché tous les facteurs influençant l'utilisation des MPI ainsi que la polymédication dans une population hétérogène de sujets très âgés, nous mettons en évidence une diminution de la prévalence des consommateurs de MPI au cours du temps, mais dans le même temps, une augmentation du nombre de sujets polymédiqués. Il n'existe pas de consensus clairs pour la prise en charge des maladies du sujet très âgé. La connaissance du rapport bénéfice/risque des médicaments chez les sujets âgés reste insuffisante alors que c'est lui qui définit le caractère inapproprié de certains médicaments. Les sujets âgés sont en effet écartés des essais cliniques en raison des comorbidités associées. De plus, l'hétérogénéité physiologiques des sujets très âgés rend délicate la prescription médicamenteuse. La prescription des MPI restent toujours un discutable.

Le biais de recrutement hospitalier nécessiterait une autre étude avec un recrutement des patients par exemple à partir de fichiers de remboursement des médicaments. Cependant, le système d'exploitation de l'Assurance Maladie en France ne permet qu'un recul de deux ans

sur les données. On pourrait alors s'appuyer sur des cohortes existantes de sujets âgés (exemple : PAQUID).

Enfin, afin de pouvoir comparer nos données, il serait intéressant que d'autres études du même type soient réalisées sur les consommations médicamenteuses d'une part mais aussi des analyses plus fines sur la prise en charge de pathologies comme la maladie d'Alzheimer ou l'ensemble des pathologies cardio-vasculaires pour pouvoir statuer de la légitimité ou non de polymédication chez des sujets lourdement pathologiques.

8. Bibliographie

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

APARASU RR, SITZMAN SJ. Inappropriate prescribing for elderly outpatients. *Am J Health Syst Pharm* 1999 ; 56(5) : 433-9.

APARASU RR, MORT JR. Inappropriate prescribing for the elderly: beers criteria-based review. *Ann Pharmacother* 2000 ; 34(3) : 338-46.

ATKIN P, VEICHT P, VEICHT E, OGLE S. The epidemiology of serious adverse drug reactions among the elderly. *Drugs and Aging* 1999 ; 14(2) : 141-152.

AVORN J, GURWITZ JH. Drug use in the nursing home. *Ann Intern Med* 1995; 123(3) : 195-204.

AZOULAY LY, ZARGARZADEH A, SALAHSHOURI Z, ORAICHI D, BERARD A. Inappropriate medication prescribing in community-dwelling elderly people living in Iran. *Eur J Clin Pharmacol* 2005 ; 61 : 913-919.

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

BEERS MH, OUSLANDER JG. Risk factors in geriatric drug prescribing : a practical guide to avoiding problems. *Drugs and Aging* 1989 ; 37 : 105 - 12.

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

BEGAUD B, MARTIN K, FOURRIER A, HARAMBURU F. Does age increase the risk of adverse drug reactions? *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54: 548-552.

BERRY FN, MILLER JM, LEVIN MH. Relief of severe pain with acetaminophen in a new dose formulation versus propoxyphene hydrochloride 65mg and placebo: A comparative double-blind study. *Curr Ther Res Clin Exp* 1975 ; 17 : 361-368.

CATERINO J, EMOND A, CAMARGO C. Inappropriate medication administration to the acutely ill elderly: a nationwide emergency department study, 1992-2000. *J Am Geriatr Soc* 2004 ; 52 : 1847-1855.

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

DESBORDES C., DUPLOUY B., GARCON N., LAVAUD C., MOREAU I., PAGNOUX R., et al. La population âgée en Limousin. Les dossiers de l'INSEE Limousin. Avril 2005, 44 pages.

DE WILDE S, CAREY I, HARRIS T, RICHARDS N, VICTOR C, HILTON S et al.. Trends in potentially inappropriate prescribing amongst older UK primary care patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007 ; 16(6) : 658-67.

DHALL J, LARRAT EP, LAPANE KL. Use of inappropriate drugs in nursing homes. *Pharmacotherapy* 2002 ; 22(1) : 88-96.

Direction générale de la Santé, Groupe Technique National de Définition des Objectifs. Consommation médicamenteuse chez le sujet âgé. Mars 2003.

DOUCET J, CAPET C, JEGO J, TRIVALLE C, NOEL D, CHASSAGNE P. Les effets indésirables des médicaments chez le sujet âgé : épidémiologie et prévention. *Presse Med* 1999 ; 28 : 1789-93.

FERCHICHI A., ANTOINE V. Le bon usage des médicaments chez la personne âgée. *La revue de médecine interne* 2004, 25 : 582-590.

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 US consensus panel experts. *Arch Intern Med* 2003 ; 163 : 2716 - 24.

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

GOULDING MR. Inappropriate medication prescribing for elderly ambulatory care patients. *Arch Intern Med* 2004; 164(3) : 305-12.

GUO Z, WILLS P, VIITANEN M. Cognitive impairment, drug use, and the risk of hip fracture in persons over 75 years old: A community-based prospective study. *Am J Epidemiol* 1998 ; 148 : 887-892.

HANLON JT, FILLENBAUM GG, KUCHIBHATLA M, ARTZ MB, BOULT C, GROSS CR. Impact of inappropriate drug use on mortality and functional status in representative community dwelling elders. *Med Care*. 2002; 40(2) : 166-76.

Haute Autorité de Santé. Recommandation de la HAS sur le bien fondé de la prise en charge des médicaments soumis à réévaluation (3^{ème} vague). 18 Octobre 2006, Annexe 4.

JORGENSEN T., JOHANSSON S ET AL. Prescription drug use, diagnoses and healthcare utilization among the elderly. *Ann Pharmacother* 2001, 35 (9), 1004 - 1009.

JYRKKA J, VARTAINEN L, HARTIKAINEN S, SULVAKA R, ENLUND H. Increasing use of medicines in elderly persons: a five-year follow-up of the Kuopio 75+ study, *Eur J Clin Pharmacol*. 2006; 62 :151-158.

KLARIN I, WILMO A, FASTBOM J, The association of inappropriate drug use with hospitalisation and mortality, *Drugs and Aging* 2005; 22(1):69-82.

KRUSE W, RAMPMAIER J, FRAUENRATH-VOLKERS V, VOLKERT D, WANKMULLER I, MICOL W et al. Drug prescribing patterns in old age. *Eur J Clin Pharmacol* 2001 ; 41 : 195 - 204.

LAROCHE ML, CHARMES JP, NOUAILLE Y, FOURRIER A, MERLE L. Impact of hospitalisation in an acute medical geriatric unit on potentially inappropriate medication use. *Drugs and Aging* 2006; 23(1) : 49-59.

LECHEVALLIER-MICHEL N., GAUTIER-BERTRAND M., ALPEROVITCH A., BERR C., BELMIN J., LEGRAIN S., et al. Frequency and Risk factors of potentially inappropriate medication use in a community-dwelling elderly population: results from the 3C study. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 60 : 813-9.

LINJAKUMPU T., HARTIKAINENS et al. Use of medications and polypharmacy are increasing among the elderly. *J Clin Epidemiol* 2002, 55 (8): 809 - 817.

LIU GG, CHRISTENSEN DB. The continuing challenge of inappropriate prescribing in the elderly: an update of the evidence. *J Am Pharm Assoc* 2002 ; 42(6) : 847-57.

MC EVOY GK. AHFS Drug Information. Bethesda, Md: American Society of Health-System Pharmacist; 2000.

MC LEAN A.J., LE COUTEUR D.G. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacol Rev* 2004, 56(2), 163 - 184.

MERLE L., LAROCHE ML, DANTOINE T, CHARMES JP. Predicting and preventing adverse drug reactions in the very old. *Drugs and Aging* 2005; 27: 88-99.

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

PAGE RL, RUSCIN JM. The risk of adverse drug events and hospital-related morbidity and

mortality among older adults with potentially inappropriate medication use. *Am J Geriatr Pharmacother* 2006 ; 4(4) : 297-305.

PISON G. France 2004 : l'espérance de vit franchit le seuil de 80 ans. *Population et Sociétés*. Bulletin mensuel d'information de l'Institut National d'Etudes Démographiques. N° 410, Mars 2005. 4 pages.

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.

SALLE-MONTAUDON N, FOURRIER A, DARTIGUES J.F, RAINFRAY M., EMERIAU J.P. Évolution des traitements médicamenteux des personnes âgées vivant à domicile. *Rev Med Interne*. 2000; 21: 664-71.

SALZMAN RT, BROBYN RD. Long-term comparison of suprofen and propoxyphene in patients with osteoarthritis. *Pharmacology* 1983 ; 27 (suppl 1) : 55-64.

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 prescribing for elderly residents of board and care facilities. *Am J Public Health* 1997 ; 87 : 404-9.

STUART B, KAMAL-BAHL S, BRIESACHER B, LEE E, DOSHI J, ZUCKERMAN IH et al. Trends in the prescription of inappropriate drugs for the elderly between 1995 and 1999. *Am J Geriatr Pharmacother* 2003 ; 1 : 61-74.

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

SUNDARAJAN V, HENDERSON T, PERRY C, MUGGIVAN A, QUAN H, GHALI WA. New ICD-10 version of the Charlson comorbidity index predicted in-hospital mortality, *J Clin Epidemiol* 2004; 57:1288-1294.

VLAHOVIC-PACELCEVSKI 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 : 217-20.164.

World Health Organization. WHO Technical Report 1972 ; 498.

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

Liste des figures

Figure 1. Evolution de l'espérance de vie en France, INED 2004.

Figure 2. Pyramide des âges en France au 1^{er} janvier 2005, INSEE 2004.

Figure 3. Rapport sur la consommation pharmaceutique (CREDES-IRDES).

Figure 4-1. Evolution du nombre de boîtes acquises par personnes et par an (femmes), CREDES-IRDES).

Figure 4-2. Evolution du nombre de boîtes acquises par personnes et par an (hommes), CREDES-IRDES).

Figure 5. Représentation graphique de l'évolution du pourcentage de consommateurs d'au moins un MPI au cours du temps. Limoges, 1994-2004.

Figure 6. Représentation graphique de la tendance de consommation des critères les plus fréquemment rencontrés. Limoges, 1994-2004.

Figure 7. Répartition du pourcentage de sujets en fonction du nombre de MPI à l'admission en gériatrie. Limoges, 1994-2004.

Liste des tableaux

Tableau 1. Nombre de sujets de 85 ans et plus dans la population française. INSEE 2006.

Tableau 2-1. Taux d'équipement pour 1000 habitants de 75 ans et plus en France et dans la région Limousin en 1991. DRESS : enquêtes EHPA, FINESS, SAE, 1991.

Tableau 2-2. Taux d'équipement pour 1000 habitants de 75 ans et plus en France et dans la région Limousin en 2006. Source : Ministère de la Santé et des Solidarités, enquêtes EHPA, FINESS, SAE, 2006.

Tableau 3. Répartition du nombre, de l'âge et du sexe des patients en fonction de la période d'étude. Limoges, 1994-2004.

Tableau 4. Provenance des patients selon la période d'étude. Limoges, 1994-2004.

Tableau 5. Répartition par période des patients en fonction de leur index de comorbidité. Limoges, 1994-2004.

Tableau 6. Répartition par période des différents facteurs de comorbidité ayant servi à définir le score de Charlson. Limoges, 1994-2004.

Tableau 7. Consommation médicamenteuse des patients à l'admission en fonction des caractéristiques des patients pour chaque période. Limoges, 1994-2004.

Tableau 8. Répartition des patients en fonction du nombre total de médicaments pris par période d'étude. Limoges, 1994-2004.

Tableau 9. Pourcentage d'utilisateurs pour chaque premier niveau ATC à l'admission en gériatrie. Limoges, 1994-2004.

Tableau 10. Pourcentage d'utilisateurs pour chaque premier niveau ATC par période d'admission en gériatrie. Limoges, 1994-2004.

Tableau 11. Tendances de consommation des médicaments des voies digestives et métaboliques. Limoges 1994-2004.

Tableau 12. Tendance de consommation des médicaments du sang et des organes hématopoïétiques. Limoges, 1994-2004.

Tableau 13. Tendance de consommation des médicaments du système cardio-vasculaire. Limoges, 1994-2004.

Tableau 14. Tendance de consommation des médicaments des hormones systémiques, hormones sexuelles exclues. Limoges, 1994-2004.

Tableau 15. Tendance de consommation des médicaments des muscles et du squelette. Limoges, 1994-2004.

Tableau 16. Tendance de consommation des médicaments du système nerveux. Limoges, 1994-2004.

Tableau 17. Tendance de consommation des médicaments du système respiratoire. Limoges, 1994-2004.

Tableau 18. Facteurs sociaux démographiques influençant la polymédication. Limoges, 1994-2004.

Tableau 19. Facteurs médicaux et temporels influençant la polymédication. Limoges, 1994-2004.

Tableau 20. Facteurs indépendants influençant la polymédication. Limoges, 1994-2004.

Tableau 21. Pourcentage d'utilisateurs pour chaque critère à l'admission en gériatrie. Limoges, 1994-2004.

Tableau 22. Répartition des critères à l'admission selon la période d'étude. Limoges, 1994-2004.

Tableau 23. Description des caractéristiques des patients consommant au moins un MPI à l'admission en gériatrie. Limoges, 1994-2004.

Tableau 24. Facteurs sociaux démographiques influençant la consommation de MPI. Limoges, 1994-2004.

Tableau 25. Facteurs médicaux et temporels influençant la consommation de MPI. Limoges, 1994-2004.

Tableau 26. Facteurs indépendants influençant la consommation de MPI. Limoges, 1994-2004.

Annexe 1 :

Liste des critères de BEERS (1997)

Critères indépendant du diagnostic :

- Propoxyphènes et dérivés
- Indométacine
- Phénylbutazone
- Triméthobenzamide
- Antispasmodiques et myorelaxants avec effets anticholinergiques (méthocarbamol, carisoprodol, oxybutynine, chloroxazone, metaxalone, cyclobenzamide)
- Benzodiazépines à longue demi-vie d'action (flurazepam)
- Amitriptyline, chlordiazépoxyde-amitriptyline, perphenazine-amitriptyline
- Doxepine
- Méprobamate
- Benzodiazépines à dose élevée (lorazepam 3mg, oxazepam 60mg, alprazolam 2mg, temazepam 15mg, zolpidem 5mg, triazolam 0,25mg)
- Chlordiazépoxyde, chlordiazepoxyde-amitriptyline, clinidium-chlordiazepoxyde, diazepam
- Disopyramide
- Digoxine avec dose supérieure à 0,125mg/jour
- Dipyridamole
- Méthyl dopa
- Réserpine
- Chlorpropamide
- Antispasmodiques gastro-intestinaux (dicyclomine, hyoscyamine, propantheline, alcaloïdes de belladone, clidinium-chlordiazepoxyde)
- Antihistaminiques avec une action anticholinergique (chlorpheniramine et dérivés, diphenhydramine, hydroxyzine, cyproheptadine, promethazine, tripeleminamine, dexchlorpheniramine)
- Diphenhydramine
- Hydergine, cyclospasmol

- Supplémentation en fer supérieure à 325mg/jour
- Barbituriques sauf phenobarbital
- Meperidine
- Ticlopidine

Critères selon les conditions médicales connues :

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

Annexe 2

Liste des médicaments potentiellement inappropriés

adaptée à la pratique française

(Liste des spécialités disponibles en France)

critère 1 Propoxyphène: dextropoxyphène seul ou associé

ANTALVIC
DI ANTALVIC
DIALGIREX
PROPOFAN

critère 2 Indométacine

AINSCRID LP
CHRONO-INDOCID
DOLCIDIUM
INDOCID

critère 3 Phénylbutazone

BUTAZOLIDINE

critère 4 Pentazocine

FORTAL

critère 5 Antiémétiques donnant des effets extrapyramidaux

ANAUSIN
METOCLOPRAMIDE
PLITICAN
PRIMPERAN
PROKINYL
VOGALENE

critère 6 Relaxants musculaires et antispasmodiques

BACLOFENE
COLTRAMYL
DANTRIUM
DECONTRACTYL

LIORESAL
LUMIRELAX
MEGAVIX
MIOREL
MYOLASTAN
MYOPLEGE
PANOS
THIOLCHICOSIDE

critère 7 Benzodiazépines 1/2 vie ≥ 20 heures

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

critère 8 et 9 antidépresseurs à propriétés anticholinergiques

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

SINEQUAN

critère 10 méprobamate et autres carbamates

ATRIUM
EQUANIL
KALEOGEAIS
MEPROBAMATE
NOVALM
PALPIPAX
PRECYCLAN

critère 13 disopyramide

ISORYTHM
RYTHMODAN

critère 15 dipyridamole

ASASSANTINE
CLERIDIUM
CORONARINE
DIPHAR
PERKOD
PERSANTINE
PROTANGIX

critère 16 méthyl dopa

ALDOMET
METHYLDOPA

critère 17 réserpine

TENSIONORME

critère 18 Chlorpropamide

DIABINESE
GLUCIDORAL
OZIDIA

critère 19 antispasmodiques gastro-intestinaux avec effets anticholinergiques

GASTROSEDYL
GENATROPINE
PROBANTHINE

RIABAL
SPASMODEX
VESADOL
VISCERALGINE
VISCERALGINE FORT NORAMIDOPYRINE

critère 20 antihistaminiques H1 anticholinergiques

ALLERGEFON
APAISYL
APHILAN
ATARAX
DIMEGAN
ISTAMYL
NOPRON
PERIACTINE
PHENERGAN
POLARAMINE
POLARAMINE PECTORAL
PRIMALAN
QUITADRILL
THERALENE
THERALENE PECTORAL

critère 21 diphenhydramine

ACTIFED
AGYRAX
DRAMAMINE
MERCALM
NAUTAMINE
SCOPODERM

critère 22 Hydergine et vasodilatateurs cérébraux

SUREPTIL
CAPERGYL
ERGODOSE
HYDERGINE
ISKEDYL
PERENAN
SERMION
VASOBRAL
ZENIUM
GINKOGINK
TANAKAN
TRAMISAL

LUCRIDIL
CARLYTENE
DI-ACTANE
Gé-NAFTILUX
GEVATRAN
NAFTILUX
PRAXILENE
OXALIDENE
PENTOFLUX
Gé-PENTOFLUX
TORENTAL
AXONYL
GABACET
GERAM
NOOTROPYL
PIRACETAM
TRIVASTAL
DUXIL
CERVOXAN
RHEOBRAL
VINCA

critère 23 supprimé (pas de posologie dans le recueil)

critère 24 barbituriques

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

critère 25 supprimé (n'existe pas en France)

critère 26 Ticlopidine

TICLID

critère 27 anticholinergiques

ALGOTROPYL
BRONCHALENE
BRONCORINOL exp
BRONCORINOL états grippaux
BRONCORINOL maux de gorge
BRONCORINOL rhinites gélules
BRONCORINOL rhinites sol nasale
BRONCORINOL toux sèche
CALMIXENE
CELESTAMINE
CEPHYL
COLCHIMAX
DENORAL sirop adulte
DENORAL cpr
DETRUSITOL
DITROPAN
DRIPTANE
FLUISEDAL PROMETHAZINE
GELUMALINE
HEXAPNEUMINE CPR
HEXAPNEUMINE ADULTE
KESTIN
NOCTYL
OXYBUTININE
PAXELADINE NOCTEE
PNEUMOPAN
RECTOPLEXIL
RHINATHIOL PROMETAZINE
RHINOFEB
RHINOFEBRAL
RINUREL
RINUTAN
RUMICINE
RUPTON "CHRONULES"
SUP RHINITE
SUPPOMALINE
TRIAMINIC
TUSSISEDAL
URISPAS

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° 3313

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

La proportion de sujets très âgés (90 ans et plus) ne cesse d'augmenter dans le temps. Les pathologies chroniques et les maladies concomitantes s'accumulent avec l'âge conduisant à une polymédication donc à un risque plus élevé d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses. Le risque de iatrogénie est également majoré avec l'utilisation de médicaments potentiellement inappropriés (MPI). L'objectif était d'évaluer la consommation médicamenteuse des sujets très âgés entre 1994 et 2004. Une étude transversale répétée a été réalisée au cours de 3 périodes successives auprès de 855 malades de 90 ans et plus admis dans un service de médecine aiguë gériatrique entre 1994 et 2004. La consommation médicamenteuse a été évaluée sur les deux premiers niveaux du code ATC. La fréquence d'utilisation de MPI était établie à partir des critères de Beers de 1997 adaptés à la pratique française par un groupe d'experts. La tendance de la consommation a été testée par un Chi deux de tendance, les facteurs explicatifs par régression logistique (âge, sexe, habitat, score de Charlson, consommation médicamenteuse). Les patients avaient en moyenne $92,9 \pm 2,6$ ans; le nombre de médicaments consommés par patients était de $5,8 \pm 2,9$, $6,2 \pm 2,9$ et $6,8 \pm 3,2$; la proportion de consommateurs d'au moins un MPI était de 63,5, 61,5% et 49,7% (p de tendance $< 0,0001$). Malgré une amélioration de l'état de santé des patients au cours du temps, la consommation médicamenteuse globale n'a cessé d'augmenter alors que la consommation de MPI a elle, régressé.

Medicinal consumption of subjects of 90 and more years old between 1994 and 2004

The proportion of very old people (≥ 90 years) is steadily increasing. The prevalence of both chronic and common disease increases with ageing. Consequently, polymedication is frequently encountered and associated with a higher risk of adverse drug reactions and drug-drug interactions. Furthermore, iatrogenic risk increases with the use of potentially inappropriate medications (PIM). The objective was to assess medicinal consumption of very old people between 1994 and 2004. A repeated cross sectional study was conducted during three periods on a total of 855 patients aged 90 years and over, admitted in an acute care medical geriatric unit between 1994 and 2004. PIM prevalence use was established using the 1997 Beers criteria adapted to the French practice. Consumption trend was tested by trend Chi-square, and cofactors identified with logistic regression (age, sex, dwelling place, Charlson score, number of drugs). Patients were 92.9 ± 2.6 years old,. The number of drugs per patients was: I: 5.8 ± 2.9 , II: 6.2 ± 2.9 , III: 6.8 ± 3.2 . The prevalence of PIM users was: I: 63,5%, II: 61,5%, III: 49,7% (trend $p < 0.0001$). Together with an improvement of the health status during this 10-year period, drug consumption tended to increase while PIM consumption decreased but remained fairly high

Pharmacie

Mots clés : pharmacoépidémiologie, étude transversale répétée, inappropriés, Beers, sujet âgés, consommation médicamenteuse

Faculté de Pharmacie. 2 rue de Docteur Marcland. 87025 Limoges Cedex.