

# THÈSE

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE**

*Discipline* : MEDECINE.

*Spécialité* : Santé publique.

Présentée et soutenue par

**Max PRUDENT**

Le 18 Décembre 2017

Thèse dirigée par le Professeur Jean-Luc NOVELLA.

---

**IATROGÉNIE ASSOCIÉE A LA PRESCRIPTION DE PSYCHOTROPES**

**CHEZ LES SUJETS AGÉS.**

---

## JURY

<b>M. Damien JOLLY</b>	Professeur	CHU de Reims	Président
<b>M. Jean-Luc NOVELLA</b>	Professeur	CHU de Reims	Directeur de thèse
<b>Mme. Christine PERRET-GUILLAUME</b>	Professeure	CHU de Nancy	Rapporteur
<b>M. Pierre VANDEL</b>	Professeur	CHU Besançon	Rapporteur



## **REMERCIEMENTS**

**À mon directeur de thèse**

**A Monsieur le Professeur Jean-Luc NOVELLA**

Professeur de Gériatrie,

Praticien Hospitalier – Responsable de Structure Interne Service de Gériatrie Aigue et Médecine Interne – Chef du pôle Autonomie-Santé – CHU de Reims

Merci pour la confiance que tu m’as accordée durant ces longues années. Tu as su, par ta patience, ta gentillesse, ta compétence, me guider, m’accompagner dans ce travail. Je te remercie pour tes précieux conseils. Ces années passées sous ta direction ont été riches d’enseignements. Je te prie de trouver ici l’expression de mon profond respect et toute mon amitié pour tout ce que tu m’as apporté, et ces mots sont peu de choses. Avec toute ma gratitude.

**À Monsieur le Professeur Damien JOLLY,**

Professeur d’épidémiologie, d’économie de la santé et prévention,

Praticien Hospitalier – Responsable de l’Unité de coordination de la recherche clinique – CHU de Reims

Je vous remercie de m’avoir ouvert les portes de l’EA 3797 et d’avoir accompagné par votre expertise, votre disponibilité et votre gentillesse, le bon déroulement de ce travail.

Vous trouverez ici l’expression de toute ma gratitude et mon plus profond respect.

**À Monsieur le Docteur Moustapha DRAMÉ**

Maître de conférences des universités-Praticien hospitalier en Santé Publique, CHU de Reims.

Merci pour tout !. Dans toutes les étapes de ce travail tu as été attentif, discret, mais toujours présent. Tu m’as accompagné, encouragé, conseillé, écouté. Tes conseils m’ont été précieux jusqu’au bout. Je te dois d’avoir trouvé le courage de mener ce travail jusqu’à son terme et je t’en suis profondément reconnaissant.

Que tu trouves ici l’expression de ma sincère amitié, admiration et reconnaissance.

**À Monsieur le Docteur Rachid MAHMOUDI**

Praticien Hospitalier en Gériatrie, CHU de Reims

Ton accompagnement, ta rigueur, tout au long de ce travail ainsi que tes conseils et ton amitié m’ont été précieux, et en cela, je t’en suis reconnaissant. Tu as porté ce travail avec moi, même dans des moments difficiles pour toi. Reçois l’expression ma sincère gratitude et de toute mon amitié.

**A nos juges,**

**A Madame la Professeure Christine PERRET-GUILLAUME**

Professeure de Gériatrie,

Praticien Hospitalier – CHU de Nancy

Vous nous faites l’honneur de participer à ce jury de thèse, d’être rapporteur et de juger ce travail. Veuillez accepter l’expression de notre profonde gratitude et profond respect pour l’avis que vous porterez sur ce travail et qui nous sera très précieux.

**A Monsieur le Professeur Pierre VANDEL**

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Service de psychiatrie - CHU Saint Jacques –Besançon

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail. Merci pour l'intérêt que vous avez manifesté pour ce travail en acceptant d'être rapporteur. Votre regard expert, votre expérience et votre avis sont pour nous d'une très grande valeur.  
Veuillez accepter l'expression de notre profonde gratitude et profond respect.

**A Monsieur Le Professeur François Blanchard**

Vous m'avez accueilli en 2006 et cru dans mon projet. Je vous suis profondément reconnaissant pour votre gentillesse et votre chaleur relationnelle.

Je tenais aussi à remercier tout particulièrement :

**Dr Renaud PARJOIE, médecin conseil à l'ELSM de la Marne**, qui a vu naître ce travail et qui l'a aidé à se développer, par ses multiples connaissances, sa disponibilité et sa grande gentillesse. Merci Renaud !

**Tous les membres permanents et temporaires de l'EA 3797** : Merci d'avoir contribué à ce que je me sente « chez moi » dans cette unité de recherche grâce à votre chaleur et votre amabilité. Merci !

**Tous mes collègues de l'ELSM de la Marne** qui se reconnaîtront parce qu'ils contribuent à beaucoup de choses !

**La CNAMTS** et sa direction régionale du Nord Est qui m'ont accompagné.

**Dédicaces**

A Jeannick, pour ton amour, pour le bonheur que tu m'apportes et pour ...ta patience durant ces longues années... de labeur ! Merci mon amie.

A mes enfants et à ma petite Apolline, mes rayons de soleil.

A mon Père et ma Mère, vous qui me donnez la force d'être et d'avancer.

A Danièle (à qui je dédie ce travail), à mes frères et ma sœur, mes belles sœurs, mes neveux et nièces et les « nouvelles arrivées », ma « jolie Maman », et Madame Danyèle : Zot là !

## Résumé

Les sujets âgés sont souvent atteints de nombreuses comorbidités. Leur prise en charge thérapeutique selon les recommandations en vigueur peut être à l'origine d'une polymédication. La prescription de psychotropes est fréquemment retrouvée dans les traitements des sujets âgés. Cette classe thérapeutique est à haut risque iatrogène potentiel dans cette population vulnérable. Les effets indésirables médicamenteux les plus notables sont les chutes, les fractures et les troubles confusionnels. L'identification des psychotropes potentiellement inappropriés (PPI) chez les sujets âgés à l'aide de la liste de Beers a fait l'objet de peu de travaux.

Les objectifs de cette thèse étaient d'identifier les prescriptions de psychotropes potentiellement inappropriés (PPI), à l'aide des listes de Beers actualisées, dans les traitements de sujets hospitalisés ou vivant en Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD). Les facteurs liés à ces prescriptions ont aussi été recherchés.

La polymédication, ainsi que les troubles neuropsychiatriques du sujet âgé doivent rendre le prescripteur de psychotropes particulièrement vigilant dans cette population particulièrement vulnérable.

L'usage des listes de médicaments potentiellement inappropriés (MPI) pourrait permettre d'identifier les psychotropes au rapport bénéfice risque défavorable chez les sujets âgés. Et orienter le choix du prescripteur vers des traitements plus favorables au patient.

Mots-clés : Liste de Beers, psychotrope potentiellement inapproprié, polymédication, sujet âgé.

### **Abstract :**

Elderly people often have many comorbidities. Therapeutic management according to the recommendations in force may be at the origin of a polymedication. The prescription of psychotropic drugs is frequently found in the treatment of elderly patients. This therapeutic class is at high potential iatrogenic risk in this vulnerable population. The most notable adverse drug reactions are falls, fractures and confusion. The identification of potentially inappropriate psychotropic medications (PIP) in elderly subjects using the Beers list has received little attention.

The objective of this thesis was to identify the prescriptions of potentially inappropriate psychotropic drugs (PIP) using the updated Beers lists in the treatment of subjects hospitalized or living in the nursing home. Factors related to these treatments were also investigated.

Polymedication, as well as neuropsychiatric disorders in the elderly, should make the prescriber of psychotropic drugs particularly vigilant in this particularly vulnerable population.

The use of lists of potentially inappropriate medications (PIM) could identify psychotropic drugs with an unfavorable risk-benefit ratio in elderly subjects. And direct the choice of the prescriber towards treatments more favorable to the patient.

Keywords: Beers list, potentially inappropriate psychotropic, polymedication, elderly.

## Liste des abréviations

ACFA	Arythmies cardiaques par fibrillation auriculaire
AFSSaPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AGGIR	Autonomie Gérologique Groupes Iso Ressources
AIT	Accidents ischémiques transitoires
ANSM	Agence Nationale de sécurité du médicament
ARS	Agence régionale de Santé
ATC	Anatomical Therapeutical Chemical
AVC	Accidents vasculaires cérébraux
CH	Centre Hospitalier
CHU	Centre Hospitalo- Universitaire
CNAMTS	Caisse autonome d'assurance maladie des travailleurs salariés
CRPV	Centres régionaux de pharmacovigilance
DRDASS	Direction régionale Direction des affaires sanitaires et sociales
ECR	Essais contrôlés randomisés
EHPAD	Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
EIM	événement indésirable médicamenteux
HAS	Haute Autorité de Santé
IPET	Improving Prescribing in the Elderly Tool
MAI	Médicaments Index Adéquation
MPI	Médicaments potentiellement inappropriés
OMS	Organisation mondiale pour la santé
ONU	Organisation des Nations Unies
P.H.R.C	Programme Hospitalier de Recherche Clinique national
PPI	Psychotropes potentiellement inappropriés
SAFEs	Sujets Agés Fragiles Evaluation suivi
SAU	Service d'accueil d'urgences

## Table des matières

IV. Partie théorique .....	14
A. Vieillessement .....	14
1. Dans le monde : .....	14
2. En France .....	15
B. Iatrogénie médicamenteuse : .....	17
1. Généralités .....	17
a) La polypathologie .....	17
b) La polymédication .....	19
2. Déterminants de la iatrogénie.....	21
a) Définition de la iatrogénie médicamenteuse :.....	21
b) La polypathologie et la polymédication .....	22
c) Iatrogénie et polymédication .....	22
(1) Augmentation du risque iatrogène avec l'augmentation de la polymédication.....	23
(2) Gravité de la iatrogénie et âge .....	23
(3) Iatrogénie et classes médicamenteuses.....	25
d) Les modifications pharmacocinétiques.....	28
(1) Absorption .....	28
(2) Distribution :.....	28
(3) Métabolisme hépatique : .....	29
(4) Élimination rénale : .....	30
e) Les modifications pharmacodynamiques.....	32
f) Les défauts d'observance .....	32
g) L'automédication.....	35
h) Le manque de coordination entre les différents prescripteurs .....	35
i) La sous-représentation des sujets âgés dans les essais thérapeutiques.....	36
C. Iatrogénie médicamenteuse évitable.....	39

1.	Définition et épidémiologie.....	39
2.	Moyens de prévention de la iatrogénie .....	41
3.	Moyens explicites / Moyens implicites .....	42
a)	Les critères explicites :.....	42
(1)	Liste de Beers et ses adaptations : .....	42
(2)	Improving Prescribing in the Elderly Tool (IPET): .....	44
(3)	Outil Start and Stopp .....	44
(4)	Liste de Laroche.....	45
b)	Les critères implicites .....	45
(1)	Médicaments Index Adéquation (MAI) .....	45
D.	Iatrogénie associée à la prescription des psychotropes :.....	48
1.	Définition de psychotropes .....	48
2.	Classification des psychotropes.....	48
a)	Selon la classification ATC (Anatomical Therapeutical Chemical),.....	48
(1)	N05 les psycholeptiques.....	48
(2)	N06 les psychoanaleptiques.....	48
b)	Selon la dénomination commerciale, utilisée en France .....	48
(1)	Les anxiolytiques .....	49
(2)	Les hypnotiques.....	49
(3)	Les antidépresseurs .....	49
(4)	Les antipsychotiques (neuroleptiques) : .....	49
(5)	Les régulateurs de l'humeur.....	49
(6)	Les psychostimulants :.....	49
c)	Classification des psychotropes par Delay - Denicker modernisée par Pelicier et Thuillier (Figure 12) .....	50
3.	Epidémiologie de la consommation de psychotropes .....	50
a)	Dans de nombreux pays, .....	50

b) En Europe .....	51
(1) En France, .....	51
4. Iatrogénie liée aux psychotropes .....	55
a) L'épidémiologie en population adulte .....	55
b) II.- Les conséquences de la consommation de psychotropes .....	56
(1) Chutes et fractures : .....	56
(2) Syndromes confusionnels.....	57
(3) Accidents ischémiques transitoires, accidents vasculaires cérébraux, décès.....	57
(4) Autres troubles fonctionnels .....	58
V. PARTIE PRATIQUE.....	60
A. 1ère partie : approche théorique .....	60
1. Chez les sujets hospitalisés.....	60
2. Chez les sujets institutionnalisés en maison d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) .....	61
a) Etude 1.....	61
b) Etude 2.....	62
B. 2ème partie : projets de recherche.....	64
1. Notre projet de recherche se décompose en 3 parties : .....	64
a) Etude de la iatrogénie potentielle liée aux psychotropes chez des sujets âgés hospitalisés à partir de l'étude SAFES .....	64
b) Etude descriptive des comorbidités et les traitements d'un échantillon représentatif de la population résidant en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes..	64
c) Etude de la iatrogénie potentielle liée aux psychotropes chez des sujets âgés vivant en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes .....	65
2. Iatrogénie liée aux psychotropes chez des sujets âgés hospitalisés .....	66
a) Chapitre I : étude réalisée dans la cohorte SAFES .....	66
(1) Schéma de l'étude : .....	66
(2) Méthodes .....	66

(3) Résultats .....	75
3. Iatrogénie associée à la prescription des psychotropes chez des sujets âgés institutionnalisés .....	90
a) Chapitre II : Etudes réalisées en Etablissement d’hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) .....	90
(1) Etude 1.....	90
(2) Etude 2.....	102
III. DISCUSSION .....	124
1. Etude réalisée en établissement hospitalier .....	125
a) Etude 1 : Chez les sujets âgés hospitalisés de la cohorte SAFES .....	125
(1) Médicaments potentiellement inappropriés (MPI) : .....	125
(2) Psychotropes : .....	125
(3) Psychotropes potentiellement inappropriés (PPI): .....	127
(4) Interactions médicamenteuses .....	128
2. Etudes réalisées en EHPAD.....	129
a) Etude 2 chez les sujets âgés de 60 ans et plus institutionnalisés en EHPAD.....	129
b) Etude 3 chez les sujets âgés de 65 ans et plus institutionnalisés en EHPAD.....	131
(1) Psychotropes : .....	131
(2) Psychotropes potentiellement inappropriés (PPI): .....	132
IV. LIMITES DE NOS ETUDES .....	136
V. PERSPECTIVES.....	139
VI. CONCLUSION .....	142
VII. BIBLIOGRAPHIE.....	143

**IATROGÉNIE ASSOCIÉE A LA PRESCRIPTION DE PSYCHOTROPES  
CHEZ LES SUJETS AGÉS**

## **I Partie théorique**

## **IV. Partie théorique**

### **A. Vieillesse**

#### **1. Dans le monde :**

Le vieillissement démographique est un tournant social marquant du XXI<sup>ème</sup> siècle. En effet, l'augmentation du pourcentage de personnes âgées dans la population mondiale impacte directement le secteur de la santé.

Entre 2000 et 2015, la population mondiale des personnes âgées de 60 ans ou plus a connu un accroissement de 48,4%, passant de 607,1 millions à 909,9 millions d'habitants. Et elle devrait plus que doubler à l'horizon 2050 pour atteindre un effectif de près de 2,1 milliards.

De son côté, le nombre de personnes âgées de 80 ans et plus devrait tripler, passant de 125 millions en 2015 à 434 millions en 2050.

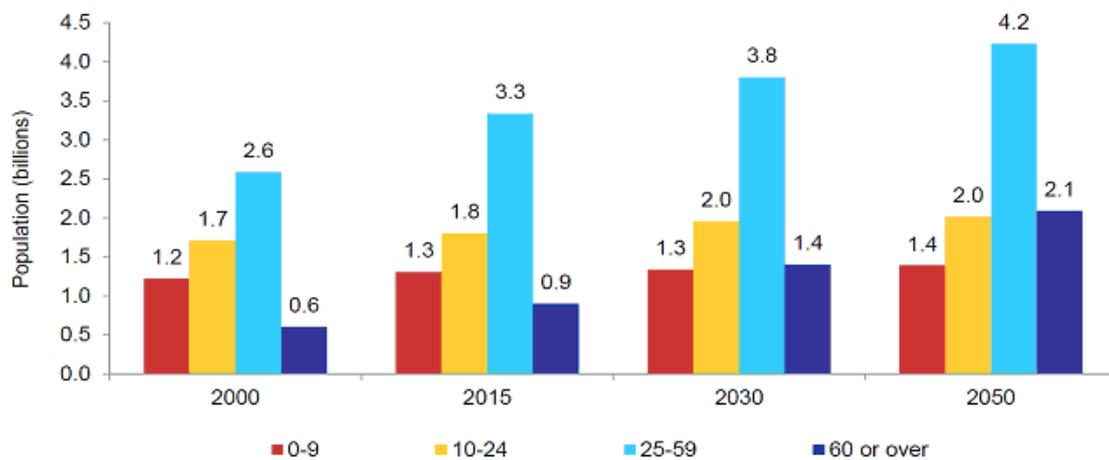
Les progrès en matière de santé publique et de technologies médicales, ainsi que l'amélioration des conditions de vie permettent d'expliquer cet allongement de l'espérance de vie, particulièrement aux âges avancés de la vie. (1)

La réduction de la mortalité infantile, l'amélioration de l'accès à l'éducation, à l'emploi et au planning familial ont contribué à une réduction des taux de natalité.

L'accroissement de la longévité conjugué à une baisse des taux de fécondité se traduit par des changements structurels par tranche d'âge de la population inévidents avec une diminution de la part des enfants contrastant avec un accroissement continu de la part des personnes âgées (2) (1).

C'est ainsi qu'en 2030, les personnes âgées de 60 ans et plus devraient être plus nombreuses que les enfants de 0 à 9 ans (1,4 milliard contre 1,3 milliards); et en 2050, l'effectif de cette population âgée devrait dépasser celui des adolescents et adultes jeunes de 10 à 24 ans (2,1 milliards contre 2,0 milliards) Figure 1

Figure II.14.  
Global population by broad age group, 2000, 2015, 2030 and 2050



Data source: United Nations (2015). *World Population Prospects: The 2015 Revision*.

Figure 1. Population globale par tranches d'âges en 2000, 2015, 2030 et 2050 (**REPRODUCTION NON AUTORISÉE**).

## 2. En France

La France n'a pas échappé à ce vieillissement démographique

En 2015, la population française était de 64 395 000 habitants (3), (1). Et les personnes âgées de 60 ans et plus représentaient un peu plus d'1/4 de la population nationale (25,6%), pour un effectif de 16.249.000. Selon les estimations de l'ONU, cette population pourrait atteindre 22.592.000 habitants en 2050 soit près d'une personne sur 3 (31,8%).

C'est l'amélioration de l'espérance de vie des sujets de 60 ans et plus qui a le fortement contribué à cette transition démographique.

Selon l'ONU, en France en 2013, l'espérance de vie à la naissance était de 78,8 ans pour un homme et de 84,9 ans pour une femme. L'espérance de vie à 60 ans en 2015 était de 22,9 ans pour un homme contre 27,2 ans pour une femme (1).

Un autre indicateur a été défini : L'[espérance de vie](#) en bonne santé, ou espérance de vie sans incapacité (EVS) ou Healthy Life Years (HLY, ou « années de vie en bonne santé »).

Il traduit le nombre d'années que l'on peut espérer vivre en bonne santé ou sans incapacité au sein de l'espérance de vie (4).

Selon l'ONU, en France en 2013, l'espérance de vie en bonne santé était de 69 ans pour un homme et de 74 ans pour une femme (1).

Ainsi, si l'espérance de vie augmente en France, les gains d'années de vie se font aux âges les plus avancés, période de vie pendant laquelle les personnes concernées sont en moins bonne santé, polypathologiques et atteintes de limitations fonctionnelles.

## **B. Iatrogénie médicamenteuse :**

### **1. Généralités**

#### **a) La polypathologie**

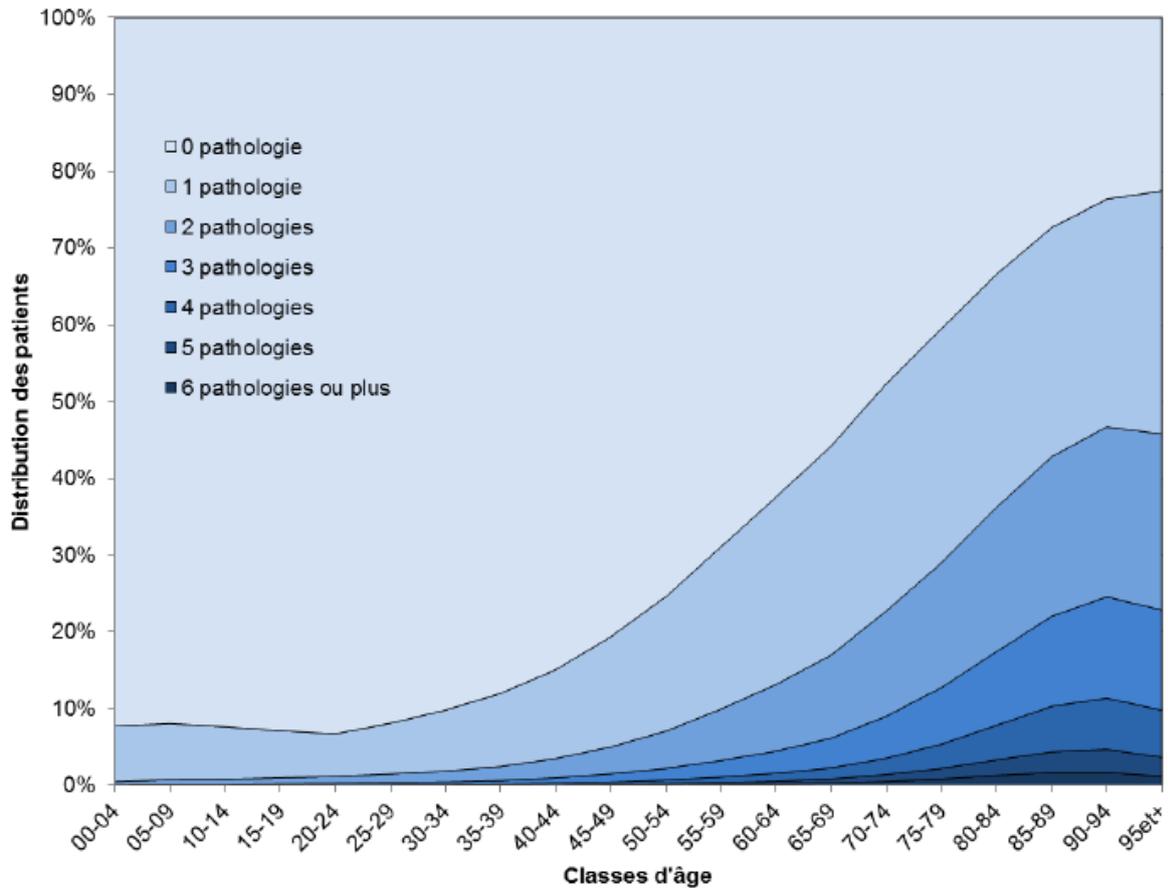
L'allongement de l'espérance de vie, particulièrement dans les classes d'âges les plus avancées de la vie, est liée aux progrès médicaux. Elle s'accompagne d'une augmentation des maladies chroniques et des incapacités qu'elles entraînent.

Selon une étude québécoise (5), la prévalence de la polypathologie, définie par l'existence de 2 pathologies chroniques et plus, était assez élevée et augmentait significativement avec l'âge chez les hommes et les femmes. Elle était respectivement selon les groupes d'âge de 18 à 44 ans, de 45 à 64 ans, et 65 ans et plus de 68 %, 95 %, et 99 % chez les femmes et 72 %, 89% et 97 % chez les hommes.

Salisbury et al, en 2011 (6), ont étudié le pourcentage de patients polypathologiques et les relations entre la polypathologie et les soins primaires en médecine de ville. Les résultats montraient une polypathologie fortement liée à l'âge et un taux de consultation plus élevé chez les personnes polypathologiques.

En France, entre 2011 et 2013, la prévalence de la polypathologie augmentait avec l'âge, s'élevant rapidement à partir de 50 ans : 29% des hommes entre 70 et 74 ans cumulaient au moins deux pathologies. Au moins trois pathologies étaient retrouvées chez 18% des hommes entre 75 et 79 ans, et chez 30% des hommes entre 85 et 89 ans. Figure 2 (7).

## Nombre de maladies chroniques\*, selon l'âge, en 2013



\* Il s'agit des pathologies chroniques exclusivement  
(hors traitements chroniques, hors hospitalisations ponctuelles et hors maternité).  
Champ : Régime général

Figure 2. Nombre de maladies chroniques selon l'âge en 2013

Cette polypathologie représente un véritable défi pour les systèmes de santé. Elle rend nécessaire la coordination des soins chez les sujets malades et la hiérarchisation de la prise en charge thérapeutique des pathologies multiples des sujets âgés. Elle requiert la mise en place d'une stratégie d'application des recommandations professionnelles par pathologie, qui prend en compte les risques liés à la iatrogénie médicamenteuse.

## **b) La polymédication**

Plusieurs auteurs définissent la polymédication par l'utilisation de 5 médicaments ou plus (8) (9).

La polyopathie liée à l'âge s'accompagne souvent d'une polymédication liée à la prise en charge de différentes comorbidités selon les recommandations professionnelles actualisées (10).

Ce constat est fait par de nombreux auteurs.

Aux Etats-Unis, le nombre de consultations médicales avec 5 prescriptions médicamenteuses ou plus chez les personnes âgées est passé de 6,7 % à 18,7 % entre 1990 et 2000 (11). Des tendances similaires ont été observées en Suède, avec une augmentation de 15 % de polymédication (10 médicaments ou plus) entre 2005 et 2008, et en Nouvelle-Zélande où elle est passée de 1,3 à 2,1 % entre 2005 à 2013 (12), (13), (14).

En France,

En 2001, les plus de 65 ans consommaient 39% des médicaments prescrits en ville (15).

Selon le rapport de Verger de 2013, les plus de 60 ans consommaient plus de 40 % des médicaments remboursés par l'assurance maladie (16).

En 2005, 15% de la population de plus de 65 ans consommaient 7 médicaments ou plus par jour (17).

En 2011, selon les données de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB 2011), 90% des séniors de plus de 70 ans consommaient en moyenne 1 médicament par jour, dont 8 médicaments chez les sujets âgés de 70 à 80 ans et 9,92 chez ceux de 90 ans à 100 ans (18).

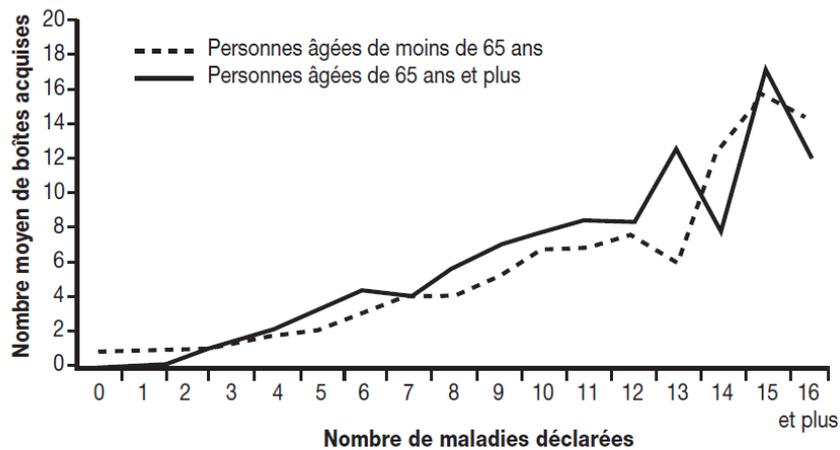
Entre avril 2012 et mars 2013, selon une enquête de l'IRDES, 14% à 49% des sujets de plus de 75 ans et plus traités en médecine libérale consommaient au moins 5 médicaments par jour (selon l'indicateur de polymédication retenu) (13), (14).

Si la consommation médicamenteuse augmente avec l'âge, l'âge est étroitement associé à la polyopathie dont la prise en charge médicamenteuse selon les recommandations professionnelles explique la polymédication.

En effet, en 2000, selon l'enquête ESPS, la consommation médicamenteuse des personnes âgées se caractérisait par une polymédication étroitement liée à la

polypathologie. La figure 3 souligne l'aggravation de la polymédication en relation avec la dégradation de l'état de santé en lien avec l'âge (19).

Nombre moyen de boîtes de médicaments acquises en un mois selon le nombre de maladies déclarées



Source : CREDES, Enquête ESPS 2000.

**Figure 1. Nombre de boîtes de médicaments acquises en un mois selon le nombre de maladies déclarées (REPRODUCTION NON AUTORISÉE)**

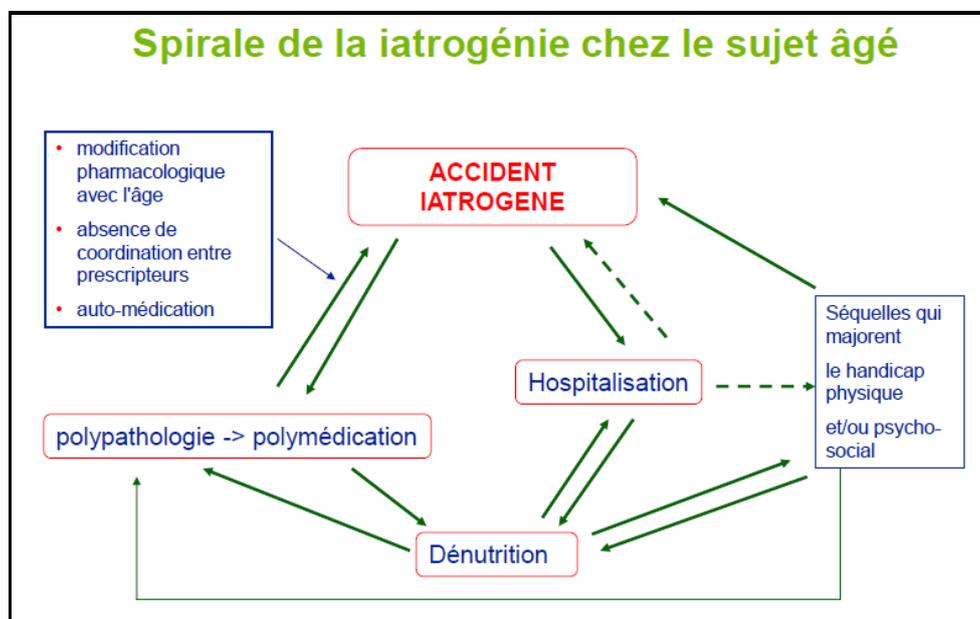
Ces faits sont confirmés par de nombreux auteurs qui soulignent que l'augmentation de la prévalence des pathologies chez le sujet âgé favorise la polymédication. Ainsi, quand on applique aux patients polypathologiques ou atteint de plusieurs comorbidités les recommandations médicales publiées, cela se traduit par une polymédication pouvant être à l'origine d'une iatrogénie médicamenteuse par interactions médicamenteuses ou par effets médicamenteux indésirables (20).

## 2. Déterminants de la iatrogénie

### a) Définition de la iatrogénie médicamenteuse :

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a défini la iatrogénie médicamenteuse comme la survenue d'un événement médicamenteux indésirable ou d'une réaction nocive à un médicament, qui n'est ni souhaitée ni attendue, et en dehors d'une inefficacité du traitement, d'un empoisonnement ou d'une overdose volontaire. (21)

Selon FERCHICHI (22) (Fig4), les causes de l'iatrogénie sont multiples et peuvent participer à une spirale pouvant majorer le risque de survenue de cette iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé.



**Figure 2. Spirale de la iatrogénie chez le sujet âgé (REPRODUCTION NON AUTORISÉE)**

Les causes de cette iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé peuvent être les suivantes :

- la polypathologie et la polymédication
- les modifications pharmacocinétiques
- les modifications pharmacodynamiques

- les défauts d'observance
- l'automédication
- le manque de coordination entre les différents prescripteurs
- la sous-représentation des sujets âgés dans les essais thérapeutiques

### **b) La polypathologie et la polymédication**

Précédemment abordés comme facteurs de risque de iatrogénie médicamenteuse, la polypathologie peut être à l'origine d'une polymédication légitime qui peut être en lien direct avec des événements médicamenteux indésirables chez le sujet âgé.

### **c) Iatrogénie et polymédication**

Plusieurs auteurs ont mis en évidence la relation entre polymédication et iatrogénie médicamenteuse.

Grymonpre en 1988 a souligné la relation linéaire qui existe entre le nombre de médicaments prescrits, le nombre de maladies et celui des événements indésirables médicamenteux (EIM) (23).

GURWITZ et al en 2003 ont montré qu'il existait un lien statistique entre le nombre de médicaments consommés par un patient âgé et la fréquence de survenue des événements indésirables médicamenteux (24).

En 2004, en ambulatoire, Fried et al ont eux aussi mis en évidence chez les sujets de 65 ans et plus un lien statistiquement significatif entre le nombre de médicaments utilisés et la survenue de la iatrogénie médicamenteuse (25).

Cette relation entre polymédication et iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé est aussi soulignée par Cresswell et al en 2007 (26).

Une étude italienne publiée en 2002 à propos de 28 411 sujets âgés hospitalisés rapporte que chez 964 patients (3,4%), l'hospitalisation était due à un événement indésirable médicamenteux (EIM). Les principaux médicaments responsables étaient les diurétiques, les inhibiteurs calciques, les AINS et la digoxine. Le nombre de médicaments prescrits chez ces patients était un facteur prédictif d'hospitalisation

pour EIM avec un OR de 1,24 (1.20–1.27 ; IC à 95%) pour chaque médicament supplémentaire (27).

### **(1) Augmentation du risque iatrogène avec l'augmentation de la polymédication**

Calderon-Larranaga et al, en 2012 ont souligné une augmentation de 12 à 28% du risque d'effet indésirable médicamenteux pour tout nouveau médicament ajouté à un traitement, après ajustement sur des facteurs de risque iatrogéniques connus comme l'âge, le sexe, la polymédication, la fréquence des visites médicales de ville, et l'importance de la polyopathie (28).

Dans leur étude, Lamy et al ont montré que l'incidence des effets médicamenteux indésirables augmentait exponentiellement avec le nombre de médicaments prescrits : un effet indésirable médicamenteux survenait chaque année chez 4 % des patients qui prenaient 5 médicaments ou moins contre 54 % de ceux qui prenaient plus de 16 médicaments (Lamy 1990) (29).

Onder et al ont mis en évidence en 2002 un risque d'hospitalisation pour iatrogénie médicamenteuse chez des sujets âgés en moyenne de 70 ans pour tout médicament supplémentaire ajouté au traitement. (OR = 1,24 (1.20 – 1.27 ; IC : 95%) (27).

### **(2) Gravité de la iatrogénie et âge**

De nombreuses études ont cherché à mesurer les conséquences de la iatrogénie médicamenteuse par l'hospitalisation.

Pour Montamat et al, les effets indésirables médicamenteux étaient plus graves chez les personnes âgées et 20 % de ces effets indésirables conduisaient à une hospitalisation (29).

Begaud et al. ont montré que les effets indésirables médicamenteux étaient en moyenne deux fois plus fréquents après 65 ans (30) et que 10 à 20% de ces effets indésirables conduisaient à une hospitalisation (31).

Une méta-analyse réalisée en 2002 par Beijer et al. à partir d'une revue de 17 études démontrait que l'incidence des hospitalisations pour effets indésirables médicamenteux était quatre fois plus importante chez la personne âgée (16,6%) que chez le sujet jeune (4.1%) (32).Figure 5

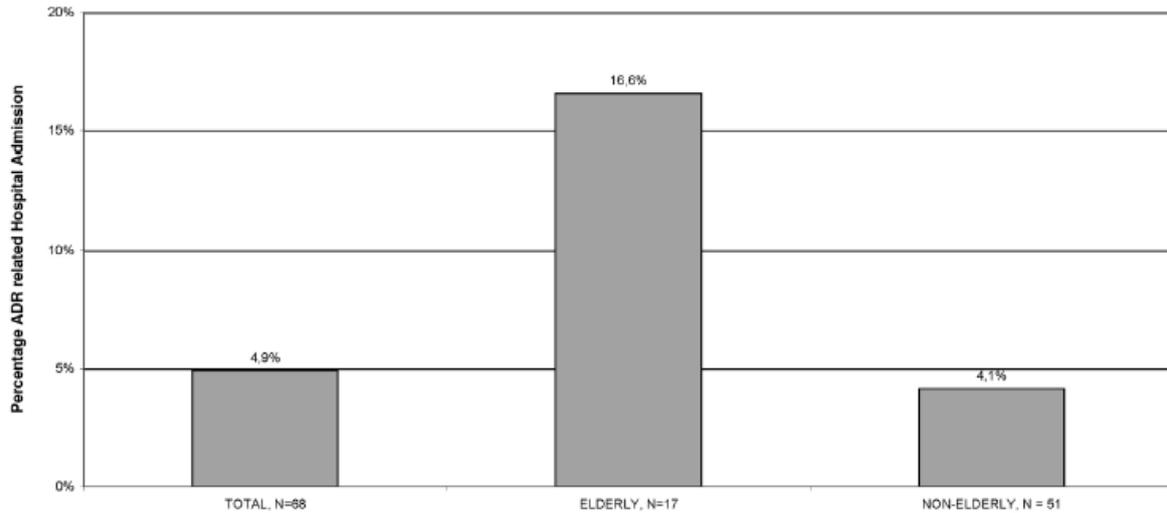


Figure 5. Taux d'hospitalisation pour effet médicamenteux indésirable (REPRODUCTION NON AUTORISÉE)

En 2004, Pirmohamed et al ont analysé de façon prospective 18 820 admissions hospitalières consécutives chez des sujets de plus de 16 ans. Ils ont mis en évidence que 5,2% des admissions étaient directement liées à un accident iatrogène. L'âge moyen des sujets admis pour iatrogénie médicamenteuse (76 ans) était plus élevé que celui de l'ensemble des tous les sujets hospitalisés (66 ans) (33).

Une méta-analyse américaine réalisée par Lazarou et al. montrait une incidence des effets médicamenteux indésirables responsables de 4,7% (IC 95% [3,1%-6,2%]) des hospitalisations. Cette méta-analyse soulignait l'existence de plusieurs facteurs de risque d'effets médicamenteux indésirables graves dont l'âge avancé (34).

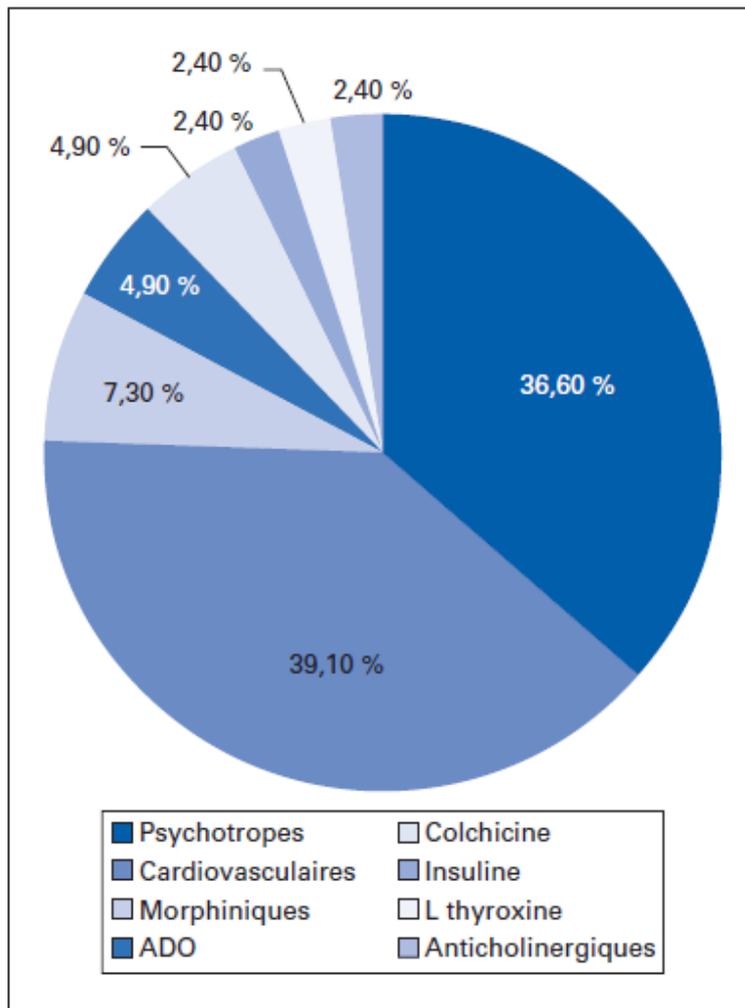
En France, en 2007, une étude prospective a été menée par le réseau des Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) de France sur un échantillon représentatif des services de court séjour issu de Centres Hospitalo Universitaires (CHU) et Centres Hospitaliers (CH). Il s'agissait de l'étude EMIR. L'effectif inclus était de 2 692 malades dont 51,4% d'hommes et 48,6% de femmes d'âge moyen 52 ans. L'analyse a permis de retenir 97 cas d'effets indésirables médicamenteux. Les malades hospitalisés pour effet indésirable médicamenteux (âge moyen 62 ans) étaient en moyenne plus âgés que ceux hospitalisés pour un autre motif. On pouvait retrouver comme médicaments iatrogènes: les médicaments du système nerveux central (26%), les médicaments cardiovasculaires (21,6%) et les antinéoplasiques et immunomodulateurs (16,8%) (35).

### **(3) Iatrogénie et classes médicamenteuses**

Quatre groupes thérapeutiques sont principalement incriminés dans la survenue d'effets indésirables dans la population âgée. Ce sont les médicaments à visée cardiovasculaire (diurétiques, digoxine, anticoagulants), les psychotropes (neuroleptiques, hypnotiques, antidépresseurs), les analgésiques et anti-inflammatoires (aspirine, anti-inflammatoires non stéroïdien) et les anti-infectieux.

Dans l'étude française de l'APNET portant sur 43 services hospitaliers de médecine, les médicaments responsables de iatrogénie médicamenteuse étaient les médicaments cardiovasculaires (24% des cas), les anti-inflammatoires et les antalgiques (22% des cas), les médicaments neuro-psychiatriques (13% des cas) (36). Les psychotropes seraient, quant à eux, responsables de 10 à 30 % des hospitalisations en urgence pour iatrogénie médicamenteuse, surtout chez les personnes âgées.(36)

Berthoux et al, en 2013, dans une étude portant sur la iatrogénie médicamenteuse, identifiait certaines classes thérapeutiques responsables d'effets médicamenteux indésirables chez des sujets âgés en moyenne de 84,8 ans : médicaments à visée cardiovasculaire, psychotropes puis morphiniques. Les classes thérapeutiques les plus incriminées dans cette étude sont dans la figure 6 (37).



Répartition des médicaments incriminés dans les EIM.  
 ADO : antidiabétiques oraux.  
*Distribution of the medicines that induce drug adverse events. ADO: antidiabétiques oraux (oral antidiabetic).*

**Figure 6. Répartition des médicaments incriminés dans les effets médicamenteux indésirables ADO : antidiabétiques oraux ((REPRODUCTION NON AUTORISÉE)**

MOORE et al identifient dans leur étude, en 1996, les classes médicamenteuses fréquemment prescrites et qui sont le plus souvent en cause dans la iatrogénie médicamenteuse du sujet âgé: médicaments cardio-vasculaires, psychotropes, anticoagulants et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), médicaments à marge thérapeutique étroite (digitaliques, anticoagulants, sulfamides hypoglycémiant) (38), (39).

En ambulatoire, pour Fried et al les médicaments significativement liés aux effets médicamenteux indésirables chez les sujets âgés étaient : les anticoagulants, les antidépresseurs, les anti-infectieux / antibiotiques, les médicaments cardiovasculaires, les diurétiques, les traitements hormonaux et les corticostéroïdes (25) (24) (Figure 7).

Prescription Drug Class	Adverse Drug Events, No. (%)		
	Overall (N = 1523)	Preventable (n = 421)	Nonpreventable (n = 1102)
Cardiovascular	396 (26.0)	103 (24.5)	293 (26.6)
Antibiotics/anti-infectives	224 (14.7)	13 (3.1)	211 (19.1)
Diuretics	203 (13.3)	93 (22.1)	110 (10.0)
Nonopioid analgesics	180 (11.8)	65 (15.4)	115 (10.4)
Anticoagulants	121 (7.9)	43 (10.2)	78 (7.1)
Hypoglycemics	103 (6.8)	46 (10.9)	57 (5.2)
Steroids	80 (5.3)	11 (2.6)	69 (6.3)
Opioids	74 (4.9)	28 (6.7)	46 (4.2)
Antidépresseurs	48 (3.2)	15 (3.6)	33 (3.0)
Antiséizure	35 (2.3)	19 (4.5)	16 (1.5)
Antihyperlipidemics	30 (2.0)	2 (0.5)	28 (2.5)
Antineoplastics	26 (1.7)	1 (0.2)	25 (2.3)
Gastrointestinal tract	20 (1.3)	1 (0.2)	19 (1.7)
Nutrients/supplements	20 (1.3)	5 (1.2)	15 (1.4)
Antiplatelets	18 (1.2)	7 (1.7)	11 (1.0)
Respiratory tract	12 (0.8)	4 (1.0)	8 (0.7)
Sedatives/hypnotics	9 (0.6)	6 (1.4)	3 (0.3)
Antipsychotics	8 (0.5)	4 (1.0)	4 (0.4)
Hormones	8 (0.5)	2 (0.5)	6 (0.5)
Osteoporosis	8 (0.5)	1 (0.2)	7 (0.6)
Muscle relaxants	7 (0.5)	3 (0.7)	4 (0.4)
Thyroid	7 (0.5)	4 (1.0)	3 (0.3)
Antigout	6 (0.4)	1 (0.2)	5 (0.5)
Antiparkinsonians	4 (0.3)	0	4 (0.4)
Dermatologic	2 (1.3)	0	2 (1.8)
Alzheimer disease	2 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.1)
Antihistamines	2 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.1)
Immunomodulators	2 (0.1)	0	2 (0.2)
Ophthalmics	2 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.1)
Vaccines	1 (0.1)	0	1 (0.1)

\*Drugs in more than 1 category were associated with some events. Frequencies in each column sum to greater than the total number of events.

**Figure 7. Fréquence des effets indésirables médicamenteux par classes thérapeutiques (REPRODUCTION NON AUTORISÉE)**

## **d) Les modifications pharmacocinétiques**

La vulnérabilité du sujet âgé aux effets indésirables médicamenteux s'explique par les modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des médicaments liées au vieillissement et par le médicament lui-même (40) (41) (42)

La pharmacocinétique a pour objectif d'étudier le devenir des médicaments dans l'organisme. Elle comprend les mécanismes qui interviennent sur la disponibilité des produits actifs dans l'organisme incluant l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination de la molécule.

Certaines modifications du devenir du médicament liées au vieillissement ont une conséquence directe sur les règles de prescriptions chez la personne âgée (Figure 8).

### **(1) Absorption**

L'absorption dépend :

- des caractéristiques du médicament : sa voie d'administration, ses propriétés physico-chimiques, son hydrosolubilité ou sa liposolubilité, la taille de la molécule,
- des caractéristiques du patient : son pH gastrique, sa vitesse de vidange gastrique, son alimentation, son âge, les pathologies associées (gastriques ou cardiaques), sa susceptibilité génétique.

L'absorption des médicaments est peu altérée chez le sujet âgé.

Les principales modifications liées à l'âge sont une diminution de la sécrétion d'acide gastrique, de la vitesse de vidange gastrique, de la motilité gastro-intestinale, du débit sanguin et de la surface d'absorption (40) (41) (42).

Les effets cumulés de la réduction de la sécrétion acide gastrique, du ralentissement de la vidange de l'estomac, de la diminution de la motilité intestinale et du flux sanguin splanchnique n'ont en général pas de conséquence sur le passage sanguin du médicament chez la personne âgée. Par contre, les autres voies d'administration (transcutanée, buccale, rectale) sont sujettes à de grandes variations interindividuelles de la vitesse d'absorption ou de la quantité absorbée.

### **(2) Distribution :**

La composition corporelle se modifie avec l'âge.

Les principales modifications liées à l'âge sont une diminution de la masse corporelle, de l'eau corporelle, de l'albuminémie, et de la vascularisation des tissus (40), (41), (42).

Les facteurs pouvant modifier la distribution d'un médicament dans l'organisme sont le volume liquidien, le rapport masse maigre/tissus adipeux, l'hémodynamique, la modification des protéines plasmatiques. L'eau totale de l'organisme et la masse maigre diminuent tandis que la proportion de tissu adipeux augmente. Le volume de distribution des médicaments hydrosolubles s'en trouve diminué, ce qui est à l'origine d'une augmentation de la concentration des produits au niveau des récepteurs (p. ex. digoxine : diminution de la posologie). À l'inverse, le volume de distribution des produits lipophiles est augmenté avec un risque d'une prolongation de l'effet thérapeutique à l'arrêt du médicament (par exemple les benzodiazépines).

Les médicaments peuvent se lier à différentes protéines comme l'albumine, les lipoprotéines, l'alpha 1-glycoprotéine, les alpha, bêta et gamma globulines. Le vieillissement physiologique ne modifie pas la fixation des médicaments à l'albumine mais par contre, la polymédication augmente le risque d'interaction entre médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques (antidépresseurs tricycliques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, furosémide, fibrates, sulfamides hypoglycémiants...). (40), (41), (42).

### **(3) Métabolisme hépatique :**

Ce métabolisme correspond à la transformation par une réaction enzymatique d'un médicament en un ou plusieurs composés actifs ou inactifs.

Le principal site reste le foie. Le foie est un organe épurateur important, recevant 1,5 litre de sang par minute. Les hépatocytes contiennent un grand nombre d'enzymes impliqué dans le métabolisme des médicaments, dont le cytochrome P450. Le métabolisme hépatique diminue d'environ 30 % après 70 ans (20) (43) et le flux sanguin hépatique diminue de 0,3 à 1,5 % par an à partir de 25 ans.

Avec l'âge, la réduction du métabolisation hépatique (diminution de la masse hépatique, du flux sanguin hépatique et activité enzymatique hépatique moins efficace) entraîne une augmentation de la biodisponibilité des médicaments qui

subissent un premier passage hépatique important. Ainsi il faut diminuer la posologie des psychotropes (sertraline, clorzépane), de certains bêta-bloquants (acébutolol, labétalol, métoprolol...), des inhibiteurs calciques (vérapamil, diltiazem, dihydropyridines) et de la morphine. Le système enzymatique du cytochrome P450 et les mécanismes de conjugaison hépatique restent inchangés avec l'âge (40), (41), (42).

#### **(4) Élimination rénale :**

Elle constitue l'étape la plus modifiée par l'âge. La diminution de la filtration glomérulaire, du flux sanguin rénal, de la sécrétion et de la réabsorption tubulaire nécessite des ajustements de la posologie des médicaments à excrétion rénale. La mesure approchée de la clairance de la créatinine par la formule de Cockcroft et Gault ou la formule du MDRD (Modified of the diet in renal disease) est systématique. Pour exemple, on peut citer quelques médicaments courants qui nécessitant une adaptation de la posologie en fonction de la clairance de la créatinine : digoxine, sulfamides hypoglycémisants, aminosides, fluoroquinolones, pénicillines, IEC.

Étapes	Modifications avec l'âge	Conséquences
Absorption orale	⊕ <b>Augmentation</b> du pH gastrique	Modification de dissolution, solubilité et ionisation des formes galéniques
	⊖ <b>Diminution</b> de la surface de la muqueuse digestive, vidange gastrique, motilité sanguine et débit sanguin	⊖ <b>Diminution</b> de la biodisponibilité orale
	⊕ <b>Augmentation de la</b> vitesse d'absorption et du temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale	
Absorption IM, SC, transdermique	⊖ <b>Diminution</b> de la perfusion régionale des tissus	⊖ <b>Diminution</b> de la résorption
Distribution	⊕ <b>Augmentation</b> de la masse grasse, ⊖ <b>diminution</b> masse musculaire	⊕ <b>Augmentation</b> du Volume de distribution et de la ½ vie d'élimination des molécules liposolubles
	⊖ <b>Diminution</b> de l'eau totale	⊖ <b>Diminution</b> du Volume de distribution et de la ½ vie d'élimination des molécules hydrosolubles
	⊖ <b>Diminution</b> de l'albuminémie	⊕ <b>Augmentation</b> de la fraction libre
	⊖ <b>Diminution</b> du débit cardiaque	⊕ <b>Augmentation</b> de la délai d'action
Métabolisme hépatique	⊖ <b>Diminution</b> du pouvoir de métabolisation	Saturation des voies de métabolisation
	⊖ <b>Diminution</b> de l'activité enzymatique	⊖ <b>Diminution</b> de la réaction de phase I
Élimination	⊖ <b>Diminution</b> du flux sanguin	⊕ <b>Augmentation</b> de la ½ vie d'élimination des médicaments ou métabolites actifs éliminés à plus de 60 % par voie urinaire
	⊖ <b>Diminution</b> de la filtration glomérulaire	
	⊖ <b>Diminution</b> de la fonction tubulaire	
	⊖ <b>Diminution</b> de la capacité de résorption	

Figure 8. Modifications pharmacocinétiques liées à l'âge et leurs conséquences

### **e) Les modifications pharmacodynamiques**

La pharmacodynamique est la capacité des organes cibles à répondre aux médicaments.

Le vieillissement s'accompagne d'une altération de la liaison entre le médicament et son récepteur, responsable d'une modification de la sensibilité à de nombreux médicaments, et d'une moindre efficacité des systèmes de contre-régulation (42) (44). L'impact du vieillissement physiologique sur la pharmacodynamie reste mal connu. L'avancée en âge peut entraîner une réduction progressive des mécanismes homéostatiques. Ces altérations pharmacodynamiques peuvent dans certains cas n'avoir aucune manifestation clinique, ou au contraire entraîner un effet indésirable ou une inefficacité thérapeutique.

Dans le système cardiovasculaire, la réponse hypotensive aux antihypertenseurs est majorée. La sensibilité aux agonistes adrénergiques diminue avec l'âge et l'accélération du rythme cardiaque sous atropine, inhibiteurs calciques dihydropyridines ou dérivés nitrés est moins marquée. L'action alphabloquante des phénothiazines, des antihistaminiques et des antidépresseurs tricycliques est majorée, favorisant l'hypotension artérielle (42) (44). La sensibilité du système nerveux central aux benzodiazépines, au métoclopramide, à l'hydroxyzine et aux opiacés est augmentée et contribue à majorer le risque de syndrome confusionnel (42) (44). La réponse bronchodilatatrice à la théophylline et aux bêtamimétiques est diminuée. Les hypothermies sont plus importantes et plus fréquentes sous phénothiazines, benzodiazépines, opioïdes et antidépresseurs tricycliques. L'altération de la tolérance glucidique est expliquée par une résistance majorée à l'insuline (42), (44).

### **f) Les défauts d'observance**

« L'observance » peut se définir par : « l'action d'obéir à une habitude, de se conformer à un modèle, une coutume ; la règle de conduite elle-même, convention. » (Dictionnaire Larousse).

Elle correspond au degré de concordance entre le comportement d'un individu vis-à-vis de son traitement médicamenteux et les prescriptions ou recommandations médicales qui lui ont été faites par le ou les professionnels de santé.

Le terme « compliance » est également utilisé pour désigner la plus ou moins grande obéissance du patient et son désir de se conformer aux directives médicales.

Ces notions se définissent dans la pratique médicale par le respect strict des prescriptions en termes d'horaires, de posologie et de contenu.

L'« adhésion au traitement » correspond à l'ensemble des conditions permettant une participation active du patient à l'observance de son traitement, comme la motivation, de l'acceptation, de l'information. Elle implique un contrat thérapeutique aux bases et objectifs cliniques clairs, négocié et accepté par le patient et les professionnels de santé concernés (45). Le défaut d'observance correspond en grande partie à une utilisation sous optimale du traitement prescrit ou « underuse ». Ainsi, 90 % des patients non adhérents le seraient par une réduction des doses, des horaires, voire l'arrêt de certains traitements. Les 10% restants de patients inobservants seraient des surconsommants médicamenteux ou « misuse » (46).

Ce défaut d'observance serait à l'origine de nombreuses hospitalisations chez les sujets âgés. Selon Col, Fanale et al, 11% des admissions en urgence en gériatrie dans un échantillon de 315 patients âgés de plus de 65 ans (moyenne d'âge :77 ans) le seraient pour défaut d'observance (47). Pour Lazarovici, la mauvaise observance concernerait 40 à 60 % des sujets âgés et serait responsable d'environ 10 % des hospitalisations.(48), pour Legrain, entre 5 et 10 % des hospitalisations. (15), et pour Malhotra et al, 6,7% des admissions des personnes âgées de plus de 65 ans en service d'urgence (49).

Parmi les principaux déterminants de la non observance, on peut retrouver, selon Bauer et Barbeau, les différents éléments figurant dans le tableau 9 (50), (51), (45).

Déterminants Caractéristiques de l'observance	Influence sur l'observance	Remarques des auteurs du tableau	Données actuelles de la littérature (CRESIF)
<b>PHYSIQUE</b>			
Dextérité	Directe	La perte de dextérité cause des difficultés à manipuler certains contenants dits sécuritaires	Retrouvé
Acuité visuelle et auditive	Directe	La diminution de l'acuité visuelle et auditive entraîne des difficultés de compréhension des instructions verbales et écrites	Retrouvé
<b>COGNITIVES</b>			
Capacité de mémorisation et d'apprentissage	Directe	La diminution de la capacité d'apprendre et de retenir des instructions réduit l'impact de l'information	Retrouvé
<b>PSYCHOLOGIQUES</b>			
Perception de l'individu	Directe	Une attitude négative entraîne à l'égard du traitement	Retrouvé
Maladies chroniques	Directe	Les traitements prolongés favorisent l'abandon	Retrouvé
Symptômes	Directe	Les maladies asymptomatiques favorisent l'inobservance	Retrouvé
Ordonnances	Directe	Le patient informé de sa maladie et de son traitement est plus enclin à faire exécuter sa prescription	Retrouvé, ainsi que la qualité de l'explication
Etiquette	Directe	Les indications doivent être précises et complètes pour en faciliter la compréhension	Retrouvé
Nombre de médicaments	Directe	Le nombre d'erreurs et d'oublis est directement proportionnel au nombre de médicaments	Retrouvé
Simplicité de l'ordonnance	Directe	Le nombre de doses quotidiennes va de pair avec le nombre de médicaments	Retrouvé
<b>COMPOSANTE SOCIALE</b>			
Médecin	Directe	La mauvaise relation patient-médecin favorise l'inobservance	Retrouvé
Autres professionnels	Directe	Infirmières, diététiciens, travailleurs sociaux et autres professionnels de la santé peuvent influencer l'attitude du malade face à son traitement	Retrouvé

**Figure 9. Principaux déterminants de la non-observance médicamenteuse chez le sujet âgé.**

Pour Marek, plusieurs facteurs auraient un impact négatif sur l'observance thérapeutique :

- de faibles ressources financières,
- une faible couverture sociale,
- une mauvaise connaissance du traitement,
- une faible éducation thérapeutique du patient,

- la présence de déficiences ou handicaps physiques (troubles visuels, atteinte de la dextérité manuelle,...),
- des difficultés avec le packaging des médicaments,
- l'existence de troubles cognitifs,
- une faible perception de la gravité de la maladie ou des complications associées,
- la présence d'effets médicamenteux indésirables,
- une faible adhésion du patient à son traitement,
- une surveillance peu renforcée des médicaments à marge thérapeutique étroite,
- un schéma thérapeutique complexe (52).

#### **g) L'automédication**

L'automédication du patient reste souvent méconnue et son incidence reste difficile à cerner (36). Elle serait pratiquée par environ un tiers des patients âgés vivant à domicile. Elle augmente le risque iatrogène et les interactions médicamenteuses et doit donc être recherchée systématiquement (48). Sa prévalence estimée va de 32 % à 86 %. Une étude chez des personnes âgées traitées pour hypertension artérielle a retrouvé 86 % d'automédication avec des médicaments pouvant être responsable d'interactions médicamenteuses (52). Elle peut être en cause dans la survenue d'effets médicamenteux indésirables et doit être systématiquement recherchée chez le patient âgé traité.

#### **h) Le manque de coordination entre les différents prescripteurs**

La prise en charge de la polypathologie du sujet âgé peut nécessiter l'intervention de plusieurs spécialistes dont les prescriptions peuvent être non concertées. Ces différentes prescriptions sont souvent à l'origine d'interactions médicamenteuses et de schémas thérapeutiques quotidiens compliqués.

Une étude a révélé une relation statistiquement significative entre le nombre de médecins prescripteurs et l'incidence des effets indésirables médicamenteux chez des patients âgés traités en ambulatoire. Chaque prescripteur supplémentaire augmentait de 29% le risque d'effet médicamenteux indésirable chez le sujet âgé (53).

Une autre étude soulignait l'augmentation du risque d'effets médicamenteux indésirables à l'origine d'hospitalisations chez des patients ayant plusieurs prescripteurs différents par rapport à ceux qui n'en avaient qu'un (54).

Ces études soulignent l'hypothèse que le manque de communication et de coordination entre médecins prescripteurs peut avoir un effet défavorable sur les soins médicamenteux administrés aux sujets âgés et être source de iatrogénie médicamenteuse potentielle.

#### **i) La sous-représentation des sujets âgés dans les essais thérapeutiques**

Ainsi que nous l'avons vu précédemment, l'allongement de l'espérance de vie des sujets âgés, particulièrement aux âges avancés de la vie, s'accompagne d'une polypathologie souvent liée à une polymédication.

Cette polymédication est source de iatrogénie médicamenteuse potentielle, en raison des spécificités physiologiques des sujets âgés (absorption, fixations protéiques, modification du volume de distribution, altérations rénale et/ou hépatique).

Afin de prévenir les effets médicamenteux indésirables dans cette population particulièrement vulnérable, les essais contrôlés randomisés sont actuellement considérés comme la technique la plus rigoureuse au plan scientifique pour évaluer la tolérance et l'efficacité de nouveaux traitements. Or, dans nombre d'entre eux, un parti pris systématique a consisté en l'exclusion ou la sous représentation des sujets âgés. En 2000, selon Berdeu et al, dans une étude destinée à évaluer l'efficacité des antihypertenseurs sur l'amélioration de la fonction sexuelle et sur la qualité de vie, le seuil d'exclusion des sujets a été fixé à 65 ans, alors que c'est précisément dans cette tranche d'âge que la prévalence de l'hypertension artérielle est la plus élevée. Une analyse de 214 essais thérapeutiques portant sur l'infarctus du myocarde soulignait que dans 60% des essais, les sujets âgés de 65 ans étaient exclus, alors que cette tranche d'âge connaît les plus forts taux de morbi mortalité pour infarctus

du myocarde. Enfin, dans des études s'intéressant à l'efficacité des psychothérapies ou des chimiothérapies pour état dépressif, l'âge limite d'inclusion est fixée à 55 ou à 65 ans (55). Selon Angelica P. Herrera (56), bien que les deux tiers des patients atteints de cancer soient âgés de plus de 65 ans, environ 25% des patients inclus dans des essais cliniques portant sur les cancers avaient cet âge. Van Spall et al, dans une revue de la littérature publiée en 2007 (57), constatait que dans des essais contrôlés randomisés (ECR) publiés dans des revues médicales majeures, les enfants, les femmes enceintes ou allaitant et les personnes âgées, les patients traités par des médicaments courants ou atteints de comorbidités étaient fréquemment exclus. Parmi les critères d'exclusion, on pouvait retrouver l'âge, le sexe, le statut socio-économique, la présence de comorbidité, la prise de médicaments.

Les critères d'inclusion et d'exclusion dans un essai clinique permettent d'identifier une population ciblée dans laquelle une intervention a la plus grande probabilité de produire un effet cliniquement important et statistiquement significatif. Ces essais d'efficacité peuvent durer moins longtemps, avec des échantillons plus restreints sont plus efficaces et moins coûteux, dans un contexte de financement contraint et de restrictions réglementaires. Cependant, l'utilisation des critères d'éligibilité stricts risquent d'exclure les patients représentatifs de la population pouvant bénéficier de ces traitements et qui évalueraient mieux l'efficacité d'une intervention. Ces différentes exclusions peuvent nuire involontairement à la généralisation des résultats des essais cliniques. Cela a été illustré par l'augmentation dramatique des taux de morbidité et de mortalité associés à l'hyperkaliémie à la suite de la publication de l'essai clinique (RALES Randomized Aldactone Evaluation), largement attribués à l'application des résultats de cet essai aux populations exclues.

Les personnes âgées constituent un groupe hétérogène avec des spécificités physiques, économiques et sociales. En raison de cette hétérogénéité, de la présence de polyopathologies, d'une prévalence d'une vulnérabilité plus importante et d'une susceptibilité accrue à la iatrogénie, les personnes âgées sont bien souvent sous-représentées dans les essais thérapeutiques (58). Les femmes, les enfants, les personnes âgées et les personnes atteintes de comorbidités courantes sont souvent exclues des essais cliniques randomisés (57). Lorsqu'elles y sont présentes, elles constituent des groupes de petite taille. Une méta-analyse récente soulignait les

limites méthodologiques de ces études réalisées sur des populations de petite taille (32).

Ces exclusions peuvent nuire à la généralisation des résultats des essais cliniques (57) et cette sous-représentation conduit le médecin à extrapoler un bénéfice thérapeutique attendu vis-à-vis d'une pathologie à une population sur laquelle le traitement n'a pas toujours été testé.

Au regard des spécificités physiologiques des sujets âgés (absorption, fixations protéiques, modification du volume de distribution, altérations rénale et/ou hépatique), le risque iatrogène et le risque d'inobservance sont plus importants. Cela signifie que les risques d'effets médicamenteux indésirables chez les sujets âgés sont souvent sous-estimés dans les essais thérapeutiques. La prévalence des effets médicamenteux indésirables chez les personnes âgées en pratique clinique est souvent très supérieure à celle trouvée dans les essais cliniques. De ce fait, il apparaît difficile pour le prescripteur de prescrire de façon optimale un traitement dont les essais thérapeutiques n'ont pas prouvé significativement leur efficacité dans la population gériatrique. Un intérêt doit donc être apporté aux études post-AMM et à la pharmacovigilance, afin de prévenir la iatrogénie médicamenteuse chez les personnes âgées.

## **C. Iatrogénie médicamenteuse évitable**

### **1. Définition et épidémiologie**

Un événement indésirable évitable se définit comme un événement indésirable qui n'aurait pas eu lieu si les soins avaient été conformes à la prise en charge considérée comme satisfaisante au moment de sa survenue.

La iatrogénie médicamenteuse évitable serait le plus souvent la conséquence de prescriptions thérapeutiques inappropriées ou sub-optimales, d'une mauvaise observance du traitement ou d'une automédication inappropriée chez des patients polymédiqués, âgés et « fragiles » (59).

On peut définir une prescription inappropriée comme une « prescription d'un médicament en l'absence d'indication démontrée, ayant un risque élevé d'effets indésirables, ayant un rapport coût-efficacité et/ou bénéfice-risque défavorable ». L'intérêt porté à la réduction des prescriptions inappropriées chez la personne âgée est devenu primordial.

A contrario, une prescription dite appropriée peut donc se définir par : « une prescription de médicaments qui ont fait preuve de leur efficacité dans une indication donnée, qui sont bien tolérés, qui présentent des rapports coût-efficacité et risque-bénéfice favorables, et qui, particulièrement dans la population âgée, prennent en considération l'espérance de vie des patients auxquels ils sont prescrits ».

On décrit 3 modalités de prescription sub-optimale (15):

- l'excès de traitement « overuse »,
- la prescription inappropriée « misuse » et
- l'insuffisance de traitement « underuse » .

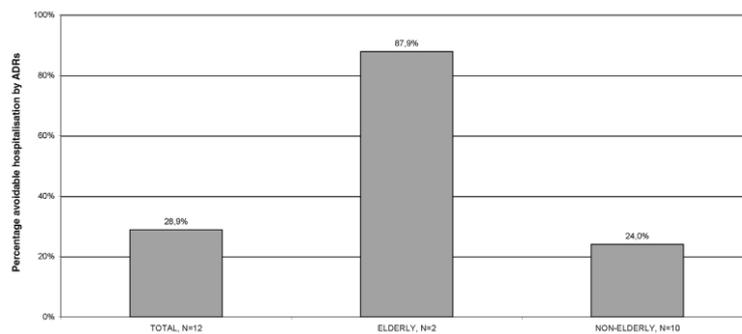
L'overuse : L'overuse se définit par la prescription de médicaments pour lesquels l'indication n'est pas ou peu justifiée et/ou l'efficacité thérapeutique reste insuffisante.

L'underuse : L'insuffisance de traitement se traduit par l'absence d'instauration d'un traitement ou l'utilisation d'un traitement à des posologies inefficaces alors que son indication et son efficacité ont été démontrées. De nombreuses pathologies chez le

sujet âgé ne sont donc pas traitées de manière optimale. Les principales pathologies incriminées seraient : l'hypertension artérielle systolique (PAS>16mmHg), l'ostéoporose, les arythmies cardiaques par fibrillation auriculaire (ACFA).

Le misuse : Ce terme définit la prescription de médicament dont les risques dépassent les bénéfices attendus ou dont son efficacité est discutable. Chez la personne âgée, le rapport bénéfice-risque peut être modifié par rapport aux recommandations du résumé des caractéristiques du produit qui se base sur une évaluation du médicament réalisé chez l'adulte jeune.

Selon certaines études portant chez le sujet âgé, la iatrogénie médicamenteuse serait évitable dans 30 à 88% des cas. Pour Ankri, la iatrogénie médicamenteuse serait évitable dans près de 30 à 60% des cas chez le sujet âgé (39). Selon Gurwitz et al, plus un effet médicamenteux est grave et plus il est évitable, et 30% des effets indésirables médicaux du sujet âgé survenant en milieu ambulatoire seraient potentiellement évitables (24). Chan et al ont montré que plus de 50% des hospitalisations pour effets indésirables médicamenteux étaient évitables (60). Une méta-analyse réalisée en 2002 par Beijer et al. à partir d'une revue de 17 études démontrait que l'incidence des hospitalisations pour effets indésirables médicamenteux chez la personne âgée était estimée à 16,6%. Cette étude a montré que, chez les personnes âgées, 87,9% ± 0,06% des hospitalisations pour effets médicamenteux indésirables étaient considérées comme évitables contre 24,0% ± 0,02% chez les patients plus jeunes (figure 10) (32).



**Figure 10. Incidence des hospitalisations pour effets indésirables médicamenteux évitables (REPRODUCTION NON AUTORISÉE)**

Doucet et al, dans une étude prospective portant sur 2814 patients de plus de 70 ans hospitalisés dans un service de gériatrie, pour évènement indésirable médicamenteux, ont montré que 40% de ces évènements auraient pu être évités (61). Fauchais, dans une étude prospective portant sur 186 patients âgés en moyenne de 83 ans et vivant majoritairement à domicile, 17% des patients ont été hospitalisés pour iatrogénie médicamenteuse. Dans 50% des cas, l'hospitalisation aurait pu être évitée (62). Selon l'enquête nationale sur les évènements indésirables graves (ENEIS) réalisée en 2009, on estimait à 4,5 % l'ensemble des hospitalisations pour évènements indésirables graves. Plus de la moitié ont été jugées évitables (2,6 % des admissions). On estimait à 2,1 % la proportion d'hospitalisations pour évènements indésirables graves médicamenteux dont 1,3% liées à un effet indésirable grave médicamenteux évitable. (63)

En institution, plus de 50% des effets médicamenteux indésirables ont été considérés comme évitables par Handler et al.(64). Une méta analyse a été menée en 2012 à partir de 16 études qui portaient sur des patients traités en ambulatoire et ayant eu recours aux services d'urgence ou hospitalisés et 8 études portant sur patients hospitalisés. Deux pour cent (IC à 95%: 1,2-3,2%) des patients traités en ambulatoire avaient présenté des effets indésirables médicamenteuses évitables et 52% (IC à 95%: 42-62%) des effets médicamenteux indésirables étaient évitables. Chez les patients hospitalisés, 1,6% (IC à 95%: 0,1 à 51%) ont eu des effets indésirables médicamenteuses évitables et 45% (IC à 95%: 33-58%) des effets indésirables médicamenteux étaient évitables (65).

## **2. Moyens de prévention de la iatrogénie**

L'évitabilité potentielle d'une certaine iatrogénie explique pourquoi une réflexion se dégage actuellement sur l'utilisation d'un panel d'outils qui permettrait une analyse qualitative de la prescription. Cette dernière prend tout son sens quand le traitement est insuffisant (« underuse » : absence de traitement quand il existe des recommandations thérapeutiques par rapport à la pathologie à traiter, quand il est excessif (« overuse » : excès de traitement en l'absence d'indications, d'efficacité prouvée, de durée ou posologie recommandées) et quand il est inappropriée en raison d'un rapport bénéfice risque défavorable (« misuse »).

Le concept des médicaments potentiellement inappropriés (MPI) étant un problème majeur de santé publique, les professionnels de santé ont développé des outils de dépistage depuis plusieurs années.

### **3. Moyens explicites / Moyens implicites**

On distingue deux catégories principales (Fig 11) :

Les critères explicites : basés sur des revues de littérature et des opinions d'experts, orientés le plus souvent vers les médicaments ou les pathologies. Ces outils sont fiables, facile à mettre en œuvre et peuvent être appliqués à une large population. Néanmoins, ces critères sont fixes, et compte tenu de l'avancée importante de la recherche scientifique (apparition de nouveaux médicaments ou retrait d'AMM, nouvelles recommandations etc.), il est important de les réactualiser régulièrement. Quoiqu'ils permettent d'apprécier imparfaitement le caractère inapproprié d'une prescription au niveau individuel en dehors de tout jugement clinique, ils ne permettent pas d'évaluer la balance bénéfice/risque d'un traitement pour un patient donné pris dans sa globalité et sa singularité.

Les critères implicites : basés sur le jugement clinique. Il s'agit d'une approche individuelle basée sur le raisonnement clinique du praticien. Ils sont donc peu reproductibles, demandent beaucoup de temps et sont dépendants des connaissances de l'utilisateur. Ils sont donc moins souvent utilisés. Ils évaluent la pertinence de la prescription en se basant sur le jugement clinique.

#### **a) Les critères explicites :**

##### **(1) Liste de Beers et ses adaptations :**

Le premier à avoir travaillé sur une liste de médicaments potentiellement inappropriés fut Beers en 1991 (66). Cette liste s'adressait aux patients institutionnalisés, fragiles et âgés de 65 ans et plus. Ces critères ont été validés par un consensus de 13 experts, obtenu par la méthode Delphi, à partir d'une liste modifiée de MPI issue d'une revue de la littérature. La liste définitive de 1991 contenait 30 critères : 19 concernaient des médicaments ou classes thérapeutiques

qui devraient être évités, sauf circonstances cliniques particulières, et 11 critères portaient sur le dosage, la fréquence d'administration et la durée de traitement qui ne devraient pas être dépassés.

En 1994, Stuck (67) modifia les critères de Beers par un consensus de 13 experts par la méthode Delphi à 2 tours. Il s'en est suivi une liste de médicaments à éviter chez les personnes âgées vivant à domicile, quel que soit le dosage, la durée de traitement et les circonstances cliniques des patients.

En 1997, Beers mit à jour sa liste (68) pour l'appliquer à tous les sujets âgés de 65 ans et plus, quel que soit leur lieu de résidence ou leur degré de fragilité. Cette liste de Beers de 1997 comportait 43 critères incluant des médicaments ou classes thérapeutiques parmi lesquels 14 étaient potentiellement responsables d'effets indésirables sévères. 15 critères portaient sur des pathologies rendant inappropriées 35 médicaments dont 17 étaient potentiellement responsables d'effets indésirables graves. Elle associait également un degré relatif de sévérité à chaque critère et identifiait, selon le diagnostic clinique, certaines situations à risque. La sévérité était définie comme la probabilité de survenue d'un effet indésirable et sa significativité clinique s'il survenait.

En 2003, Fick actualisa la liste de Beers (69) par un consensus de 12 experts et par une méthode Delphi modifiée. La liste obtenue permettait d'identifier 48 médicaments ou classes thérapeutiques à éviter chez les personnes âgées de 65 ans et plus quelle que soit leur pathologie et leurs risques potentiels et 20 pathologies et les médicaments à éviter chez les personnes âgées atteintes de ces pathologies. Soixante six médicaments potentiellement inappropriés de cette liste étaient considérés par les experts comme à haut risque d'effets médicamenteux indésirables. En 2012, la liste de Beers était mise à jour par la Société Américaine de Gériatrie (SAG) (70) par un consensus de 11 experts en gériatrie et pharmacothérapie toujours avec la méthode Delphi. Cette liste comprenait 53 critères : 34 médicaments ou classes thérapeutiques à éviter, 14 pathologies et médicaments à éviter, puis 5 médicaments ou classes thérapeutiques à utiliser avec précaution chez les personnes âgées de 65 ans et plus. Pour chaque critère, la SAG avait mentionné des recommandations.

En 2015, la liste de Beers a été mise à jour à partir d'une revue de la littérature et d'une évaluation par un consensus pluridisciplinaire de 13 experts. Cette mise à jour

comprend 3 nouveaux médicaments à éviter et 2 nouvelles classes thérapeutiques à utiliser avec précaution chez les personnes âgées de 65 ans et plus (71).

Au Canada, en 1997, McLeod a développé sa propre liste par la méthode Delphi à 2 tours (72). Les experts ont évalués et scorés le caractère inapproprié des prescriptions dans différentes situations cliniques, et proposé des alternatives thérapeutiques. Cette liste était constituée de 38 critères de significativité clinique importante, classés en quatre catégories. 18 de ces critères correspondaient à des médicaments généralement contre-indiqués en raison d'une balance bénéfice-risque défavorable; 16 correspondaient à des interactions maladie-pathologie, et 4 correspondaient à des interactions médicamenteuses.

En 2001, Zhan (73) proposa en 2001 une variante de la liste de Beers 1997 par un consensus de 7 experts en pharmacie, gériatrie et pharmaco épidémiologie et la méthode de Delphi. Trente trois médicaments ont été sélectionnés à partir de cette liste et classés en trois catégories : 11 qui devraient toujours être évités, 8 qui seraient rarement indiqués, et 14 quelquefois indiqués mais souvent utilisés de façon inappropriée. Ces 33 critères étaient utilisables indépendamment du dosage, de la fréquence d'administration et la durée de traitement.

### **(2) Improving Prescribing in the Elderly Tool (IPET):**

Naugler et al. ont publié les critères IPET en 2000, à partir d'une mise à jour des critères de McLeod. La liste IPET contenait 14 critères de prescriptions inappropriées portant sur des interactions médicaments-pathologies et interactions médicamenteuses Ils ciblaient particulièrement les médicaments cardiovasculaires et les psychotropes. (74)

### **(3) Outil Start and Stopp**

En 2008, l'outil STOPP-START a été élaboré en Irlande par un groupe de 18 spécialistes originaires d'Irlande et du Royaume-Uni, en utilisant la méthode de consensus delphi. Cet outil a été traduit en langue française et évalué par un groupe d'expert francophone (75). Il s'agit d'un outil d'optimisation des prescriptions médicamenteuses du sujet âgé basé selon 2 approches et classés par systèmes physiologiques.

L'outil STOPP permet d'identifier les médicaments potentiellement inappropriés chez le sujet âgé de 65 ans et plus. Il comprend 65 critères de prescription inappropriée

portant sur les médicaments au rapport bénéfice risque défavorable chez les patients âgés à risque de chutes, sur les interactions médicamenteuses, sur les interactions médicaments-pathologie et sur la duplication des médicaments. Chaque critère est accompagné d'une description concise qui explique pourquoi la prescription est potentiellement inappropriée. Les critères STOPP correspondent aux prescriptions inappropriées les plus courantes chez les personnes âgées en pratique clinique quotidienne (76).

La 2ème approche, l'outil START (22 critères de prescriptions validées) permet de détecter les omissions de prescriptions médicamenteuses considérées comme appropriées en l'absence de contre-indication et selon les systèmes physiologiques (77) (78).

La liste START and STOPP a été mise à jour en 2015 et traduite en langue française. Elle se compose maintenant de 115 critères : 34 critères en 9 sections qui ciblent 30 situations cliniques pour la liste START et 81 critères en 12 sections qui ciblent 42 substances/classes médicamenteuses pour la liste STOPP (79).) (80).

#### **(4) Liste de Laroche**

En 2007, Marie Laure Laroche propose une liste de MPI (81) adaptée à la pratique médicale française pour des sujets âgés de 75 ans et plus. Ces critères sont issus de plusieurs listes dont la liste de Beers 1997 et la liste de Mac Léod. La méthode de consensus delphi à 2 tours a été utilisée par un panel de 15 experts. A partir de critères déjà présents dans plusieurs listes, dont la liste de Beers, ce consensus d'expert a retenu 34 critères dont 29 médicaments ou classes médicamenteuses potentiellement inappropriés et 5 situations cliniques particulières : hypertrophie de la prostate, glaucome par fermeture de l'angle, incontinence urinaire, démence, constipation chronique. Vingt-cinq critères correspondaient à un rapport bénéfice-risque défavorable, un critère à une efficacité discutable et huit critères à un rapport bénéfice-risque défavorable et une efficacité discutable. Cette liste proposait des alternatives thérapeutiques aux médicaments potentiellement inappropriés.

#### **b) Les critères implicites**

##### **(1) Médicaments Index Adéquation (MAI)**

Le MAI, publié en 1992 par Hanlon et al (82), est le plus cité des critères implicites. A l'inverse de ses confrères, Hanlon n'a pas établi de liste préférentielle de MPI, mais un questionnaire basé sur le jugement clinique. Cet instrument évalue la pertinence des prescriptions en utilisant 10 critères: indication, efficacité, dose, indication correcte, indication pratiques, interactions médicamenteuses, interactions médicament-pathologie, duplication médicamenteuse, durée et coût du traitement. Chaque médicament reçoit une note en fonction du caractère approprié, partiellement approprié ou inapproprié selon à chacun des dix critères. Les scores fournissent une mesure sommaire de la pertinence pour chaque médicament, allant de 0 (tout à fait approprié) à un score maximum de 18 (complètement inappropriée). Cet outil fait appel à un jugement clinique mais il est très long à utiliser, nécessite des compétences en matière de médicaments en gériatrie et ne peut donc être effectué en routine (83).

La figure 11 présente une adaptation d'une description d'outils faisant appel aux critères implicites ou explicites [84].

CRITÈRES EXPLICITES																					
Méthode de développement		Ambulatoire A /Hospitalité/ Maison de retraite NR	Groupe de patients	Caractère de médicament inapproprié																	
				MisUse																	
				Choix du médicament	Dosage	Durée de traitement	Duplication	Interaction médicament maladie	Interaction médicamentuse	Interaction aliment médicament	Overuse	UnderUse	Cour Efficacité	Non Adhésion	Alternative Thérapeutique						
Dp	<p><b>Liste de Beers (USA, 1991)</b> Les critères de Beers, développées à l'origine pour les soins infirmiers à domicile, les résidents se compose de 19 médicaments ou classes de médicaments pour éviter généralement chez les personnes âgées et 11 critères décrivant les doses, les fréquences, ou des durées qui ne doivent pas être dépassées. Mise à jour 1997 : 28 médicaments ou classes de médicaments pour éviter généralement chez les personnes âgées et 15 maladies et affections et médicaments à éviter dans ces conditions Mise à jour 2003 : 48 médicaments ou classes de médicaments pour éviter généralement chez les personnes âgées et 20 maladies et les conditions et les médicaments à éviter dans ces conditions Mise à jour 2012 : 34 médicaments ou classes de médicaments pour éviter chez les personnes âgées et 14 maladies et affections et médicaments à éviter dans ces conditions, et 5 médicaments pour être utilisés avec prudence chez les plus âgés adultes. Mise à jour 2015 : 3 nouveaux médicaments et 2 nouvelles classes thérapeutiques</p>	NR	SA	●	O	O		O												O	
Dp	<p><b>Liste de McLeod (Canada, 1997)</b> Comprend 38 pratiques de prescription inappropriées à éviter chez les personnes âgées, et ont porté sur quatre thèmes principaux: 1) les médicaments pour traiter les maladies cardiovasculaires, 2) les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens et d'autres analgésiques, 3) les médicaments psychotropes, et 4) des médicaments divers. Pour chaque pratique, le risque pour le patient est spécifiée et une thérapie alternative est suggérée.</p>	NR	SA	●		O		O	O												●
Lit	<p><b>IPET - Improving Prescribing in the Elderly Tool (Canada, 2000)</b> Le IPET a donné une version abrégée des critères McLeod et se compose de 14 critères représentant prescription potentiellement inappropriée. Communément rencontré les interactions médicament-maladie et les classes de médicaments sont discutés, la plupart du temps en se concentrant sur les médicaments cardiovasculaires et psychotropes.</p>	NR	SA	●		O		O													
Dp	<p><b>Critères de Zhan (USA, 2001)</b> Comprend 33 médicaments potentiellement inappropriés divisés dans les catégories: 1) les médicaments à éviter 2) les médicaments, appropriés dans des circonstances rares et 3) les médicaments avec quelques indications, mais souvent mal utilisés.</p>	A	SA	●																	
Dp	<p><b>Liste de Laroche (France, 2007)</b> Conçu pour une utilisation dans le système de soins de santé français, y compris 34 médicaments à éviter chez les personnes âgées. Chaque critère a une déclaration pour son inopportunité et alternatives thérapeutiques plus sûres ont été recommandées pour la plupart des critères.</p>	NR	SA	●	O		O	O	O												O
Dp	<p><b>START - Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment (Irlande, 2007)</b> Une liste de 22 indicateurs de prescription pour identifier les omissions de prescription chez les personnes âgées. Les indicateurs de prescription sont disposés selon le système physiologique et présente des informations sur l'état de la maladie pour laquelle un médicament doit être prescrit. La combinaison de cet outil avec STOPP (voir directement ci-dessous) est possible. Mise à jours 2015 : 34 critères en 9 sections dont 3 nouvelles + une explication concise du caractère inapproprié uniquement dans la version française.</p>	NR	SA	●		O															
Dp	<p><b>STOPP - Screening Tool of Older Person's Prescripts (Irlande, 2008)</b> 65 critères axés sur des problèmes fréquents associés aux médicaments couramment prescrits, disposés selon des systèmes physiologiques. Chaque critère est accompagné d'une brève explication concernant l'inopportunité de son utilisation. Mise à jours 2015 : 81 critères en 12 sections dont une section qui évalue tous les médicaments du patient en terme de dosage, durée, duplication.</p>	NR	SA	●	O	O	O	O	O												
CRITÈRES IMPLICITES																					
Ex	<p><b>MAI - Medication Appropriateness Index [231 (USA, 1992)</b> 10 questions utilisées pour évaluer les médicaments appropriés, à l'aide d'une échelle de Likert à 3 points. Pour chaque critère, une note de 1 représente une utilisation appropriée des médicaments; une note de 2 représente l'utilisation des médicaments peu appropriés; et une note de 3 représente l'utilisation inappropriée.</p>	NR	NR	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
NR	<p><b>Robertson's Flow Charts pour prévenir, identifier et corriger des problèmes de traitement médicamenteux (USA, 1996)</b> Les diagrammes de Robertson a été développés pour aider les étudiants en pharmacie à se concentrer sur les questions de traitement médicamenteux lors de leur externat. Dix diagrammes encouragent une approche uniforme pour prévenir, identifier et corriger les problèmes de traitement médicamenteux.</p>	H	NR	●	●		O	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

- RD Méthode RAND  
DP Méthode Delphi  
NGT Technique de Groupe Nominal  
Ex Panel d'expert  
Lit Revue de la littérature  
SA Sujet Agé  
L Soins de longue durée  
H Hospitalisé  
A Ambulatoire  
Nr Non retrouvé  
● Aspect totalement couvert par le critère  
O Aspect partiellement couvert par le critère

Figure 11. Adaptation d'une description d'outils faisant appel aux critères implicites ou explicites (REPRODUCTION NON AUTORISÉE)

## **D. Iatrogénie associée à la prescription des psychotropes :**

Notre travail a porté particulièrement sur la prescription des psychotropes chez le sujet âgé, et particulièrement sur ceux à risque iatrogène potentiel.

Car en France, la consommation de psychotropes chez le sujet âgé reste une préoccupation de santé publique.

### **1. Définition de psychotropes**

Jean Delay a proposé en 1957 la définition d'un psychotrope comme étant « une substance chimique d'origine naturelle ou artificielle, qui a un tropisme psychologique, c'est-à-dire qui est susceptible de modifier l'activité mentale, sans préjuger du type de cette modification ».

Le terme psychotrope a été utilisé dans la convention de 1971 de l'ONU pour désigner un ensemble de substances classées aux tableaux I, II, III ou IV de cette convention.(84)

### **2. Classification des psychotropes**

#### **a) Selon la classification ATC (Anatomical Therapeutical Chemical),**

On peut identifier:

#### **(1) N05 les psycholeptiques**

qui regroupent : les anxiolytiques, les hypnotiques et sédatifs, les antipsychotiques.

#### **(2) N06 les psychoanaleptiques**

comprenant les antidépresseurs, les psychostimulants et les médicaments contre la démence. (85)

#### **b) Selon la dénomination commerciale, utilisée en France**

Les psychotropes, souvent utilisés pour traiter les troubles neuro-psychiatriques et psycho-comportementaux des personnes âgées sont classés en anxiolytiques,

hypnotiques et sédatifs, antidépresseurs, antipsychotiques ou neuroleptiques et régulateurs thymiques (86); (87).

**(1) Les anxiolytiques**

Ils réduisent l'angoisse et les manifestations de l'anxiété (insomnie, tension musculaire). Les plus prescrits appartiennent à la famille des benzodiazépines.

**(2) Les hypnotiques**

Ils sont destinés à provoquer et / ou à maintenir le sommeil.

**(3) Les antidépresseurs**

Ils permettent de traiter les dépressions.

**(4) Les antipsychotiques (neuroleptiques) :**

Ils sont principalement prescrits dans les psychoses, mais aussi les troubles psycho-comportementaux du sujet âgé

**(5) Les régulateurs de l'humeur**

Dont le lithium fait partie

**(6) Les psychostimulants :**

Tels le méthylphénidate (Ritaline®) et le modafinil (Modiodal®).

**c) Classification des psychotropes par Delay - Denicker modernisée par Pelicier et Thuillier (Figure 12)**

Classification des substances psychotropes		
Types d'action		Principaux groupements chimiques
<b>PSYCHOLEPTIQUE</b> SEDATIF PSYCHIQUE	<b>Neuroleptiques</b> OU Antipsychotiques	<i>Première génération:</i> phénothiazines. butyrophénones. benzamides. thioxanthènes <i>Deuxième génération</i> ou atypiques
	<b>Hypnotiques</b>	Benzodiazépines et apparentés
	<b>Anxiolytiques</b>	Carbamates Antihistaminiques
	<b>Thymorégulateurs</b> OU Normothymiques	Lithium Dérivés valproïques Carbamazépine
<b>PSYCHOANALEPTIQUE</b> EXCITANT PSYCHIQUE	<b>Antidépresseurs</b>	Imipraminiques Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine Inhibiteurs recapture de la sérotonine et de la noradrénaline IMAO
<b>PSYCHO DYSLECTIQUES</b>	Stimulants	Amphétamines
	Hallucinogènes	LSD, cannabis, champignons hallucinogènes,...

*(d'après Smartfiches.fr/psychiatrie/item-72-prescription-et-surveillance-des-psychotropes/generalites)*

**Figure 12. Classification des psychotropes par Delay - Denicker (1957) puis modernisée par Pelicier et Thuillier (1991)**

**3. Epidémiologie de la consommation de psychotropes**

**a) Dans de nombreux pays,**

En Nouvelle Zélande, 2 études faisaient état d'une consommation de psychotropes respectivement de 28% et 43,5% chez les sujets âgés vivant en ambulatoire (88).

Au Brésil (Sao Paulo), la prévalence de l'utilisation des psychotropes chez des sujets âgés vivant à domicile était de 12,2% (89).

Au Canada, Tamblyn et al. ont mis en évidence une prévalence de 48,2% de l'usage des psychotropes dans un échantillon représentatif de sujets âgés.(90]

Aux USA, Aparasu et Mort ont mis en évidence en 2004 un taux d'exposition de 19% aux psychotropes chez des sujets âgés (91).

Une équipe américaine s'est intéressée au taux de prescription d'antipsychotiques chez plus de 6000 sujets déments âgés de plus de 65 ans et vivant en maison de retraite : 33 % des sujets étaient traités par antipsychotiques (92)

En maison de retraite, une équipe australienne a montré que 23 % des sujets utilisaient au moins un antipsychotique (93).

## **b) En Europe**

La consommation de médicaments psychotropes en France est l'une des plus importantes d'Europe.

D'après le rapport de l'OICS publié en 2010, pour les benzodiazépines anxiolytiques, la France apparaît en 4<sup>e</sup> position en Europe après la Belgique, le Portugal et l'Espagne.

Pour les hypnotiques en général (benzodiazépines et autres), elle se situe en 2<sup>e</sup> position après la Belgique (94).

Une étude autrichienne a montré qu'au sein d'une population de sujets âgés vivant en maison de retraite, 74,6 % de ces sujets recevaient au moins un psychotrope, 45,9 % un antipsychotique, 22 % un anxiolytique, 13,3 % un hypnotique et 36,8 % un antidépresseur (95).

### **(1) En France,**

En population adulte, les prescriptions de psychotropes sont courantes parmi les personnes âgées.

Selon le rapport Lemorton, la France se singularise par une utilisation plus élevée de psychotropes (notamment de benzodiazépines) que dans la quasi-totalité des autres pays européens. On peut constater un taux de consommation de psychotropes de 20% en France contre 6% en Allemagne. (17)

En 2006, en France, le rapport présenté à l'assemblée nationale française sur le bon usage des psychotropes, soulignait que 50% des femmes et 33% des hommes âgés de plus de 60 ans avaient utilisé au moins un psychotrope dans l'année (96)

En 2007, selon la Haute Autorité de Santé, on estimait qu'une personne sur deux de plus de 70 ans faisait usage de psychotropes en France. Les benzodiazépines étaient prescrites régulièrement à plus d'un tiers des personnes de plus de 65 ans.

Entre septembre et décembre 2007 en France, 32 % des plus de 65 ans et près de 40 % des personnes de plus de 85 ans s'étaient vu prescrire un hypnotique ou un anxiolytique. Sur la même période, 13 % des plus de 65 ans et 18 % des plus de 85 ans, s'étaient vu prescrire des antidépresseurs. Les neuroleptiques étaient prescrits de façon régulière à 3 % des personnes de plus de 65 ans, à près de 6 % des personnes de plus de 85 ans, et à près de 17 % des patients atteints de maladie Alzheimer (97)

Entre 2007 et 2009, une étude précisait que plus de 3,5 millions de personnes âgées étaient traités par des psychotropes, dont plus de 500 000 par au moins 2 psychotropes (98).

En 2010, selon les données l'enquête Baromètre santé, 18 % des 18-75 ans déclaraient avoir pris au moins un médicament psychotrope au cours des 12 derniers mois (dont 10 % un anxiolytique, 6 % un hypnotique, 6 % un antidépresseur, 0,7 % un régulateur de l'humeur et 0,9 % un neuroleptique), en augmentation de 3 points par rapport à 2005 (94).

En 2012, environ 11,5 millions de Français âgés en moyenne de 56 ans avaient consommé au moins une fois une benzodiazépine. Le Xanax® (Alprazolam) était la benzodiazépine la plus consommée. (94)

Les études épidémiologiques font donc apparaître un recours massif aux médicaments psychotropes parmi les tranches d'âge les plus élevées.

Selon Begaud, après 60 ans, la moitié des femmes et un tiers des hommes ont pris au moins un psychotrope dans l'année (96).

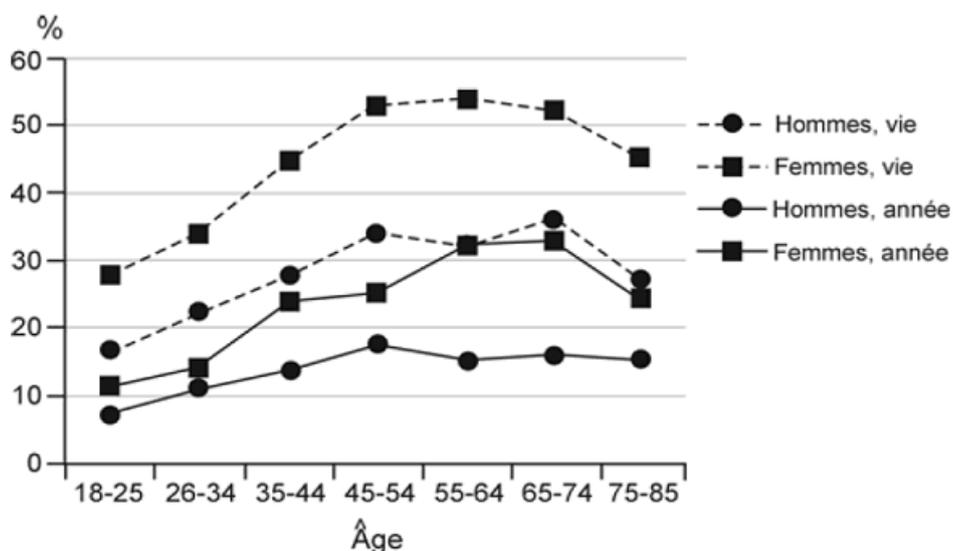
L'usage de psychotropes augmente également avec l'âge, la probabilité d'utilisation de psychotrope au cours des 12 derniers mois était 2 fois plus élevée dans la tranche d'âge 50-64 ans que dans la tranche 18-24 ans (OR = 2,0, IC 95 % : 1,4-2,8) (96).

Entre 2007 et 2012, le nombre de personnes traitées régulièrement par des benzodiazépines hypnotiques avait augmenté de 4,8 %, avec un traitement d'une durée supérieure à 3,9 mois par an chez les plus de 65 ans (99).

Selon les données de l'enquête Baromètre Santé édition 2010, la prévalence de sujets traités par psychotropes augmentait régulièrement avec l'âge : jusqu'à 55-64 ans chez les femmes (prévalence supérieure à 30 %) et jusqu'à 45-54 ans chez les hommes (prévalence d'environ 18 %) au cours de l'année écoulée. La prévalence

des sujets traités par psychotropes en 2010 était en augmentation par rapport aux résultats de l'édition Baromètre Santé de 2005. Fig 13 (94)

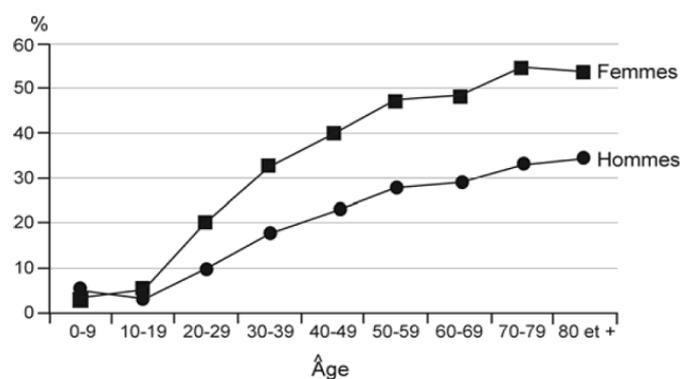
### Médicaments psychotropes – Consommations et pharmacodépendances



Prévalence de sujets consommant des médicaments psychotropes (%) au cours de la vie et au cours de l'année selon l'âge et le sexe (d'après Beck et coll., 2012 ; Baromètre santé 2010, Inpes)

Figure 13. Prévalence des consommateurs de psychotropes en 2010 (REPRODUCTION NON AUTORISÉE)

Selon une étude menée par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie en 2000, près d'un quart des assurés du régime général (24,5 %) avaient eu au moins une ordonnance présentée au remboursement avec au moins un médicament psychotrope au cours de l'année. Ce taux augmentait avec l'âge pour atteindre 50 % des femmes âgées de 50 à 59 ans, et 34,5 % chez les hommes les plus âgés (Fig 14) (94).



Taux de prévalence annuelle (%) des remboursements des médicaments psychotropes (au moins une ordonnance avec au moins un médicament psychotrope) selon l'âge et le sexe (d'après Cnamts, 2000 ; Lecadet et coll., 2003)

**Figure 14. Taux de prévalence annuelle des remboursements de médicaments psychotropes en 2000 (REPRODUCTION NON AUTORISÉE)**

Evolution de la prescription de psychotropes dans le temps :

Selon le rapport charges et produits 2018 de l'assurance maladie (100), entre 2012 et 2015, le nombre de personnes prises en charges par l'assurance maladie a diminué pour certains groupes de populations, particulièrement le groupe « maladies ou traitements psychiatriques ». Cette baisse du nombre de personnes traitées de façon chronique par des psychotropes (-3,9 % entre 2012 et 2015) est cohérente avec celle observée par l'Agence Nationale de sécurité du médicament (ANSM) dans son récent rapport de juin 2017 (101). Selon ce rapport (101), en 2015, la France reste au 2ème rang de la consommation des benzodiazépines en Europe, derrière l'Espagne. Toutefois, entre 2012 et 2015, la France a enregistré la plus forte diminution européenne de consommation de benzodiazépines (10 % versus 5,1% de diminution globale en Europe). En 2015, 64,6 millions de boîtes de benzodiazépines anxiolytiques (versus 64,9 en 2010) et 46,1 millions de boîtes d'hypnotiques (versus 48,2 en 2010) ont été vendues en France. La proportion d'utilisateurs de benzodiazépines est en baisse de 5,7% en 2015 par rapport à 2012. Cette baisse est plus prononcée pour les hypnotiques (-12,8%) que pour les anxiolytiques (-3,8%). La consommation concomitante d'anxiolytique et d'hypnotique a également diminué, passant de 3,1% en 2012 à 2,7% en 2015.

Bien que le niveau atteint en 2015 soit le plus bas que l'on ait observé depuis 2000, le nombre de français consommant une benzodiazépine reste encore trop élevé, en particulier chez les plus de 65 ans. Près de 13,4% de la population française a consommé en 2015 au moins une fois une benzodiazépine (anxiolytique principalement). Ce sont les femmes qui consomment le plus de benzodiazépines, quel que soit l'âge. Cette prévalence augmente avec l'âge et est la plus importante chez les femmes de plus de 80 ans (101).

De même, en France, entre 2010 et 2014, on pouvait noter une augmentation de l'utilisation des antipsychotiques chez les patients traités pour maladie d'Alzheimer. En effet, Tifratene et al, à partir des données issues de la Banque Nationale Alzheimer, montraient qu'en 2014, 7,7% des personnes atteintes de démence étaient traitées par un antipsychotique. Par rapport à 2010, il y avait eu une augmentation de 16% de l'utilisation des antipsychotiques (102).

Ces chiffres, contrastant avec la baisse du nombre de personnes traitées de façon chronique par psychotropes entre 2012 et 2015 soulignent l'attention particulière à apporter au traitement par médicaments psychotropes des sujets âgés vulnérables.

#### **4. Iatrogénie liée aux psychotropes**

##### **a) L'épidémiologie en population adulte**

Les personnes âgées sont plus vulnérables aux effets secondaires des psychotropes, compte tenu des modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques dues à l'âge, des comorbidités associées ou encore de la polymédication (67).

De nombreuses études soulignent le rôle des psychotropes dans la iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé.

Doucet et al ont noté dans leur étude 500 effets indésirables médicamenteux. Les médicaments les plus souvent impliqués étaient ceux du système cardiovasculaire (43,7%) et les psychotropes (31,1%) (61).

MOORE et al retrouvaient en 1996 les psychotropes parmi les classes médicamenteuses le plus souvent mises en cause dans les effets indésirables médicamenteux chez le sujet âgé (103).

A partir des enquêtes nationales sur les événements indésirables graves associés aux soins (ENEIS 1 – 2004 et ENEIS 2 – 2009), on pouvait estimer que 20% des

hospitalisations des sujets âgés étaient liées aux médicaments, notamment les médicaments cardiovasculaires et les psychotropes (104); (18).

Selon le rapport QUENEAU sur la iatrogénie médicamenteuse et sa prévention, les psychotropes seraient, quant à eux, responsables de 10 à 30 % des hospitalisations en urgence, pour iatrogénie médicamenteuse, surtout chez les personnes âgées. Selon ce rapport, la iatrogénie liée au psychotropes devrait faire l'objet d'études urgentes, car les conséquences à la fois médicales et économiques de cette iatrogénie sont majeures, cause d'hospitalisations prolongées, de dépendances, de rechutes et de récurrences de la pathologie pré-existante (105).

Kanagaratnam et al ont aussi noté que la classe des psychotropes était majoritairement retrouvée parmi les médicaments impliqués dans des effets médicamenteux indésirables sévères des sujets âgés atteints de troubles cognitifs et hospitalisés (106).

## **b) II.- Les conséquences de la consommation de psychotropes**

Les psychotropes, et particulièrement ceux au rapport bénéfice risque défavorable chez le sujet âgé, sont souvent responsables d'accidents iatrogéniques sévères (Figure 15) :

### **(1) Chutes et fractures :**

Plusieurs auteurs ont rapporté une augmentation du risque de chute chez le sujet âgé associée à la prise de benzodiazépines (107), d'hypnotiques et d'antidépresseurs (108) (109).

Une méta-analyse publiée en 2009 (108) montrait que les psychotropes (sédatifs, antipsychotiques, antidépresseurs et benzodiazépines) augmentaient le risque de chutes chez les personnes âgées de manière significative.

Une méta analyse menée en 2011 par Bloch et al, à partir de 177 études chez des sujets âgés confirmait l'association entre le risque de chute et le traitement par psychotropes.(110)

Enfin, Hill et al ont confirmé le lien entre les chutes et le traitement par psychotropes (benzodiazépines, antidépresseurs et neuroleptiques) chez des sujets âgés, mais aussi l'effet préventif de l'arrêt des psychotropes sur le risque de chute (111).

## **(2) Syndromes confusionnels**

Les psychotropes sont parmi les médicaments les plus pourvoyeurs de syndromes confusionnels chez le sujet âgé (112), (38).

Les benzodiazépines, les psychotropes à effets anticholinergiques, les antidépresseurs (par le biais d'une hyponatrémie par exemple), le lithium (même à des doses thérapeutiques) peuvent induire un syndrome confusionnel chez le sujet âgé (112).

## **(3) Accidents ischémiques transitoires, accidents vasculaires cérébraux, décès**

Certains auteurs retrouvaient des accidents ischémiques transitoires (AIT) ou les accidents vasculaires cérébraux (AVC) chez les utilisateurs d'antipsychotiques (113), (114), (109), (115), (116).

Le risque d'accident vasculaire cérébral serait multiplié par 1,73 chez les sujets âgés prenant un antipsychotique et par 3,50 lorsque les sujets présentent en plus une démence (117).

De plus, la prescription d'antipsychotique est associée à un sur-risque de mortalité chez les sujets atteints de maladie d'Alzheimer et hospitalisés au long cours. Dans une étude randomisée contre placebo ayant duré 12 semaines, Ballard et al. (118) ont montré une diminution de la survie à un an dans le groupe de patients souffrant de maladie d'Alzheimer et traités par antipsychotique (70 % versus 77 % dans le groupe placebo). Cette diminution de la survie était encore plus importante après un suivi de 2 et 3 ans (118).

Plusieurs études publiées ont mis en évidence un risque majoré d'AVC et de décès chez des sujets âgés atteints de pathologie démentielle et traités par neuroleptiques, (119), (116), (120), dont certains vivant en maison de retraite (121).

Plusieurs auteurs retrouvent aussi un risque de décès chez les patients traités par antipsychotiques atypiques (119), (122); (123), (124), (125).) rendant quelques fois nécessaire une prise en charge hospitalière.

#### (4) Autres troubles fonctionnels

Les psychotropes peuvent aussi entraîner des troubles fonctionnels (incontinence urinaire, hypotension orthostatique) (87) (126) (116). et biologiques (hyponatrémie sévère liée aux ISRS) (127) (128) (129).

Classes pharmacologiques	Principaux risques associés
<b>Benzodiazépines</b>	Confusion, troubles cognitifs, sédation, chutes, dépendance, syndrome de sevrage
<b>Hydroxyzine</b>	Confusion, sédation, effets anticholinergiques
<b>ISRS</b>	Nausées, céphalées, SIADH, chutes, fractures, syndromes extrapyramidaux, risque hémorragique
<b>IRSNa</b>	Idem ISRS + augmentation tensionnelle
<b>Tricycliques</b>	Cardiotoxiques, effets anticholinergiques importants
<b>Tétracycliques</b>	Sédation, prise de poids
<b>Neuroleptiques 1ère génération</b>	Syndromes extrapyramidaux, effets anticholinergiques, interaction médicamenteuse
<b>Neuroleptiques 2e génération</b>	Surmortalité, accidents vasculaires cérébraux, interaction médicamenteuse

SIADH : syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.

(d'après T. Desmidt, V. Camus ; EMC Psychiatrie ; 2011)

**Figure 15. Effets médicamenteux indésirables liés à la consommation de psychotropes (REPRODUCTION NON AUTORISÉE)**

## II PARTIE PRATIQUE

## **V. PARTIE PRATIQUE**

### **A. 1ère partie : approche théorique**

#### **1. Chez les sujets hospitalisés**

La polymédication est habituelle voire légitime chez le sujet âgé.(15) Son premier déterminant est la polypathologie qui est fortement liée à l'âge. Ce recours à des médicaments multiples chez les seniors s'accompagne d'un risque potentiel de iatrogénie médicamenteuse.(15) Parmi les médicaments pouvant l'augmenter, on peut identifier chez le sujet âgé des médicaments potentiellement inappropriés (MPI). Il s'agit de médicaments qui comportent un risque élevé de survenue d'effets indésirables, indépendamment des indications cliniques, des comorbidités, de la posologie, et des co-prescriptions.(15) C'est pourquoi, dès 1991, Beers et ses collaborateurs se sont intéressés aux MPI chez les sujets âgés. Ils ont élaboré une liste de MPI pour les sujets vivant en résidence pour personnes âgées aux USA (66) puis l'on adaptée en 1997 pour toute personne âgée vivant aux Etats-Unis. Deux mises à jour ont eu lieu, en 2001, puis 2003.(130), (69). En 2005, un groupe d'experts français a réalisé une adaptation de ces « critères de Beers » pour l'étude des « 3 Cités » qui concernait des sujets âgés vivant à domicile en France.(131). L'analyse de la prévalence des MPI à l'aide de ces listes a fait l'objet de nombreuses études chez les personnes âgées, tant chez celles qui étaient hospitalisées que parmi celles qui résidaient en établissement pour personnes âgées, ou à domicile.(130), (132) D'autres travaux ont été menés à partir d'échantillons représentatifs de sujets âgés traités par des médecins de famille.(133). Aux USA, en utilisant une combinaison de critères incluant la liste de Beers de 1997, la prévalence des MPI prescrits à partir de consultations externes hospitalières ou de médecine ambulatoire, était de 3.7% en 1995 et 3.8% en 2000.(134) En Europe, à partir d'une liste de Beers adaptée, la prévalence des MPI chez des sujets vivant à domicile s'établissait entre 5.8% en Europe de l'Ouest (Danemark) et 41,0% en Europe de l'Est (République Tchèque(130) En France, l'étude des « 3 Cités » montrait une prévalence des MPI de 40,0% en utilisant des critères de Beers modifiés.(131).

De nombreuses enquêtes de consommation médicamenteuse ont souligné la grande diversité des molécules prescrites chez le sujet âgé polymédiqué, avec une

prépondérance pour certaines classes thérapeutiques comme les psychotropes.(135) En France, le rapport présenté à l'assemblée nationale française en 2006 sur le bon usage des psychotropes, mentionne que 50,0% des femmes et 33,0% des hommes âgés de plus de 60 ans avaient utilisé au moins un psychotrope dans l'année.(96) En Grande Bretagne, Dunbar et al. ont rapporté une prévalence de 7,7% de la consommation de benzodiazépines dans la population.(136) En Italie, Zimmermann-Tansella et al. ont montré que 15,0% de résidents âgés vivant en communauté consommaient des psychotropes.(137) Au Canada, Tamblyn et al. ont mis en évidence une prévalence de 48,2% de l'usage des psychotropes dans un échantillon représentatif de sujets âgés.(90) Or l'usage des psychotropes chez le sujet âgé comporte un risque iatrogénique qui inclut chutes, fractures, troubles confusionnels.(138)

La prescription chez le sujet âgé de psychotropes potentiellement inappropriés (PPI), définis par leur appartenance à la liste de Beers 2003, n'avait pas, à notre connaissance, fait l'objet d'étude détaillée

## **2. Chez les sujets institutionnalisés en maison d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD)**

### **a) Etude 1**

En 2011, en France, les établissements pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) pouvaient accueillir 592 900 résidents (139). Leurs actions sont centrées sur l'individualisation d'un projet de vie et un projet de soins répondant au mieux aux besoins et attentes de la personne hébergée. Le fonctionnement des EHPAD est pour la majorité, dépendant d'une convention tripartite quinquennale impliquant le Conseil général (pour financer la prise en charge de la perte d'autonomie), l'agence régionale de santé (pour la prise en charge des soins médicaux) et l'EHPAD. En général, les sujets âgés de 60 ans et plus entrent en EHPAD quand leur niveau de dépendance liée à la polyopathie devient difficilement compatible avec un soutien de qualité à domicile (140). La prise en charge de ces pathologies justifie souvent une polymédication qui, même rationalisée et hiérarchisée, peut entraîner une iatrogénie médicamenteuse (15). Celle-ci peut être liée à un médicament précis, à une interaction médicamenteuse, ou aux caractéristiques des sujets (130), (141),

(142). Le financement du forfait soins s'appuie dans ces établissements sur un référentiel national Pathos qui permet un descriptif de la charge en soins dans un établissement, à partir d'une coupe transversale basée sur les comorbidités présentes chez les résidents et les soins nécessaires requis pour ces pathologies (143).

## **b) Etude 2**

Le vieillissement s'accompagne fréquemment d'une augmentation du nombre de comorbidités pouvant être à l'origine d'une polymédication(144). Une grande prudence est requise lors de la prescription médicamenteuse aux personnes âgées du fait d'une plus grande vulnérabilité à la iatrogénie. Parmi les médicaments à risque iatrogène potentiel chez les sujets âgés, les psychotropes occupent une place particulière en raison d'une utilisation fréquente et d'un potentiel iatrogène élevé (risque de chutes, fractures, syndromes confusionnels) (145), (112). En institution, les psychotropes sont couramment prescrits pour les troubles psychiques du sujet âgé et certains symptômes psycho-comportementaux de la démence (146).

Les psychotropes peuvent se révéler inappropriés chez cette population vulnérable quand le risque iatrogène encouru est supérieur au bénéfice clinique escompté, soit par un usage excessif (« overuse ») qui pourrait avantageusement être remplacé par une alternative mieux tolérée, soit par un mésusage (« misuse »), ou une utilisation insuffisante (« underuse »).

Dans ce contexte, une révision systématique des prescriptions médicamenteuses apparaît comme une des solutions objectives pouvant limiter la prescription de psychotropes potentiellement inappropriés (PPI). Il s'agit des psychotropes qui appartiennent aux listes de médicaments potentiellement inappropriés (MPI).

En effet, de nombreux outils de détection des médicaments à éviter chez les sujets âgés ont été développés, dont des listes de MPI. Beers et al ont été, en 1991, les pionniers des listes de MPI (66). De nombreux auteurs ont, soit adapté cette liste de Beers (67) (73), soit actualisé cette même liste (69), ou développé leur propre liste (72) (74) (81). En 2015, la Société Américaine de Gériatrie a réactualisé les critères de Beers (71). Cette nouvelle liste comprend des médicaments ou classes thérapeutiques à éviter quelles que soient les pathologies du patient, des médicaments dont l'association avec certaines pathologies est déconseillée, et des

médicaments ou classes thérapeutiques à utiliser avec précaution chez le sujet âgé. L'objectif principal de notre étude était d'estimer les taux de prescriptions des psychotropes et des PPI chez des personnes âgées vivant en Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes (EHPAD) en utilisant la liste de Beers actualisée en 2015.

Notre objectif secondaire était de rechercher les facteurs liés aux prescriptions de psychotropes et de PPI dans cet échantillon, en utilisant notamment les états médicaux du guide Pathos recueillis chez ces résidents.

## **B. 2ème partie : projets de recherche**

L'objectif de notre recherche était d'appréhender, au regard des comorbidités, la problématique de la iatrogénie potentielle liée aux psychotropes en population âgée vulnérable.

Pour ce faire, 2 cohortes ont été utilisées :

- 1 La cohorte SAFEs (Sujets Agés Fragiles Evaluation suivi) car elle répondait à une population bien caractérisée d'un point de vue clinique et gériatrique sur une population de 75 ans et plus hospitalisée via les services d'accueil des urgences,
- 2 Une cohorte de personnes âgées vivant en EHPAD (établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes) qui, par définition, regroupe les personnes âgées les plus vulnérables.

### **1. Notre projet de recherche se décompose en 3 parties :**

#### **a) Etude de la iatrogénie potentielle liée aux psychotropes chez des sujets âgés hospitalisés à partir de l'étude SAFES**

Objectifs: Etudier la consommation des médicaments potentiellement inappropriés (MPI) chez les sujets de 75 ans et plus hospitalisés avec une attention particulière portée aux psychotropes et les facteurs qui influencent l'usage de «psychotropes potentiellement inappropriés» (PPI).

#### **b) Etude descriptive des comorbidités et les traitements d'un échantillon représentatif de la population résidant en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes**

Objectifs: A partir d'une étude descriptive des pathologies les plus fréquentes et les classes thérapeutiques les plus prescrites dans un échantillon représentatif de la population résidant en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

**c) Etude de la iatrogénie potentielle liée aux psychotropes chez des sujets âgés vivant en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes**

Objectifs: Identifier les facteurs influençant l'utilisation des psychotropes et des psychotropes potentiellement inappropriés (PPI) chez les résidents en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD).

## **2. Iatrogénie liée aux psychotropes chez des sujets âgés hospitalisés**

### **a) Chapitre I : étude réalisée dans la cohorte SAFEs**

#### **(1) Schéma de l'étude :**

La population étudiée dans ce travail a été celle de la cohorte SAFEs (147).

Il s'agissait d'une cohorte multicentrique randomisée, constituée à partir du recrutement des services d'accueil d'urgences (S.A.U.) de 9 Centres Hospitalo-Universitaires français, dans le cadre d'un Programme Hospitalier de Recherche Clinique national (P.H.R.C). Chacun de ces 9 centres disposait d'un S.A.U. et d'un service de gériatrie.

#### **(2) Méthodes**

##### **a) Population de l'étude**

Les 1 306 patients âgés de 75 ans ou plus qui composent la cohorte SAFEs ont été inclus à partir du recrutement des SAU de 9 centres hospitaliers français : Grenoble, Montpellier, Nîmes, Orléans, Paris, Reims, St Etienne, Strasbourg Toulouse, dans le cadre du Programme hospitalier de recherche clinique.

L'inclusion des sujets s'est déroulée entre le 1er mars 2001 et le 17 janvier 2002.

Chaque jour, les patients admis au SAU étaient répertoriés.

Pour être éligibles, les sujets devaient être âgés de 75 ans ou plus et obligatoirement être hospitalisés dans un service de médecine du CHRU. Une hospitalisation dans un service de réanimation, de chirurgie et/ou le fait de ne pas être hospitalisé après l'admission au SAU étaient des critères de non-éligibilité. (Figure 16)

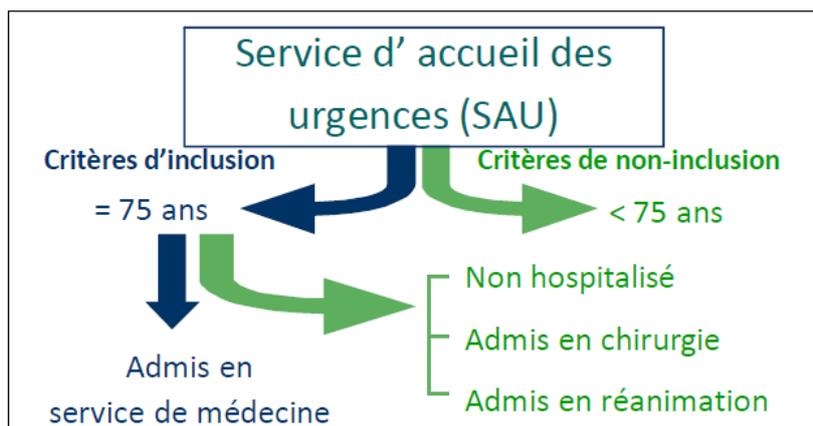


Figure 16. Critères d'inclusion et de non inclusion dans l'étude SAFEs

Sur la liste ainsi constituée, les patients ont été inclus selon un tirage au sort stratifié à 2 niveaux.

Par semaine, 5 jours étaient tirés au sort et pour chacun de ces jours 2 patients étaient tirés au sort. Ensuite, chaque sujet était visité par un médecin enquêteur entre le 4<sup>e</sup> et le 7<sup>e</sup> jour d'hospitalisation. (Figure17)

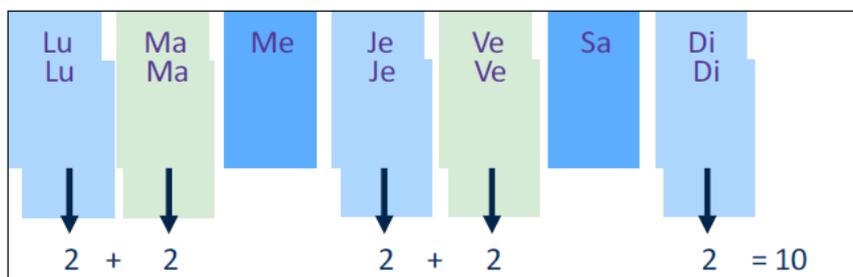


Figure 15. Modalités de tirage au sort des sujets de la cohorte SAFEs

Durant cet entretien, le sujet était informé de l'étude avant la signature du formulaire de consentement. Si l'état clinique du patient et/ou son statut cognitif ne permettaient pas une lecture et/ou la signature éclairée du consentement, l'enquêteur s'adressait à la personne référente. Les patients ou leur référent étaient libres de refuser ou de sortir de l'étude à tout moment sur simple demande. (Fig 18)

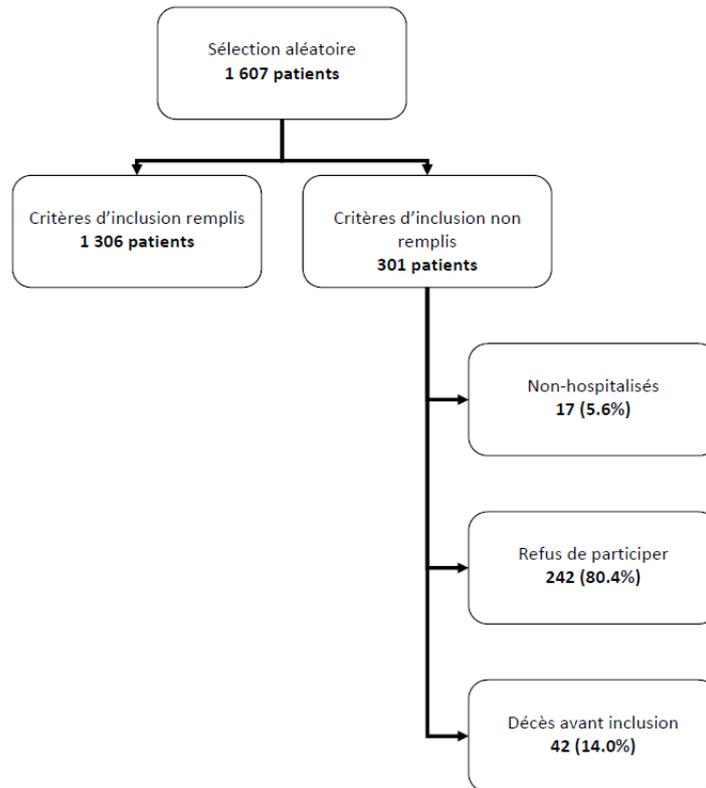


Figure 18. **Processus de sélection des patients éligibles pour être inclus dans la cohorte SAFES**

Ce projet de recherche clinique a reçu l'approbation du CCPPRB (Comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale) de la région Champagne-Ardenne.

b) Age d'inclusion des sujets âgés

L'âge minimum d'inclusion dans l'étude SAFES était de 75 ans. Cet âge a donc été retenu comme limite inférieure d'inclusion pour étudier la fragilité dans la cohorte SAFES. C'est aussi cette limite d'âge qui a été retenue pour l'utilisation de la liste de Laroche adaptée à la pratique médicale française (148)

c) Variables recueillies :

(i) Évaluation gériatrique

Chaque patient inclus a été évalué par un gériatre, assisté par un membre de l'équipe soignante et/ou de l'aidant principal. L'évaluation a permis le recueil d'un grand nombre d'informations cliniques et sociodémographiques concernant le patient et le fardeau de l'aidant s'il y en avait un. Des instruments d'évaluation validés ont été utilisés.

## (ii) Évaluation fonctionnelle

L'évaluation fonctionnelle du sujet âgé est une des étapes les plus importantes de l'évaluation gériatrique standardisée (EGS).

Elle permet d'évaluer les capacités pour les activités de base de la vie quotidienne telles que l'habillage, l'hygiène corporelle, la continence, les transferts ou encore la prise alimentaire. La perte de la capacité à réaliser ces activités de base est souvent liée à la présence d'une maladie chronique (démence, maladie cardiovasculaire ou rhumatologique...). Un des outils les plus communément utilisés à cet effet est celui de Katz.

Des activités plus complexes encore appelées activités instrumentales de la vie quotidienne peuvent aussi être évaluées. Il s'agit le plus souvent de la capacité d'utiliser le téléphone, de préparer un repas, de faire le ménage, de faire les courses, d'utiliser les moyens de transport, de prendre les traitements médicamenteux et de gérer un budget. L'échelle de Lawton est très souvent utilisée [ Sa version plus courte comprenant quatre items (capacité d'utiliser le téléphone, d'utiliser les moyens de transport, de prendre les traitements médicamenteux et de gérer un budget) a été validée chez les personnes souffrant de syndrome démentiel.

Les niveaux de dépendance pour les activités de la vie quotidienne, à la stabilité et à l'inclusion, ont été appréciés par la grille des Activities of Daily Living (ADL) de Katz. Les ADL à la stabilité ont été définis comme le niveau de dépendance du sujet avant la survenue de l'évènement aigu ayant motivé l'admission aux urgences (2 semaines). La grille des ADL de Katz explore 6 domaines de la vie quotidienne : la toilette, l'habillage, les déplacements, l'alimentation, l'utilisation des WC et la continence. Cette dernière n'a pas été considérée dans le calcul des scores de dépendance selon les recommandations de la littérature] À partir de la grille des ADL, nous avons construit une échelle de dépendance à 3 niveaux : non dépendant –

dépendance modérée – dépendance sévère. “Non dépendant” définissait un sujet non dépendant pour l’ensemble des 5 items considérés, “dépendance modérée” comme la nécessité d’une aide pour la réalisation d’une ou 2 activités, et “dépendance sévère” une dépendance pour au moins 3 des 5 activités considérées. Les ADL estimées à la stabilité (ADLS) et à l’inclusion (ADLI) ont été utilisées pour apprécier l’évolution du niveau de dépendance. Une échelle d’évolution du niveau de dépendance à 5 niveaux a été construite : “non dépendant” considère des sujets non dépendants pour les 5 ADLS et ADLI , “apparition de la dépendance” des sujets non dépendants aux ADLS et dépendants pour au moins une des 5 ADLI , “majoration de la dépendance” des sujets dépendants pour une ou plusieurs des 5 ADLS et dont le niveau de dépendance s’est aggravé pour au moins 2 activités lors de l’évaluation d’inclusion, “amélioration de la dépendance” des sujets dépendants pour au moins une des 5 ADLS et dont la dépendance s’est améliorée pour au moins 2 activités, et enfin “dépendance stable” lorsque l’évolution (amélioration ou dégradation) de la dépendance ne concerne qu’une activité.

#### (iii) Dépistage des troubles de l'humeur

Les symptômes dépressifs sont relativement fréquents chez les personnes âgées. Pour éviter l’isolement social, la perte de poids, voire la perte d’autonomie, il est nécessaire de dépister précocement les symptômes de la dépression et mettre en place les moyens thérapeutiques appropriés. Différents outils de dépistage ont été élaborés, parmi lesquels la « Geriatric Depression Scale » qui existe en version plus courte [44] mais aussi l’échelle de Gilleard

L’humeur et le risque dépressif ont été appréciés par l’échelle de dépression de Schwab & Gilleard Un trouble de l’humeur a été défini par un score > 14.

#### (iv) Évaluation cognitive

La survenue de troubles cognitifs chez le sujet âgé peut mettre en cause son pronostic fonctionnel voire vital. Une évaluation cognitive permet de dépister précocement les troubles. Sa répétition régulière permet, le cas échéant, d’avoir de suivre l’évolution de l’état cognitif dans le temps.

Un des outils les plus communément utilisés est le Mini Mental State Examination de Folstein qui évalue les différents aspects des fonctions cognitives (orientation dans le temps et dans l'espace, apprentissage, attention et calcul, mémoire à court terme, langage, praxie). D'autres tests simples comme l'épreuve des cinq mots<sup>7</sup> ou le test de l'horloge<sup>8</sup> peuvent aussi être utilisés. En cas d'anomalie de ce test, des examens plus complets des fonctions cognitives sont indiqués.

Le Mini Mental State Examination (MMSE) de Folstein a permis d'évaluer les fonctions cognitives. Un score < 24 définissait une détérioration cognitive quelle qu'en soit la cause.

#### (v) Évaluation nutritionnelle

La population âgée est à haut risque de malnutrition du fait de la grande fréquence de maladies chroniques, des incapacités physiques, des difficultés de mastication, de l'isolement social ou encore la polymédication.

La mesure du poids est indispensable car son suivi permet de dépister un amaigrissement avant l'apparition des complications (sarcopénie, chutes, perte d'autonomie, déficits immunitaires...).

Le Mini Nutritional Assessment ou MNA est un outil validé et standardisé de dépistage d'un risque de dénutrition chez le sujet âgé. Sa version courte permet de déceler ceux dont l'état nutritionnel nécessite une exploration plus complète. Chez ceux dont le risque est établi après évaluation complète, il est important de réaliser le dosage des paramètres nutritionnels biologiques (albumine, pré-albumine, CRP...) afin de mieux préciser la gravité et la cause. Outre son rôle de dépistage, il permet de mieux cerner les éventuelles causes favorisantes de la dénutrition et par conséquent de guider les moyens d'intervention.

Des moyens plus simples permettent aussi d'apprécier l'état nutritionnel de personnes âgées. Ce sont les mesures anthropométriques. La distance talon-genou (dTG): est bien corrélée à la taille à l'âge adulte. Elle permet d'estimer la taille des personnes qui ne peuvent se tenir debout ou qui présentent des déformations ostéo-articulaires. Des abaques permettent de faire la correspondance entre la dTG et la taille « normale » de la personne.

La circonférence du mollet et le périmètre brachial sont aussi utilisables pour apprécier l'état nutritionnel.

L'estimation de l'état nutritionnel a été faite par le Mini Nutritional Assessment short form (MNA-sf). Un risque de dénutrition était défini par un score global < 11.

(vi) Évaluation des troubles de la marche et de l'équilibre

Les troubles de la marche et de l'équilibre sont pourvoyeuses de chutes chez les sujets âgés. Celles-ci peuvent avoir des conséquences graves : fracture du col, perte d'autonomie ou encore institutionnalisation, voire décès. D'où l'importance de dépister précocement ces troubles afin de mettre en place des programmes de rééducation.

Parmi les tests qui permettent une évaluation clinique statique et/ou dynamique de l'équilibre, on peut citer le test de Tinetti et la station debout unipodale.

Le Get-up and Go test permet de mesurer la vitesse de marche. Les troubles de la marche et de l'équilibre ont été respectivement appréciés par le Timed get up & Go test et le test de l'appui unipodal.

À la suite de cette évaluation gériatrique standardisée, un profil clinique de chaque patient a été établi selon l'avis clinique du gériatre. Ce profil a été présenté sous la forme de 15 syndromes gériatriques.

(vii) Données sur les médicaments.

Le nom de spécialité et le nombre de médicaments utilisés ont été recueillis par l'enquêteur au moment de l'inclusion. Il s'agissait du traitement pris habituellement par le sujet âgé entre le 15ème jour avant l'hospitalisation et le jour de l'hospitalisation. Les patients pour lesquels on ne disposait pas d'informations sur la consommation médicamenteuse ont été exclus de notre étude. Les médicaments ont été codés selon la classification Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé . (85)

Pour évaluer la prescription des MPI, les critères de Beers actualisés en 2003 ont été utilisés (68), (69).

Concernant les psychotropes, la classification de Delay et Deniker a servi à identifier les molécules retenues dans notre étude. [ (149)] Les psychotropes potentiellement inappropriés (PPI) ont été identifiés parmi l'ensemble des psychotropes par leur appartenance à la liste de Beers 2003.

#### d) Analyse statistique :

Une analyse descriptive des variables sociodémographiques et cliniques des patients a été réalisée. Les résultats sont présentés pour les variables quantitatives sous la forme de moyenne  $\pm$  écart-type et médiane. Les variables catégorielles sont exprimées en effectifs et pourcentages. Les caractéristiques des patients, selon l'existence ou non de MPI, ont été comparées par des tests choisis selon la nature des variables (Student, Khi2).

Pour identifier les facteurs liés à une utilisation de psychotropes et de PPI, une régression logistique a été réalisée. Les variables candidates à cette analyse ont été sélectionnées à partir des résultats des analyses unifactorielles. Les variables « âge » « sexe » et « centre » ont été forcées dans les modèles d'analyse systématiquement ajustés sur ces 3 facteurs. Une méthode de sélection pas-à-pas ascendante, avec possibilité de sortie, a été utilisée (seuil d'entrée=0.20, seuil de sortie=0.10). Les résultats obtenus sont présentés sous la forme d'un odds ratio (OR) et de son intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %). Les analyses statistiques ont été réalisées avec les logiciels SAS ® (version 9.1). Le seuil de signification a été fixé à  $p=0.05$  pour tous les tests statistiques.

#### e) Interactions médicamenteuses

Pour les patients ayant consommé plus de 2 psychotropes, les interactions médicamenteuses potentielles de l'ensemble des traitements ont été recherchées utilisés à l'aide du Thesaurus national des interactions médicamenteuses du groupe de travail "Interactions" de l'Agence Française du médicament : l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS) (150). Les interactions

médicamenteuses ont été hiérarchisées par niveau croissant de contrainte selon les indications du Thésaurus national [26] :

- association à prendre en compte : Elle permet d'attirer l'attention du prescripteur sur un risque d'interaction sans qu'il soit possible de proposer une conduite à tenir pour minimiser ce risque.
- précaution d'emploi : Elle précise une association thérapeutique possible en respectant certaines précautions.
- association déconseillée : Elle signale une contre-indication relative, dont il ne faut pas tenir compte quand l'avantage attendu dépasse le risque encouru, et impose une surveillance étroite du patient.
- association contre indiquée : Elle revêt un caractère absolu et ne doit pas être transgressée.

### **(3) Résultats**

Les résultats ont été valorisés dans le 1<sup>er</sup> article de cette thèse :

- f) Potentially Inappropriate Use of Psychotropic Medications in Hospitalized Elderly Patients in France : Cross-Sectional Analysis of the Prospective, Multicentre SAFEs Cohort**

# Potentially Inappropriate Use of Psychotropic Medications in Hospitalized Elderly Patients in France

## Cross-Sectional Analysis of the Prospective, Multicentre SAFEs Cohort

Max Prudent,<sup>1,2</sup> Moustapha Dramé,<sup>1,3</sup> Damien Jolly,<sup>1,4</sup> Thierry Trenque,<sup>5</sup> Renaud Parjoie,<sup>2</sup> Rachid Mahmoudi,<sup>1,3</sup> Pierre-Olivier Lang,<sup>1,6</sup> Dominique Somme,<sup>7</sup> François Boyer,<sup>1,8</sup> Isabelle Lanièce,<sup>9</sup> Jean-Bernard Gauvain,<sup>10</sup> François Blanchard<sup>1,3</sup> and Jean-Luc Novella<sup>1,3</sup>

- 1 University of Reims Champagne-Ardenne, Faculty of Medicine, EA 3797, Reims, France
- 2 The National Health Insurance Agency for Wage Earners – CNAMTS, Regional Direction of the Northern-East Medical Service, Nancy, France
- 3 Department of Clinical Gerontology, University Hospitals of Reims, Maison Blanche Hospital, Reims, France
- 4 Clinical Research Coordination Unit, University Hospitals of Reims, Maison Blanche Hospital, Reims, France
- 5 University Hospitals of Reims, Maison Blanche Hospital, Pharmacovigilance Régional Centre, Reims, France
- 6 Department of Rehabilitation and Geriatrics, Geneva Medical School, University Hospitals, Geneva, Switzerland
- 7 Geriatrics Department, Public Assistance – Hospitals of Paris, Georges Pompidou European Hospital, Paris, France
- 8 Department of Physical Medicine and Rehabilitation, University Hospitals of Reims, Sebastopol Hospital, Reims, France
- 9 Geriatrics Department, University Hospitals of Grenoble, La Tronche Hospital, Grenoble, France
- 10 Regional Hospitals of Orleans, Porte Madeleine Hospital, Geriatrics Centre, Orleans, France

### Abstract

**Background:** In France, there is evidence to suggest that 50% of elderly individuals are prescribed psychotropic medications. However, it is known that use of these agents increases the risk of falls, fractures and delirium in older people.

**Objective:** To study the consumption of 'potentially inappropriate medication' (PIM) among patients aged  $\geq 75$  years, paying particular attention to psychotropic drugs and the factors influencing the use of 'potentially inappropriate psychotropics' (PIPs).

**Method:** This was a cross-sectional analysis of a prospective multicentre cohort of 1306 hospitalized French patients aged  $\geq 75$  years (the SAFEs [Sujet Âgé Fragile: Évaluation et suivi (Frail Elderly Subjects: Evaluation and follow-up)] cohort). The present analysis involved the 1176 patients for whom there was information on the usual treatments being taken in the 2 weeks before hospitaliza-

tion. The drugs were coded according to the Anatomical Therapeutic Chemical classification; the Beers list as updated in 2003 defined which medications were considered PIPs. Standardized geriatric assessment variables were recorded on inclusion in the study. Logistic regression analysis was performed to identify factors linked to use of psychotropics and PIPs.

**Results:** The mean number of drugs taken was  $5.7 \pm 2.9$  per patient. Twenty-eight percent of patients took at least one PIM. The number of patients who had taken at least one psychotropic drug in the 2 weeks before hospitalization (mean  $1.6 \pm 0.9$  psychotropics per patient) was 589 (50.1%). More than half of both the 510 patients with a depressive syndrome and the 543 patients affected by dementia were treated with psychotropics. Multivariate analysis showed that prescription of psychotropics was linked to the presence of a dementia syndrome (odds ratio [OR] = 1.4; 95% CI 1.1, 1.9;  $p = 0.03$ ), the presence of a depressive syndrome (OR = 1.7; 95% CI 1.3, 2.1;  $p < 0.001$ ), living in an institution (OR = 2.2; 95% CI 1.5, 3.4;  $p < 0.001$ ), use of more than five drugs (OR = 3.2; 95% CI 2.5, 4.2;  $p < 0.001$ ) and Charlson's co-morbidity score  $>1$  (OR = 0.6; 95% CI 0.5, 0.8;  $p = 0.001$ ). Nineteen percent of all psychotropics prescribed were PIPs. Of these PIPs, 66.5% were anxiolytics, 28.4% were antidepressants and 5.1% were antipsychotics. Use of PIPs in the multivariate analysis was associated only with consumption of more than five drugs (OR = 1.7; 95% CI 1.1, 2.5;  $p = 0.01$ ).

**Conclusion:** PIM use is common among hospitalized older adults in France. The most important determinant of risk of receiving a psychotropic medication or a PIP was the number of drugs being taken. The elderly, who have multiple co-morbidities, complex chronic conditions and are usually receiving polypharmacy, are at increased risk for adverse drug events. These adverse events are often linked to problems that could be preventable such as delirium, depression and falls. Regular review of prescriptions would help optimize prescription of psychotropics in the elderly. The Beers list is a good tool for evaluating PIMs but is too restrictive with respect to psychotropics; in the latter respect, the list could usefully be widened.

## Background

Polypharmacy is common, and in certain instances, justified among elderly people.<sup>[1]</sup> The first determinant is poly-pathology, which is strongly linked to age. However, use of numerous drugs in the elderly entails a risk of possible iatrogenesis.<sup>[1]</sup> Among the drugs that may increase this risk, it is possible to identify 'potentially inappropriate medications' (PIMs) in elderly patients. PIM refers to drugs with an unfavourable risk/benefit ratio when safer or equally effective alternatives are available. It entails a high risk of occurrence of undesirable side effects, independent of clinical indications, co-morbidity, dosage and co-prescriptions.<sup>[1,2]</sup> For this reason, as early as 1991, Beers and collaborators studied PIM in the elderly. These investigators

drafted a list of PIMs for elderly patients living in institutions in the US,<sup>[3]</sup> then adapted it so that the list could be applied to any elderly person living in the US. Two updates have been performed, one in 1997<sup>[4]</sup> and another in 2003.<sup>[5]</sup> In 2005, a group of French experts developed an adaptation of the Beers criteria for a study called the '3 Cités', which concerned home-dwelling elderly patients living in France.<sup>[6]</sup>

Analysis of the prevalence of PIMs on the basis of these lists has been the subject of numerous studies among the elderly, whether hospitalized,<sup>[7]</sup> living in institutions for the elderly<sup>[3]</sup> or community dwelling.<sup>[8]</sup> In Irish hospitalized patients, Gallagher et al.<sup>[9]</sup> performed a prospective, observational study of 597 consecutive acute admissions. About 32% of acutely ill, community-dwelling elderly patients

were regularly taking at least one PIM. In Italy, the prevalence of PIM use among older adults admitted to geriatric and internal medicine wards was 14.6%.<sup>[2]</sup> In Ireland, Barry et al.<sup>[10]</sup> conducted a prospective, consecutive, observational cohort study in an elderly population requiring admission to hospital. The PIM rate was 34%.

Numerous studies of the consumption of medication have underlined the great diversity of the molecules prescribed for poly-medicated elderly patients, albeit with a preponderance for certain therapeutic classes, such as psychotropics.<sup>[11]</sup> In France, the report presented to the French National Assembly in 2006 on the correct use of psychotropics mentioned that 50% of women and 33% of men aged >60 years had taken at least one psychotropic drug in the previous 12 months.<sup>[12]</sup> Queneau et al.<sup>[13]</sup> reported that 20% of the drugs responsible for adverse drug events in patients aged >60 years admitted to an emergency unit were psychotropics. In a prospective, consecutive, observational cohort of elderly patients (mean age 80 years), Barry et al.<sup>[10]</sup> showed that the second most commonly prescribed class of drugs was psychotropics with a prescription rate of almost 52% in both men and women. In another study, Passarelli et al.<sup>[14]</sup> reported on 186 elderly patients (aged ≥60 years) who were admitted to the internal medicine service of a teaching hospital. The rate of psychotropic use in these patients was 25.8%. However, these rates of psychotropic use in the elderly exist despite the fact that use of these agents in this age group is associated with iatrogenic risks, such as falls, fractures and delirium.<sup>[15]</sup>

PIPs in the elderly have been defined as "psychotropics that should be generally avoided in the elderly, independently from disease, and medications that should be avoided because of a preexisting disease or condition".<sup>[16]</sup> Their prescription in the elderly, as defined by their inclusion in the 2003 Beers list,<sup>[5]</sup> has not previously been studied in detail in hospitalized older adults to our knowledge.

The main objective of the present study was to explore the prevalence of pre-hospitalization PIM use, focusing particularly on consumption of psychotropic medications, in a sample of French elderly patients aged ≥75 years. The secondary ob-

jective was to identify factors linked to psychotropic and PIP prescription, making particular use of the criteria included in the SAFEs (Sujet Âgé Fragile: Évaluation et suivi [Frail Elderly Subjects: Evaluation and follow-up]) cohort standardized geriatric assessment.

## Methods

### Study Population

The population studied was the SAFEs cohort. The SAFEs cohort was constituted within the framework of the Clinical Research Hospital Program, based on recruitment from the emergency departments of eight university hospitals and one regional hospital in France. Each of these nine centres has an Acute Care for Elders (ACE) unit. Patients were included from 1 March 2001 to 17 January 2002. Every day, in each hospital, data pertaining to patients admitted to the emergency department were indexed. To be eligible, patients had to be aged ≥75 years and hospitalized in any medical ward of the same hospital, not just in an ACE unit. Patients hospitalized in an intensive care or surgery unit, or who were not hospitalized after emergency department admission, were ineligible. From the list thus compiled, patients were included using a two-level randomization process. Each week, 5 days were selected randomly. For each of these days, two patients were selected randomly. An investigating physician interviewed each patient between the fourth and seventh day of hospitalization. During this interview, the patient was informed of the study before signing the consent form. If the patient's clinical or cognitive status did not permit informed reading or signing of the consent, the investigating physician referred to the person responsible for decisions concerning the patient. Patients were free to refuse to participate in the study or to leave the study at any time on simple request. This research project was conducted in accordance with the Helsinki declaration and French law relating to biomedical research on humans. The medical ethics committee of the Champagne-Ardenne region, which is affiliated with the French Medical Ethics Council, approved the cohort study.

## Data Collection

Each patient included was assessed by a geriatrician, who was assisted by a member of the health-care team and/or the main caregiver. This evaluation enabled collection of clinical and socio-demographic information (age, gender, educational level and living situation).

## Standardized Geriatric Evaluation

Validated geriatric assessment measures were used. The level of dependency for everyday functioning was assessed using the Activities of Daily Living (ADL) scale<sup>[17]</sup> and the Instrumental Activities of Daily Living (IADL) scale.<sup>[18]</sup> Dependency was defined as the loss of at least one ADL or the loss of two or more IADLs. The existence of a mood disorder and risk of depression were indicated by a score of >14 on the Schwab-Gilleard Depression Scale.<sup>[19,20]</sup> Dementia was defined as the presence of a diagnosis of dementia in the medical records or according to the assessment of a senior practitioner. The diagnosis of delirium was made by a geriatrician according to *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th edition) criteria:<sup>[21]</sup> disturbance of consciousness, sudden change in cognition (defined as a Mini-Mental State Examination score of  $\leq 24$  in a patient for whom no previous cognitive disorder had been identified)<sup>[22]</sup> and development over a short period of time. Risk of malnutrition was defined as a global score of <12 on the Mini-Nutritional Assessment – Short Form.<sup>[23]</sup> Walking difficulties and fall risk were assessed, respectively, by the timed 'Up & Go' test (time >20 seconds indicated walking difficulties)<sup>[24]</sup> and the One-Leg Standing test (abnormal result when the patient was not able to stand on one leg for at least 5 seconds).<sup>[25]</sup> A score of <14 on the Norton scale was indicative of a high risk of pressure score development.<sup>[26]</sup> A revised version of Charlson's co-morbidity index<sup>[27]</sup> was used to define levels of co-morbidity (co-morbidity absent or low vs co-morbidity mild or high).

## Medication Data

The names and numbers of drugs used were collected by investigators in the same area of the patients' general practitioners at the time of inclusion in the study. The data collected were for the

treatments usually taken by the subject in the 2 weeks prior to hospitalization. Patients for whom information on the consumption of medication was not available were excluded from the present study. The drugs were coded according to the Anatomical Therapeutic Chemical classification recommended by WHO.<sup>[28]</sup>

The Beers criteria in the 2003 update (table I) were used<sup>[5]</sup> to identify prescription of PIMs. The Delay and Deniker<sup>[29]</sup> classification was used to identify psychotropic medications taken by patients in this study. PIPs were identified from all prescribed psychotropics on the basis of their inclusion in the 2003 Beers list.

## Statistical Analysis

A descriptive analysis of clinical and socio-demographic variables was performed. The results for quantitative variables are presented in the form of means  $\pm$  standard deviations and medians. Categorical variables are expressed as numbers and percentages. Patient characteristics in relation to the presence or absence of PIMs were compared using Pearson's chi-squared ( $\chi^2$ ) test.

Forward stepwise multivariate logistic regression analyses were used to identify the factors linked to the use of psychotropics and PIPs (the p values for entry and removal were 0.20 and 0.10, respectively). Candidate variables for this analysis were selected from the results of the univariate analysis. Age, gender and investigating centre were forced into the model as systematic adjustment factors. The results obtained are presented in the form of odds ratio (OR) with 95% confidence intervals (CI). Statistical analyses were performed using SAS<sup>®</sup> Release 9.1 (SAS Institute, Cary, NC, USA). The level of significance was fixed at  $p = 0.05$  for all statistical tests.

For patients who had taken more than two psychotropics at the same time, the potential for drug interactions within their overall treatment regimen was evaluated using the *National Thesaurus of Drug Interactions* developed by the 'Interactions' Working Group in the French Drug Agency (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé [AFSSaPS]).<sup>[30]</sup> For the present study, drug interactions were organized into the

**Table I.** Drugs in the Beers list, 2003 update<sup>[5]</sup>


---

Propoxyphene and combination products
Indometacin
Pentazocine
Trimethobenzamide
Muscle relaxants and antispasmodics: methocarbamol, carisoprodol, chlorzoxazone, metaxalone, cyclobenzaprine, oxybutynin. Do not consider extended-release oxybutynin
Flurazepam
Amitriptyline, chlordiazepoxide/amitriptyline and perphenazine/amitriptyline
Doxepin
Meprobamate
Doses of short-acting benzodiazepines: doses greater than lorazepam 3 mg; oxazepam 60 mg; alprazolam 2 mg; temazepam 15 mg and triazolam 0.25 mg
Long-acting benzodiazepines: chlordiazepoxide, chlordiazepoxide/amitriptyline, clidinium/chlordiazepoxide, diazepam, quazepam, halazepam and chlorazepate
Disopyramide
Digoxin (should not exceed 0.125 mg/d except when treating atrial arrhythmias)
Short-acting dipyridamole. Do not consider long-acting dipyridamole (which has better properties than the short-acting formulation in older adults) except in patients with artificial heart valves
Methyldopa and methyldopa/hydrochlorothiazide
Reserpine at dose 0.25 mg
Chlorpropamide
Gastrointestinal antispasmodic drugs: dicyclomine, hyoscyamine, propantheline, belladonna alkaloids and clidinium/chlordiazepoxide
Anticholinergics and antihistamines: chlorpheniramine (chlorphenamine), diphenhydramine, hydroxyzine, cyproheptadine, promethazine, tripeleennamine and dexchlorpheniramine
Diphenhydramine
Ergot mesyloids (ergoloid mesylates) and cyclandelate
All barbiturates (except phenobarbitone) except when used to control seizures

---

following hierarchy of increasing levels according to the *National Thesaurus of Drug Interactions*:<sup>[30]</sup>

- *Association needs to be taken into account*: the risk of an interaction can be drawn to the attention of the prescriber without there being any recommended procedure to minimize the risk.
- *Use with caution*: therapeutic association of the medications is possible provided certain precautions are taken.
- *Association not advised*: there is a relative contraindication to concomitant use of the medications which can be waived if the expected benefit is greater than the risk; however, strict monitoring of the patient is required.
- *Association contraindicated*: this is an absolute directive that should not be contravened.

## Results

Of the 1306 patients in the SAFEs cohort, 130 were excluded because of lack of information on the

consumption of medication. These excluded patients were not significantly different from the 1176 patients selected with respect to mean age, gender, living conditions and educational level.

The baseline characteristics of the study population and the standardized geriatric assessment data are described in table II. Among these 1176 elderly patients, 64.9% were female, 48.6% were aged  $\geq 85$  years, and 83.3% were living in their homes before hospitalization. The mean number of drugs prescribed in the cohort was  $5.7 \pm 2.9$  (median 6, range 1–17). Forty-six patients were not taking any medication.

Amongst the 1176 elderly patients included in the study, the prevalence of consumption of at least one PIM was 28.2% ( $n = 332$ ). The types of PIMs taken by the study sample are described in table III. Fifty-one percent of PIM users were aged  $\geq 85$  years, and 65% were women. Fifty-three patients (16%) took two PIMs from different classes simultaneous-

**Table II.** Baseline characteristics and geriatric assessment data for the SAFEs cohort

Characteristic	All patients n	Patients using psychotropics			
		any psychotropic		2003 Beers list <sup>[5]</sup> psychotropics	
		n	%	n	%
<i>Age group (y)</i>	1176				
75–84	605	290	47.9	79	27.2
≥85	571	299	52.4	83	27.8
<i>Gender</i>	1176				
Female	763	405	53.1	109	26.9
Male	413	184	44.6	53	28.8
<i>Living situation</i>	1165				
Private home	971	450	46.3	128	28.4
Institution	194	134	69.1	32	23.9
<i>Level of education</i>	1111				
Primary	790	409	51.8	112	27.4
Secondary	222	109	49.1	27	24.8
University + higher education	99	42	42.4	13	31.0
<b>Geriatric evaluation</b>					
<i>ADL</i>	1135				
Independent	170	69	40.6	13	18.8
Loss of ≥1 ADL	965	503	52.1	142	28.2
<i>IADL</i>	1135				
Loss of <2 IADLs	153	61	39.9	12	19.7
Loss of ≥2 IADLs	982	503	51.2	140	27.8
<i>Charlson's co-morbidity score</i>	1176				
≤1	780	414	53.1	116	28.0
>1	396	175	44.2	46	26.3
<i>Fall risk</i>	1168				
No	577	278	48.2	74	26.6
Yes	591	309	52.3	87	28.2
<i>Dementia syndrome</i>	1168				
No	625	282	45.1	80	28.4
Yes	543	306	56.4	81	26.5
<i>Delirium syndrome</i>	1168				
No	955	483	50.6	133	27.5
Yes	213	105	49.3	28	26.7
<i>Depressive syndrome</i>	1176				
No	666	293	44.0	88	30.0
Yes	510	296	58.0	74	25.0
<i>Walking difficulties</i>	1176				
No	217	93	42.9	24	25.8
Yes	959	496	51.7	138	27.8
<i>Pressure sore risk</i>	1173				
No	707	335	47.4	85	25.4

Continued next page

Table II. Contd

Characteristic	All patients n	Patients using psychotropics		2003 Beers list <sup>[5]</sup> psychotropics	
		any psychotropic n	%	n	%
Yes	466	253	54.3	76	30.0
Malnutrition risk	1169				
No	314	130	41.4	36	27.7
Yes	855	457	53.5	125	27.4
Use of >5 drugs	1176				
No	567	203	35.8	43	21.2
Yes	609	386	63.4	119	30.8

ADL = Activities of Daily Living; IADL = Instrumental Activities of Daily Living.

ly; four patients (1.2%) took PIMs from three different classes.

In the study population, 589 patients (50.1%) took psychotropics. Psychotropics accounted for 13.5% (n = 928) of the 6858 prescription items (i.e. the complete list of individual pharmaceutical items prescribed to individuals in the overall cohort). Table IV lists all psychotropic prescription items for the study sample. The mean number of psychotropics consumed per patient amongst those taking psychotropics was  $1.6 \pm 0.9$  (median 1, range of 1–7). Only 3.7% of patients used more than three psychotropics. Nineteen percent of all psychotropics taken were PIPs according to the 2003 Beers list.<sup>[5]</sup> These PIPs corresponded to 44.8% of the PIMs used by the study sample. These included antidepressants (28.4% of all PIPs), antipsychotics (5.1%) and anxiolytics (66.5%). For the 162 users of PIPs, the mean age was  $85.2 \pm 6.3$  years, 51.2% were aged  $\geq 85$  years, and 67.3% were female. The mean number of PIPs prescribed to the 162 PIP users was  $1.1 \pm 0.3$  (median 1, range 1–3).

Of the 589 patients who took psychotropics, 306 presented with a dementia syndrome and 296 with a depressive syndrome. The 306 patients with a dementia syndrome took 54% of the psychotropics prescribed (n = 506), consisting mainly of anxiolytics (31.4%), antidepressants (27.1%), antipsychotics (18.6%) and hypnotics and sedatives (16.0%). The psychotropic prescription items (n = 484) taken by the 296 patients with a depressive syndrome consisted mostly of anxiolytics (33.5%), antidepressants (33.3%), hypnotics and sedatives (17.6%) and antipsychotics (11.4%). About 4% of these patients took more than three psychotropics

and the average number of psychotropics taken by this subgroup was  $1.7 \pm 0.9$ .

The relationships between psychotropic and PIP use and patient characteristics are shown in table V. Multivariate analysis showed that prescription of psychotropics was significantly linked to the presence of a depressive syndrome ( $p < 0.001$ ). Prescription of psychotropics was also significantly linked to the presence of a dementia syndrome ( $p < 0.03$ ). The other variables significantly linked to prescription of psychotropics were: living in an institution ( $p < 0.001$ ), use of more than five drugs ( $p < 0.001$ ) and Charlson's co-morbidity score  $>1$  ( $p = 0.001$ ). Use of PIPs was significantly influenced only by consumption of more than five drugs in multivariate

Table III. Types of potentially inappropriate medication (PIM) included in the 2003 Beers list<sup>[5]</sup> taken by patients in the SAFES cohort

PIM	n	%
Anti-arrhythmic	134	34.1
Antibacterial	6	1.5
Anticholinergic	2	0.5
Anticlotting	6	1.5
Antidepressant	50	12.7
Antihypertensive	25	6.4
Antipsychotic	9	2.3
Ergot mesyloid (ergoloid mesylate)	1	0.3
Histamine H <sub>2</sub> receptor antagonist	1	0.3
NSAID	3	0.8
Oxybutynin	22	5.6
Sedative	117	29.8
Vasodilator	17	4.3
<b>Total</b>	<b>393</b>	<b>100.0</b>

**Table IV.** Use of psychotropic medications, both overall (any) or inappropriate (as determined by the 2003 Beers list<sup>(5)</sup>) in patients in the SAFEs cohort

Psychotropic medication	Any psychotropic (n = 928)		2003 Beers list psychotropics (n = 176)	
	n	%	n	%
<b>Antipsychotics</b>				
cyamemazine	10	1.1		
haloperidol	26	2.8		
risperidone	21	2.3		
sulpiride	8	0.9		
thioridazine	9	1.0	9	5.1
tiapride	27	2.9		
others <sup>a</sup>	24	2.6		
total	125	13.5	9	5.1
<b>Anxiolytics</b>				
alprazolam	29	3.1		
bromazepam	66	7.1		
dipotassium clorazepate	33	3.6	33	18.8
diazepam	1	0.1	1	0.6
ethyl loflazepate	2	0.2		
hydroxyzine	36	3.9	36	20.5
lorazepam	71	7.7		
meprobamate	47	5.1	47	26.7
nordazepam	3	0.3		
oxazepam	17	1.8		
prazepam	8	0.9		
others <sup>b</sup>	13	1.4		
total	326	35.1	117	66.5
<b>Hypnotics and sedatives</b>				
flunitrazepam	2	0.2		
nitrazepam	2	0.2		
zolpidem	63	6.8		
zopiclone	81	8.7		
others <sup>c</sup>	9	1.0		
total	157	16.9		
<b>Antidepressants</b>				
amitriptyline	15	1.6	15	8.5
citalopram	17	1.8		
clomipramine	10	1.1		
fluoxetine	33	3.6	33	18.8
imipramine	2	0.2	2	1.1
mianserin	48	5.2		
paroxetine	61	6.6		
sertraline	12	1.3		
tianepetine	28	3.0		
trimipramine	2	0.2		
venlafaxine	15	1.6		

*Continued next page*

Table IV. Contd

Psychotropic medication	Any psychotropic (n = 928)		2003 Beers list psychotropics (n = 176)	
	n	%	n	%
others <sup>d</sup>	20	2.2		
total	263	28.3	50	28.4
Psycho-stimulants				
adrafinil	11	1.2		
piracetam	29	3.1		
total	40	4.3		
Other psychotropics <sup>e</sup>	17	1.8		
<b>Total</b>	<b>928</b>	<b>100.0</b>	<b>176</b>	<b>100.0</b>

a Pipamperone 6; loxapine 5; periciazine 3; amisulpride 2; fluphenazine 2; levomepromazine 2; olanzapine 2; chlorpromazine 1; lithium 1.

b Clobazam 6; etiofexine 3; aubepine, passiflore, valeriane, ballote 2; buspirone 1; euphytose 1.

c Lormetazepam 5; loprozalam 3; barbiturates in association with other substances 1.

d Mirtazapine 6; fluvoxamine 5; milnacipran 3; toloxatone 2; dosulepin 1; maprotiline 1; moclobemide 1; viloxazine 1.

e Valpromide 8; carbamazepine 7; ascorbic acid (vitamin C) 2.

analysis (OR = 1.7; 95% CI 1.1, 2.5;  $p = 0.01$ ). No statistically significant link between consumption of PIPs and other patient characteristics was detected in multivariate analysis.

The potential for drug interactions was evaluated in the 78 patients (6.6% of the cohort) who took more than two concomitant psychotropics. The 688 potential interactions identified in these 78 patients were spread disproportionately across the different hierarchical levels, with 587 interactions to be "taken into account", 84 to be "used with caution" and 17 associations that were "not advised". No potential drug interactions were found in three patients. Among the 78 patients, 35 were taking psychotropics with the potential for several interactions that should be "taken into account", 29 were taking psychotropics with the potential for interactions such that these agents should be "used with caution", and 12 were taking a combination of psychotropics that were "not advised" because of the potential for interactions.

## Discussion

The prevalence of consumption of PIMs included in the 2003 updated Beers list<sup>[5]</sup> in this cohort of elderly patients was 28.2%. Onder et al.<sup>[2]</sup> reported a lower prevalence (14.6%) among older adults admitted to geriatric and internal medicine wards using the 1997 Beers criteria.<sup>[4]</sup> The prevalence of use of PIMs was greater when the 2003 Beers list<sup>[5]</sup> was

used to assess elderly hospitalized subjects in Europe (34%<sup>[10]</sup> and 32%<sup>[9]</sup>). The 2003 Beers list<sup>[5]</sup> included new PIMs, resulting in increased prevalence of PIM use, as can also be seen from the present study.

Of the 1176 patients included in this study, 50.1% used at least one psychotropic. This percentage is higher than that in the study by Gallagher et al.<sup>[9]</sup> who reported that 34% of men and 39% of women used one CNS medication (mostly psychotropics), but less than the prevalence of 52% of elderly patients using psychotropics in the population studied by Barry et al.<sup>[10]</sup> However, patients in the Gallagher et al.<sup>[9]</sup> study were aged  $\geq 65$  years, while those in the Barry et al.<sup>[10]</sup> study were aged  $\geq 80$  years. Morgan et al.<sup>[31]</sup> have reported a link between the percentage of users of hypnotics and age, i.e. 13% of patients aged 65–74 years compared with 20% of those aged  $\geq 75$  years. Although the link between age and consumption of psychotropics did not prove to be significant in the present study, this relationship has been found in several studies.<sup>[31–33]</sup> The absence of a significant link in our study was probably related to variability in the use of psychotropics within the study cohort, which consisted of patients aged  $\geq 75$  years. However, a level of consumption as high as this in advanced old age (50.1% in the cohort took at least one psychotropic and 48.6% of the cohort was aged  $\geq 85$  years) is a cause for concern because of the increased risks of falling,

**Table V.** Univariate and multivariate analysis of factors linked to use of psychotropics and potentially inappropriate psychotropics (PIPs)<sup>a</sup> in the SAFEs cohort

Factor	SAFEs patients (n = 1176) taking at least one psychotropic (n = 332)						Patients taking psychotropics (n = 589) with at least one PIP <sup>a</sup> (n = 162)		
	univariate analysis			multivariate analysis			multivariate analysis		
	OR	95% CI	p-value	adjusted OR	95% CI	p-value	adjusted OR	95% CI	p-value
Male	0.7	0.6, 0.9	<0.01				1.0	0.7, 1.6	0.8
Age ≥85 y	1.2	1.0, 1.5	0.2				1.1	0.8, 1.6	0.6
Living in an institution	2.6	1.9, 3.6	<0.001	2.2	1.5, 3.4	<0.001	0.8	0.5, 1.2	0.3
Secondary education level	0.9	0.7, 1.2	0.5				0.9	0.5, 1.4	0.6
University + higher education level	0.7	0.5, 1.1	0.08				1.2	0.6, 2.4	0.6
Loss of ≥1 ADL	1.6	1.1, 2.2	<0.01				1.7	0.9, 3.2	0.1
Loss of ≥2 IADLs	1.6	1.1, 2.2	<0.01				1.6	0.8, 3.0	0.2
Charlson's co-morbidity score >1	0.7	0.6, 0.9	<0.01	0.6	0.5, 0.8	0.001	0.9	0.6, 1.4	0.7
Fall risk	1.2	0.9, 1.5	0.2				1.1	0.8, 1.6	0.7
Delirium syndrome	1.0	0.7, 1.3	0.7				1.0	0.6, 1.5	0.9
Dementia syndrome	1.6	1.3, 2.0	<0.001	1.4	1.1, 1.9	0.03	0.9	0.6, 1.3	0.6
Depressive syndrome	1.8	1.4, 2.2	<0.001	1.7	1.3, 2.1	<0.001	0.8	0.5, 1.1	0.2
Walking difficulties	1.4	1.1, 1.9	0.02				1.1	0.7, 1.8	0.7
Pressure sore risk	1.3	1.0, 1.7	0.02				1.3	0.9, 1.8	0.2
Malnutrition risk	1.6	1.3, 2.1	<0.001				1.0	0.6, 1.5	0.9
Use of >5 drugs	3.1	2.5, 3.9	<0.001	3.2	2.5, 4.2	<0.001	1.7	1.1, 2.5	0.01

a Included in the 2003 Beers list.<sup>[6]</sup>

**ADL** = Activities of Daily Living; **IADL** = Instrumental Activities of Daily Living; **OR** = odds ratio.

fractures and delirium. While the determinants of increased risk of falls are multi-factorial,<sup>[34]</sup> it is now thought that use of psychotropics in elderly people is responsible for about 30% of falls in institutions and 20% of falls in homes.<sup>[35]</sup> In a randomized study conducted in 1999, Campbell et al.<sup>[36]</sup> demonstrated the favourable effect on fall risk (66% reduction) of gradual withdrawal of psychotropics. Psychotropics can also cause delirium in elderly patients.<sup>[15]</sup>

The present study found a significant relationship between psychotropic use and living in an institution, independently of any underlying pathological condition. This suggests a need to question the accuracy of psychiatric diagnoses and whether psychotropic therapy is truly necessary in elderly institu-

tional residents. The link, which has been observed by several other researchers, shows a prevalence of prescription of psychotropics in institutions ranging from 50% in the US to 77.1% in Sweden.<sup>[37,38]</sup> The determinants for the prescription of psychotropics in homes for the elderly could be multi-factorial. They may include, among other things, the prevalence and seriousness of the psychiatric disorders among residents, the degree of disability of the patients, the doctors' prescribing habits, the training of the healthcare team, the architectural adaptation of the environment and the activities carried out by the patients in the institution.<sup>[38]</sup>

Because of the high prevalence of psychotropic prescription in homes for the elderly and the poten-

tial problems this entails, a law was passed in the US entitled the 'Omnibus Budget Reconciliation Act of 1987' (OBRA-87). This law has imposed strict regulations on doctors concerning the use of psychotropics in residential facilities. OBRA-87 also mandates evaluation of residents before their admission into a living facility, regular evaluation of their files by consultant pharmacists, and thorough assessment of residents using evaluation tools. Use of non-pharmacological strategies to manage behavioural disorders is also compulsory.<sup>[39,40]</sup> The 'Haute Autorité de la Santé' (French National Authority for Health), an independent scientific public body in charge of assessing care techniques and procedures for reimbursement and assessment,<sup>[41]</sup> has issued recommendations to prevent iatrogenesis among French elderly patients in general, and those arising from the use of psychotropics in particular. This group recommends planned, regular re-evaluations of all long-term treatments, taking into consideration the patient's condition.<sup>[42]</sup>

In the present study, a significant link was noted between use of psychotropics and the existence of dementia or depressive syndromes. These findings are expected and consistent with those obtained by other researchers, who reported more extensive use of such agents to treat conditions for which therapeutic strategies are generally based on the use of psychotropics.<sup>[6,43-45]</sup>

An inverse relationship between use of psychotropics and the severity of co-morbidity was noted in this study. Conversely, some studies have observed a relationship between high co-morbidity level and the prescription of psychotropics. Valenstein et al.<sup>[46]</sup> noted that American veterans with depression used proportionally more benzodiazepines when their co-morbidity status was more severe. Bell et al.<sup>[47]</sup> noted that long-standing prescription of benzodiazepines in recently hospitalized elderly patients was significantly linked to more severe co-morbidity status. The differing results obtained in the present study could have arisen from the fact that when co-morbidity is severe, medical treatment of various concomitant pathologies takes precedence over psychotropic treatment; however, this point requires further study.

The main objective of our study was to evaluate PIP use. There are differences in Beers list PIP

availability in the US and France (and other European countries).<sup>[48]</sup> Several PIPs on the Beers list are not marketed in France (e.g. tripeleminamine, dicyclomine, trimethobenzamide, guanadrel, metaxalone, cyclobenzaprine and orphenadrine). Conversely, other PIPs that are not included in the 2003 Beers list<sup>[5]</sup> are marketed in France, resulting in underestimation of the prevalence of PIPs in the present study. For instance, of the following ten psychotropics marketed in France (chlorazepate, prazepam, bromazepam, clobazam, ethyl loflazepate, etifoxine, nordazepam, flunitrazepam, nitrazepam and diazepam), only three are available on the American market (chlorazepate, diazepam and prazepam)<sup>[49]</sup> and appear on the 2003 Beers list.<sup>[5]</sup> These are long-acting benzodiazepines (half-life  $\geq 20$  hours), the use of which is not advised in elderly people because of the associated risks of falls, delirium and respiratory depression.<sup>[50,51]</sup>

Many questions need to be asked about the use of psychotropics among 'demented' elderly people. The main issue is recourse to antipsychotics in this group. The 1999 study of De Deyn et al.<sup>[52]</sup> suggested that behavioural disturbances in patients with dementia are reduced to a significantly greater degree with use of an atypical antipsychotic (risperidone) than with a classic antipsychotic (haloperidol). In contrast to the consensus recommendations of an expert group<sup>[53]</sup> in 2006, a recent meta-analysis of randomized clinical trials of the efficacy and safety of atypical antipsychotics concluded that they should not be used systematically in patients with dementia also presenting with psychotic elements or aggressiveness, except in cases of great distress.<sup>[54]</sup> Schneider et al.<sup>[55]</sup> emphasized that use of atypical antipsychotics may be associated with a small increased risk of death compared with placebo. In the present study, antipsychotics (18.6%) were second only to anxiolytics (31.4%) in terms of the percentage of all psychotropic prescriptions taken by patients with dementia. Atypical antipsychotics (amisulpiride, olanzapine and risperidone) accounted for 23.3% of antipsychotics prescribed overall. Given that there is now consensus on many areas of treatment of behavioural disorders in elderly patients with dementia, some harmonization of strategies appears overdue. Any subsequent adaptations of the Beers list should take this into account.

According to several authors,<sup>[53,56]</sup> elderly patients with non-psychotic depressive syndrome can derive benefit from use of a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) in the first instance. In the present study, anxiolytics were the most frequently prescribed psychotropics (33.5%) in patients with a depressive syndrome, followed by antidepressants (33.3%). SSRIs accounted for 42.2% of the antidepressants prescribed to patients with a depressive syndrome. It should be noted that the 2003 Beers list update<sup>[5]</sup> included one SSRI. However, in 2004, Alexopoulos et al.<sup>[53]</sup> recommended use of this class of drugs in the treatment of non-psychotic depressive disorders. At some point in the future, it would seem advisable to revise the 2003 update of the Beers list to include a more detailed list of psychotropics, including various long-acting benzodiazepines (e.g. bromazepam) and certain antipsychotics (e.g. haloperidol) and antidepressants (e.g. clomipramine), which, according to the literature, should appear on the list. In the Beers list, tricyclic antidepressants are listed as inappropriate only in patients with syncope or falls or stress incontinence. They should also be inappropriate in patients with dementia because of their anticholinergic effect. In the same way, conventional antipsychotics (which are listed as being inappropriate only in patients with Parkinson's disease) and olanzapine (inappropriate only in patients with obesity) should also be listed as inappropriate in patients with dementia.

The present study has shown that use of at least one PIP from the Beers list is significantly linked to the use of more than five drugs, which would seem to support the relevance of the recommendations of the 'Haute Autorité de la Santé' for periodic review of prescriptions issued to the poly-medicated elderly.<sup>[42]</sup>

Exhaustive exploration for potential drug interactions in 78 patients taking more than two psychotropics concomitantly in the present cohort revealed a considerable number of potentially undesirable medication interactions ( $n = 688$ ). For example, one patient was prescribed risperidone and levodopa plus a decarboxylase inhibitor; this combination is associated with potential antagonistic effects on the dopaminergic system and require clinical monitoring. Some investigators have emphasized the relationship between prescription of PIMs and undesir-

able drug side effects.<sup>[57]</sup> Further study will be directed at detection of drug interactions in our cohort overall, and their relationship with use of PIMs.

### Study Limitations

The dosages prescribed, duration of treatment, role of self-medication and therapeutic modifications made in the course of hospitalization were not explored in this study. These types of data could facilitate exploration of inappropriate treatment durations and/or unsuitable dosages, drug interactions and hospitalization for iatrogenic drug effects, the frequency of which is still high among elderly people.<sup>[1]</sup>

We collected a considerable body of data relating to patients' overall use of PIMs. However, the study lacked statistical power for analyzing PIP data because only 176 of the 928 PIMs were PIPs. This lack of power was probably related to the fact that we had neither dosage nor duration of treatment data. However, according to the maximum bias hypothesis, we considered that dosage and duration were appropriate, which allowed us to draw firm conclusions about factors related to the prescription of psychotropics and PIPs.

### Conclusion

The present study showed that PIM use is common among hospitalized older adults in France. The most important determinant of risk of receiving a psychotropic or a PIP was the number of drugs being taken. We believe that regular review of prescriptions is one way to optimize prescription of psychotropics, particularly in high-risk settings such as dementia, institutionalization and polypharmacy. The 2003 update of the Beers list<sup>[5]</sup> is limited with respect to psychotropics and is not consistent with recommendations that are today available in the literature. Widening this list could be useful, particularly with respect to long half-life benzodiazepines and certain antipsychotics and antidepressants.

### Acknowledgements

This study was funded by the French Ministry of Health through the Clinical Research Hospital Projects (PHRC 1998); the National Health Insurance Agency for Wage Earners (CNAMTS), France; and the Institute of Longevity and Ageing - Institut National de la Santé et de la Recherche

Médicale (INSERM), France. These financial sponsors played no role in the design, execution, analysis and interpretation of data, or the writing of this study.

The authors would like to thank the following other members of the SAFEs (Sujet Âgé Fragile: Évaluation et suivi [Frail Elderly Subjects: Evaluation and follow-up]) group for their participation in the cohort design: Geriatrics Department, University Hospitals of Grenoble (Pascal Couturier); Clinical Gerontology Centre, University Hospitals of Montpellier (Claude Jeandel); Geriatric Department, Public Assistance - Hospitals of Paris, Georges Pompidou European Hospital (Olivier Saint-Jean); Department of Clinical Gerontology, Public Assistance - Hospitals of Paris, Sainte Perine Hospital (Joel Ankri); University Hospitals of Saint-Etienne (Regis Gonthier); Department of Internal Medicine and Geriatrics, University Hospitals of Strasbourg (Damien Heitz); Department of Internal Medicine and Clinical Gerontology, University Hospitals of Toulouse (Bruno Vellas); and Department of Internal Medicine and Geriatrics, University Hospitals of Nimes (Benoît De Wazières).

The authors would also like to acknowledge Angela Swaine Verdier for her translation, Dr Philippe Verroust and Nadine Agosti for their administrative support and the Regional Direction of the Northern-East Medical Service, Nancy (France).

The authors have no conflicts of interest that are directly relevant to the content of this study.

## References

- Legrain S. Consommation médicamenteuse chez le sujet âgé 2005 [online]. Available from URL: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pmsa\\_synth\\_biblio\\_2006\\_08\\_28\\_16\\_44\\_51\\_580.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pmsa_synth_biblio_2006_08_28_16_44_51_580.pdf) [Accessed 2007 Jun 28]
- Onder G, Landi F, Cesari M, et al. Inappropriate medication use among hospitalized older adults in Italy: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly. *Eur J Clin Pharmacol* 2003 Jun; 59 (2): 157-62
- Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, et al. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1825-32
- Beers MH. Explicit criteria for determining inappropriate medication use by the elderly: an update. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1531-6
- Fick DM, Cooper JW, Wade WE, et al. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med* 2003 Dec 8-22; 163 (22): 2716-24
- Lechevallier-Michel N, Gautier-Bertrand M, Alperovitch A, 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 Jan; 60 (11): 813-9
- Laroche ML, Charmes JP, Nouailles Y, et al. Impact of hospitalization in an acute medical geriatric unit on potentially inappropriate medication use. *Drugs Aging* 2006; 23: 49-59
- Pitkala KH, Strandberg TE, Tilvis RS. Inappropriate drug prescribing in home-dwelling, elderly patients: a population-based survey. *Arch Intern Med* 2002 Aug 12-26; 162 (15): 1707-12
- Gallagher PF, Barry PJ, Ryan C, et al. Inappropriate prescribing in an acutely ill population of elderly patients as determined by Beers' criteria. *Age Ageing* 2008 Jan; 37 (1): 96-101
- Barry PJ, O'Keefe N, O'Connor KA, et al. Inappropriate prescribing in the elderly: a comparison of the Beers criteria and the improved prescribing in the elderly tool (IPET) in acutely ill elderly hospitalized patients. *J Clin Pharm Ther* 2006 Dec; 31 (6): 617-26
- Gonthier R, Cathebras P. Drug use in the elderly: multiple diseases in the aged and therapeutic management: avoidable pitfalls. *Presse Méd* 1999 Oct 23; 28 (32): 1780-8
- Rapport sur le bon usage des médicaments psychotropes, 2006 [online]. Available from URL: <http://www.assemblee-nationale.fr/12/pdf/rap-off/i3187.pdf> [Accessed 2007 Jul 12]
- Queneau P, Baniwarth B, Carpentier F, et al. Emergency department visits caused by adverse drug events: results of a French survey. *Drug Saf* 2007; 30 (1): 81-8
- Passarelli MC, Jacob-Filho W, Figueras A. Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population: inappropriate prescription is a leading cause. *Drugs Aging* 2005; 22 (9): 767-77
- Lawlor DA, Patel R, Ebrahim S. Association between falls in elderly women and chronic diseases and drug use: cross-sectional study. *BMJ* 2003 Sep 27; 327 (7417): 712-7
- Mort JR, Aparasu RR. Prescribing potentially inappropriate psychotropic medications to the ambulatory elderly. *Arch Intern Med* 2000 Oct 9; 160 (18): 2825-31
- Katz S. Assessing self-maintenance: activities of daily living, mobility, and instrumental activities of daily living. *J Am Geriatr Soc* 1983 Dec; 31 (12): 721-7
- Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969 Autumn; 9 (3): 179-86
- Schwab JJ, Holzer 3rd CE, Warheit GJ. Depressive symptomatology and age. *Psychosomatics* 1973 May-Jun; 14 (3): 135-41
- Gilleard CJ, Willmott M, Vaddadi KS. Self-report measures of mood and morale in elderly depressives. *Br J Psychiatry* 1981 Mar; 138: 230-5
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington: American Psychiatric Association, 1994
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975 Nov; 12 (3): 189-98
- Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, et al. Screening for undernutrition in geriatric practice: developing the short-form mini-nutritional assessment (MNA-SF). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001 Jun; 56 (6): M366-72
- Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc* 1991 Feb; 39 (2): 142-8
- Vellas BJ, Wayne SJ, Romero L, et al. One-leg balance is an important predictor of injurious falls in older persons. *J Am Geriatr Soc* 1997 Jun; 45 (6): 735-8
- Pancorbo-Hidalgo PL, Garcia-Fernandez FP, Lopez-Medina IM, et al. Risk assessment scales for pressure ulcer prevention: a systematic review. *J Adv Nurs* 2006 Apr; 54 (1): 94-110
- Sundararajan V, Henderson T, Perry C, et al. New ICD-10 version of the Charlson comorbidity index predicted in-hospital mortality. *J Clin Epidemiol* 2004 Dec; 57 (12): 1288-94
- Skrbo A, Begovic B, Skrbo S. Classification of drugs using the ATC system (Anatomic, Therapeutic, Chemical Classification) and the latest changes. *Med Arh* 2004; 58 (1 Suppl. 2): 138-41
- Delay J, Deniker P. Méthodes chimiothérapeutiques en psychiatrie: les nouveaux médicaments psychotropes. Paris: Masson, 1961
- AFFSSaPS. Thésaurus national des interactions médicamenteuses [online]. Available from URL: <http://afssaps.sante.fr/htm/10/iam/triam.htm#> [Accessed 2007 Jul 12]

31. Morgan K, Dallosso H, Ebrahim S, et al. Prevalence, frequency, and duration of hypnotic drug use among the elderly living at home. *BMJ (Clin Res Ed)* 1988 Feb 27; 296 (6622): 601-2
32. Percudani M, Barbui C, Fortino I, et al. Antidepressant and antipsychotic drug prescribing in Lombardy. *Epidemiol Psychiatr Soc* 2006 Jan-Mar; 15 (1): 59-70
33. Lecadet J, Vidal P, Baris B, et al. Médicaments psychotropes: consommation et pratiques de prescription en France métropolitaine. Données nationales, 2000. *Rev Med Ass Maladie* 2003; 34: 75-84
34. Cumming RG. Intervention strategies and risk-factor modification for falls prevention: a review of recent intervention studies. *Clin Geriatr Med* 2002 May; 18 (2): 175-89
35. Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: I. Psychotropic drugs. *J Am Geriatr Soc* 1999 Jan; 47 (1): 30-9
36. Campbell AJ, Robertson MC, Gardner MM, et al. Psychotropic medication withdrawal and a home-based exercise program to prevent falls: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 1999 Jul; 47 (7): 850-3
37. Schmidt I, Claesson CB, Westerholm B, et al. The impact of regular multidisciplinary team interventions on psychotropic prescribing in Swedish nursing homes. *J Am Geriatr Soc* 1998 Jan; 46 (1): 77-82
38. Snowdon J. Mental health in nursing homes: perspectives on the use of medication. *Drugs Aging* 1993 Mar-Apr; 3 (2): 122-30
39. Lantz MS, Giambanco V, Buchalter EN. A ten-year review of the effect of OBRA-87 on psychotropic prescribing practices in an academic nursing home. *Psychiatr Serv* 1996 Sep; 47 (9): 951-5
40. Shorr RI, Fought RL, Ray WA. Changes in antipsychotic drug use in nursing homes during implementation of the OBRA-87 regulations. *JAMA* 1994 Feb 2; 271 (5): 358-62
41. Degos L. The French National Authority for Health. *Bull Acad Natl Med* 2006 Oct; 190 (7): 1327-37; discussion 37-8
42. H.A.S. Prescription médicamenteuse chez le sujet âgé [online]. Available from URL: [http://www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=c\\_431472](http://www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=c_431472) [Accessed 2007 Jul 12]
43. Patten SB, Beck C. Major depression and mental health care utilization in Canada: 1994 to 2000. *Can J Psychiatry* 2004 May; 49 (5): 303-9
44. Bebbington P, Brugha T, Meltzer H, et al. Neurotic disorders and the receipt of psychiatric treatment. *Int Rev Psychiatry* 2003 Feb-May; 15 (1-2): 108-14
45. Mann AH, Jenkins R, Belsey E. The twelve-month outcome of patients with neurotic illness in general practice. *Psychol Med* 1981 Aug; 11 (3): 535-50
46. Valenstein M, Taylor KK, Austin K, et al. Benzodiazepine use among depressed patients treated in mental health settings. *Am J Psychiatry* 2004 Apr; 161 (4): 654-61
47. Bell CM, Fischer HD, Gill SS, et al. Initiation of benzodiazepines in the elderly after hospitalization. *J Gen Intern Med* 2007 Jul; 22 (7): 1024-9
48. Fialova D, Topinkova E, Gambassi G, et al. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAMA* 2005 Mar 16; 293 (11): 1348-58
49. National Library of Medicine. Médicaments disponibles aux USA [online]. Available from URL: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginformation.html> [Accessed 2007 Jul 12]
50. Lechevallier N, Fourrier A, Berr C. Benzodiazepine use in the elderly: the EVA Study. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2003 Jun; 51 (3): 317-26
51. Moore AR, O'Keeffe ST. Drug-induced cognitive impairment in the elderly. *Drugs Aging* 1999 Jul; 15 (1): 15-28
52. De Deyn PP, Rabheru K, Rasmussen A, et al. A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. *Neurology* 1999 Sep 22; 53 (5): 946-55
53. Alexopoulos GS, Streim J, Carpenter D, et al. Using antipsychotic agents in older patients. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 Suppl. 2: 5-99; discussion 100-2; quiz 3-4
54. Ballard C, Waite J. The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1): CD003476
55. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA* 2005 Oct 19; 294 (15): 1934-43
56. Lebert F. Serotonin reuptake inhibitors in depression of Alzheimer's disease and other dementias. *Presse Méd* 2003 Jul 26; 32 (25): 1181-6
57. Lindley CM, Tully MP, Paramsothy V, et al. Inappropriate medication is a major cause of adverse drug reactions in elderly patients. *Age Ageing* 1992 Jul; 21 (4): 294-300

---

Correspondence: Prof. *Jean-Luc Novella*, Department of Clinical Gerontology, Maison Blanche Hospital – Reims Teaching Hospital, rue de Sébastopol, 48, France.  
E-mail: [jlnovella@chu-reims.fr](mailto:jlnovella@chu-reims.fr)

### **3. Iatrogénie associée à la prescription des psychotropes chez des sujets âgés institutionnalisés**

#### **a) Chapitre II : Etudes réalisée en Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD)**

##### **(1) Etude EHPAD 1**

###### **a) Objectifs de l'étude 1**

L'objectif de notre étude était de décrire les comorbidités et les traitements d'un échantillon représentatif de la population résidant en EHPAD du département de la Marne.

###### **b) Schéma de l'étude :**

Il s'agissait d'une étude multicentrique descriptive transversale des résidents de 19 des 45 EHPAD de la Marne, entre le 1er juin 2009 et le 31 mars 2010.

###### **c) Population de l'étude**

La population cible de 60 ans et plus, présente le jour de la validation de leur coupe Pathos dans les 19 établissements retenus par la DRDASS en 2009 correspondait à la population de l'étude.

###### **d) Variables recueillies :**

###### **(i) Les coupes Pathos**

En France, les EHPAD font l'objet d'évaluations régulières de l'état de santé et du statut fonctionnel des résidents, particulièrement dans le cadre de leur financement. Elles tiennent compte du niveau de dépendance des résidents [mesuré par la grille AGGIR (Autonomie Gérontologique Groupes Iso Ressources)] (151), et de leur états pathologiques (définis par le guide Pathos) (143).

###### **(a) La grille AGGIR**

La grille AGGIR (152) (151) est une grille qui permet d'évaluer le statut fonctionnel du résident. Elle permet ensuite de regrouper les personnes en six niveaux nécessitant les mêmes ressources pour subvenir à leurs besoins.

Ces niveaux comprennent :

- le GIR 1 qui correspond aux personnes ayant besoin d'une présence indispensable et continue d'aidants;
- le GIR 2 concerne les personnes nécessitant une surveillance permanente, et des actions d'aides répétitives ;
- le GIR 3 inclut les personnes qui nécessitent des aides pluri quotidiennes pour leur autonomie corporelle;
- le GIR 4 concerne celles qui nécessitent une aide pour les transferts ou pour les activités corporelles ;
- le GIR 5 est composé de personnes ayant des besoins ponctuels pour l'essentiel d'aides ménagères et
- le GIR 6 inclut les personnes autonomes pour les actes discriminants de la vie courante.

Le GMP (Groupe iso ressources moyen pondéré) permet d'estimer, à partir de l'ensemble des grilles AGGIR d'un établissement, le niveau de prestation fourni par l'établissement pour la prise en charge de la dépendance. Plus le GMP est élevé, plus le niveau de dépendance moyen et le niveau de prestations à fournir par l'établissement sont élevés. (152), (153). Au maximum, le GMP d'un EHPAD n'hébergeant que des sujets totalement dépendants (GIR1) serait de 1000 (154).

#### (b) Le guide Pathos

est un outil élaboré en partenariat par le Syndicat national de Gérontologie clinique, et le service médical de la Caisse nationale d'Assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) (143). Ce guide permet, à partir d'un thésaurus de 50 états pathologiques et 12 profils de soins, de couvrir la majorité des situations médicales rencontrées en gériatrie et de décrire l'ensemble des pathologies

présentées par un résident d'EHPAD lors d'une évaluation un jour donné. Il permet ensuite de quantifier un ensemble de soins requis recommandés pour ces pathologies, afin de limiter l'altération médicale et fonctionnelle du sujet âgé qui les présente. Le Pathos moyen pondéré (PMP), issu de la coupe Pathos validée, permet d'indiquer le niveau global de charge en soins requis pour l'ensemble des résidents d'un EHPAD donné. Il reflète, à un moment donné et pour une population choisie, la charge en soins. Plus le PMP est élevé, plus la charge en soins est importante (143), (151), (155). Selon une circulaire de la Direction générale de l'action sociale, le PMP devrait approcher une valeur comprise entre 1000 et 1500 en réanimation médicale et chirurgicale, entre 500 et 900 dans les services de spécialités médicales, entre 150 et 400 dans la majorité des services de soins de longue durée, et entre 50 à 200 en EHPAD (151).

e) Données recueillies

Le recueil des données issues des coupes Pathos a été réalisé par le même investigateur. Ont été recueillies : l'âge, le sexe, le type d'établissement (public ou privé) et le nombre de résidents.

f) Les médicaments :

Ont été recueillis le type de médicament, le dosage, la posologie, et le code ATC (classification anatomique thérapeutique et chimique) à partir des ordonnances valides le jour de la coupe Pathos. (85) La classification de Delay et Deniker a servi à identifier les psychotropes retenus dans notre étude. [(149)] Le coût moyen du traitement quotidien d'un résident a été approché à l'aide de la base médicamenteuse Médic'AM année 2009 et la base de données des médicaments de l'Assurance maladie pour l'année 2009 (156) (157). Le coût moyen de chaque code CIP a été calculé à partir de sa base de remboursement pour l'année de l'étude divisé par le nombre d'unités de ce code CIP prescrites et remboursées au prix public unitaire en vigueur au moment de la délivrance du médicament. Le coût moyen du traitement quotidien d'un résident a été estimé en divisant le coût moyen de chaque code CIP par le nombre d'unités de prise par conditionnement pour chaque code CIP et en multipliant le résultat par la posologie quotidienne prescrite de ce code CIP.

g) Analyse statistique :

L'analyse des données a comporté des tris à plat et des tris croisés. Les tris à plat ont utilisé moyenne et écart type pour les variables quantitatives, effectif et pourcentage pour les variables qualitatives. Les tris croisés ont utilisé des tests de comparaison de moyennes (test de Student), de comparaison de pourcentages (test du  $\chi^2$ ), ou coefficient de corrélation de Pearson, selon les conditions d'application. Les analyses ont été faites avec SPSS 11.0.1. Le seuil de signification était fixé à  $p < 0,05$ .

h) Résultats

Les résultats ont été valorisés dans le 2ème article de cette thèse :

Caractéristiques des résidents en EHPAD dans le département de la Marne.

ehpad

# Caractéristiques des résidents en Ehpad dans le département de la Marne

■ Une étude a été menée dans le département de la Marne consistant à décrire les comorbidités et les traitements d'un échantillon représentatif de la population résidant en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes. ■ Elle permet de connaître les pathologies les plus fréquentes et les classes thérapeutiques les plus prescrites, et par conséquent d'évaluer les coûts de la prise en charge des personnes et d'anticiper leurs besoins.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Mots clés – dépendance ; Ehpad ; pathologie ; personne âgée ; soins

**Characteristics of nursing home residents in the Marne department.** A study was carried out in the Marne department with the aim of describing the comorbidities and the treatments of a representative sample of the population living in nursing homes. It reveals the most frequent pathologies and the most commonly prescribed classes of therapies thereby aiding the assessment of the care costs of elderly people and the anticipation of their needs.

© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved

Keywords – care; dependency; elderly person; nursing home; pathology

L'action des établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (Ehpad) est centrée sur l'individualisation d'un projet de vie et de soins répondant au mieux aux besoins et attentes des résidents. En général, leur financement dépend d'une convention tripartite quinquennale avec le Conseil général (pour la perte d'autonomie), l'Agence régionale de santé (ARS, pour les soins médicaux) et l'Ehpad. Habituellement, les sujets âgés de 60 ans et plus entrent en établissement lorsque leur niveau de dépendance devient difficilement compatible avec un soutien de qualité à domicile [1]. L'équilibrage des pathologies justifie souvent une polymédication qui, même rationalisée, peut s'accompagner d'une iatrogénie médicamenteuse [2]. Celle-ci peut être liée à un médicament

précis, à une interaction médicamenteuse ou aux caractéristiques des sujets [3-5].

Le financement du forfait soins pour ces établissements utilise le référentiel national *Pathos* qui permet un descriptif de la charge requise en soins, à partir d'une coupe transversale [6]. L'objectif principal de l'étude<sup>1</sup> a été de décrire les caractéristiques de personnes âgées vivant en Ehpad dans le département de la Marne (51) : 2 385 résidents âgés de 60 ans et plus ont été sélectionnés, hébergés dans 9 Ehpad privés et 10 Ehpad publics. L'âge moyen était de  $86 \pm 8$  ans, avec 76 % de femmes.

## MÉTHODE

Cette étude multicentrique descriptive, transversale, a été réalisée auprès des résidents de 19 des 45 Ehpad de la Marne entre

le 1<sup>er</sup> juin 2009 et le 31 mars 2010.

■ **Le guide *Pathos***, à partir des situations cliniques relevées lors d'une analyse transversale et d'un thésaurus décrivant des états pathologiques et des profils de soins, a permis de quantifier les soins médico-techniques requis pour assurer la prise en charge d'une population de personnes âgées [7]. Le *Pathos* moyen pondéré (PMP) permet d'indiquer le niveau global de charge en soins requise pour l'ensemble des résidents d'un Ehpad, à un moment donné. Plus le PMP est élevé, plus la charge en soins est importante [6]. Selon une circulaire de la Direction générale de l'action sociale, le PMP en Ehpad devrait approcher une valeur comprise entre 50 et 200 [8].

■ **Par ailleurs, la grille Aggir<sup>2</sup>** permet d'évaluer le statut fonctionnel du résident. Le Groupe

MAX PRUDENT<sup>a,b</sup>  
Médecin conseil de l'Assurance maladie

RACHID MAHMOUDI<sup>a,d</sup>  
Praticien hospitalier

RENAUD PARJOIE<sup>b</sup>  
Médecin conseil de l'Assurance maladie

MOUSTAPHA DRAMÉ<sup>a,c,\*</sup>  
Responsable Unité d'aide méthodologique

JEAN-LUC NOVELLA<sup>a,d</sup>  
Enseignant chercheur à l'université de Reims Champagne-Ardenne

<sup>a</sup>Université de Reims Champagne-Ardenne, Faculté de médecine, EA 3797, avenue du général Koenig, 51092 Reims cedex, France

<sup>b</sup>Direction régionale du service médical du Nord-Est, Caisse nationale d'Assurance maladie des travailleurs salariés, 85 rue de Metz, 54000 Nancy, France

<sup>c</sup>Pôle Recherche Innovation, Unité d'aide méthodologique, Hôpital Robert-Debré, CHU de Reims, avenue du général Koenig, 51092 Reims cedex, France

<sup>d</sup>Service de gériatrie et médecine interne, Hôpital Maison Blanche, CHU de Reims, 45 rue Cognacq-Jay, 51092 Reims cedex, France

\*Auteur correspondant.  
Adresse e-mail :  
mdrame@chu-reims.fr  
(M. Dramé).

## NOTES

<sup>1</sup>Étude multicentrique transversale incluant tous les résidents présents un jour donné dans les 19 Ehpad de la Marne (51). Les données codées et anonymisées issues des coupes *Pathos* validées ainsi que les médicaments prescrits aux résidents ont été recueillis et analysés. La Classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC) du médicament a été utilisée pour cette étude.

<sup>2</sup>La grille nationale Autonomie gérontologie groupes iso-ressources (Aggir) permet d'évaluer la perte d'autonomie, ainsi que la dépendance physique ou psychique d'une personne âgée dans l'accomplissement de ses actes quotidiens.

iso-ressources moyen pondéré (GMP) permet d'estimer, à partir de l'ensemble des grilles Aggir d'un établissement, le niveau de prestations fournies pour la prise en charge de la dépendance. Plus le GMP est élevé, plus le niveau de dépendance moyen et celui de prestations à fournir sont élevés [7,9,10]. Les 19 Ehpad ont été sélectionnés par la Direction régionale et départementale de l'action sanitaire et sociale (DRDASS) de la région Champagne-Ardenne (devenue ARS de Champagne-Ardenne) afin de valider leur coupe *Pathos* réglementairement requise pour la première signature, ou le renouvellement de la convention tripartite. Cette validation était assurée, jusqu'au 31 mars 2010, par la direction nord-est du service médical de la Caisse nationale d'Assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS), qui utilisait la méthode du guide *Pathos*.

■ **Le recueil exhaustif multicentrique des données** a été réalisé par un médecin conseil, entre le 1<sup>er</sup> juin 2009 et le 31 mars 2010. Les ordonnances mensuelles des résidents servaient à définir leurs traitements le jour de la coupe.

Les variables utilisées dans l'exploitation des données étaient :

- les données socio-démographiques (âge et sexe) ;
- les données administratives (établissement public ou privé, rattaché ou non à un centre hospitalier universitaire).

Pour chaque établissement, le nombre de lits autorisés, le nombre de résidents, de médecins libéraux et de personnels paramédicaux, le ratio paramédical pour 100 lits autorisés, le PMP, le GMP étaient relevés.

■ **Les données médicales comprenaient :**

- les états pathologiques issus de la coupe *Pathos*, classés selon les

12 profils de soins du modèle *Pathos*, et n'appartenant pas au profil S0 (absence de toute surveillance ou de traitement) ;

- le statut fonctionnel évalué par la grille Aggir ;
- le GMP et le PMP ;
- le nom, le dosage, la posologie du médicament, son code ATC (classification anatomique, thérapeutique et chimique) [11] et son code CIP (code identifiant de présentation) [12].

Le coût moyen du traitement quotidien d'un résident a été approché à l'aide de la base médicamenteuse *Médec'AM* année 2009, et les données des médicaments de l'Assurance maladie pour l'année 2009. Le coût moyen de chaque code CIP a été calculé à partir de sa base de remboursement pour l'année de l'étude divisé par le nombre d'unités de ce code prescrites et remboursées au prix public unitaire en vigueur au moment de la délivrance du médicament. Le coût moyen du traitement quotidien d'un résident a été estimé en divisant le coût moyen de chaque code CIP par le nombre d'unités de prise par conditionnement pour chaque code, et en multipliant le résultat par la posologie quotidienne prescrite de ce code CIP.

■ **L'analyse des données** a comporté des tris à plat et des tris croisés :

- les tris à plat ont utilisé une moyenne et un écart type pour les variables quantitatives, un effectif et un pourcentage pour les variables qualitatives ;
- les tris croisés ont utilisé des tests de comparaison de moyennes (test de Student), de comparaison de pourcentages (test du Chi<sup>2</sup>), ou coefficient de corrélation de Pearson, selon les conditions d'application. Les analyses ont été réalisées

avec le logiciel SPSS<sup>®</sup> 11.0.1. Le seuil de signification était fixé à  $p < 0,05$ .

## RÉSULTATS

■ **La population source des 45 Ehpad** du département de la Marne (51) correspondait, au moment de l'étude, à 4 827 personnes. La population cible âgée de 60 ans et plus, présente le jour de la validation de leur coupe *Pathos* dans les 19 établissements retenus par la DRDASS en 2009, s'élevait à 2 385 résidents (49,4 % de la population source). Les caractéristiques de la population des 19 Ehpad de la Marne figurent dans le *tableau 1*. Les 19 Ehpad disposaient en moyenne de 185 lits autorisés (médiane = 150 ; min. = 63 ; max. = 350). Le nombre moyen de médecins traitants intervenant dans les structures était de  $52 \pm 46$ . Le ratio moyen infirmiers pour 100 lits autorisés était de  $7 \pm 3$ . Il y avait un ratio moyen aides-soignants pour 100 lits de  $25 \pm 8$ .

■ **La répartition des résidents selon le GIR** figure dans le *tableau 2*. Le GMP médian était de 709 (min. = 581 ; max. = 828). Le PMP médian était de 132 (min = 78 ; max = 193).

L'âge moyen des 2 385 sujets était de  $86 (\pm 8)$  ans. Le nombre moyen d'états pathologiques par résident était de  $8 (\pm 3)$ , avec une moyenne de  $8 (\pm 4)$  médicaments. Les résidents traités par 5 médicaments et plus étaient au nombre de 1 978 (83 %). Il existait un lien statistiquement significatif entre le nombre de pathologies et celui de médicaments prescrits ( $r = 0,4$  ;  $p < 0,001$ ).

■ **Parmi les 19 Ehpad**, 10 étaient publics, dont 8 rattachés administrativement à 5 hôpitaux différents, et 9 étaient privés.

TABLEAU 1. Caractéristique des 2 385 patients et des établissements par type d'Ehpad.

Selon les Ehpad	19 Ehpad		9 Ehpad privés		10 Ehpad publics	
Patients	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Effectif (%)	2 385		710	(29,8)	1 675	(70,2)
Sexe :						
• Femme	1 820	(76,3)	550	(77,5)	1 270	(75,8)
• Homme	565	(23,7)	160	(22,5)	405	(24,2)
Âge en années :						
• Homme*	82,6 ± 8,9		83,9 ± 7,8		82,1 ± 9,2	
• Femme	86,5 ± 7,3		86,9 ± 6,5		86,3 ± 7,6	
<b>Classe d'âge (années) :</b>	<b>n</b>	<b>(%)</b>	<b>n</b>	<b>(%)</b>	<b>n</b>	<b>(%)</b>
• 60-69*	97	(4,1)	13	(1,8)	84	(5,0)
• 70-79*	347	(14,5)	92	(13,0)	255	(15,2)
• 80-89*	1 256	(52,7)	400	(56,3)	856	(51,1)
• 90-99*	647	(27,1)	192	(27,0)	455	(27,2)
• 100 et plus*	38	(1,6)	13	(1,8)	25	(1,5)
<b>Personnels</b>						
Médical et paramédical		Médiane [min. ; max.]	m ± ET	Médiane [min. ; max.]	m ± ET	médiane [min. ; max.]
Médecin		34 [2 ; 144]	35 ± 15	34 [10 ; 53]	59 ± 52	43 [2 ; 144]
Ratio pour 100 lits autorisés :						
		Médiane [min. ; max.]		Médiane [min. ; max.]		Médiane [min. ; max.]
• Infirmière*		7 [4 ; 21]		5 [4 ; 21]		8 [4 ; 11]
• Aide-soignante*		29 [6 ; 39]		16 [6 ; 22]		29 [16 ; 39]
<b>Établissements</b>						
Nombre de lits autorisés en moyenne*			96 ± 24		223 ± 94	
GIR moyen pondéré (GMP)*			674,03		710,31	
Pathos moyen pondéré (PMP)*			140		132	

\* Différence statistiquement significative entre public et privé :  $p < 0,05$   
 m ± ET : moyenne ± écart type

Les caractéristiques socio-démographiques des résidents des Ehpad publics et privés figurent dans le *tableau 1*. Les résidents des Ehpad privés paraissaient significativement plus âgés en moyenne que ceux des Ehpad publics (86 ± 7 ans vs 85,3 ± 8 ans ;  $p = 0,005$ ).

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre public et privé concernant le *sex ratio* (0,29 vs 0,32 ;  $p = 0,39$ ). Les résidents des Ehpad privés présentaient significativement moins de pathologies que ceux des Ehpad publics (7 ± 3 pathologies vs 8 ± 3 ;  $p < 0,0001$ ) et

recevaient moins de médicaments (8 ± 4 vs 7 ± 3 ;  $p = 0,001$ ). L'encadrement soignant était plus important dans le public que dans le privé (ratio moyen infirmiers pour 100 lits : 7 ± 2 vs 7 ± 5 ; ratio moyen aide-soignantes pour 100 lits : 29 ± 6 vs 15 ± 5 ;  $p < 0,000$ ).

**TABLEAU 2. Répartition des 2 385 patients des 19 Ehpad de la Marne (51) présentant au moins un état pathologique actif selon le guide Pathos.**

État pathologique	Ehpad					
	Ensemble	%	Privés	%	Publics	%
<b>Cardiologie</b>						
Hypertension artérielle	1 278	53,6	395	55,6	883	52,7
Troubles du rythme	554	23,2	154	21,7	400	23,9
Insuffisance cardiaque	443	18,6	129	18,2	314	18,7
Coronaropathie*	399	16,7	92	13	307	18,3
Phlébites	210	8,8	68	9,6	142	8,5
Artériopathies chroniques	192	8,1	59	8,3	133	7,9
Embolie et thrombose artérielle, amputation	67	2,8	19	2,7	48	2,9
Hypotension orthostatique	38	1,6	6	0,8	32	1,9
<b>Neuropsychiatrie</b>						
États dépressifs	1 092	45,8	339	47,7	753	45
Syndrome démentiel	1 032	43,3	309	43,5	723	43,2
<b>Troubles chroniques du comportement*</b>	<b>944</b>	<b>39,6</b>	<b>241</b>	<b>33,9</b>	<b>703</b>	<b>42</b>
États anxieux	612	25,7	170	23,9	442	26,4
Accidents vasculaires cérébraux*	283	11,9	66	9,3	217	13
Psychose, délires, hallucinations*	225	9,4	36	5,1	189	11,3
Syndrome parkinsonien	177	7,4	53	7,5	124	7,4
Malaises, vertiges, perte de connaissance, chutes	162	6,8	39	5,5	123	7,3
Comitialité focale et généralisée	137	5,7	33	4,6	104	6,2
Syndrome confusionnel aigu	9	0,4	2	0,3	7	0,4
<b>Gastro-entérologie</b>						
Syndromes abdominaux	1 079	45,2	316	44,5	763	45,6
Syndromes digestifs hauts	665	27,9	211	29,7	454	27,1
Dénutrition	474	19,9	100	14,1	374	22,3
Affection hépatique, biliaire, pancréatique	34	1,4	4	0,6	30	1,8
<b>Autres pathologies</b>						
État grabataire	1 065	44,7	262	36,9	803	47,9
Pathologies oculaires évolutives*	241	10,1	86	12,1	155	9,3
Anémies	202	8,5	48	6,8	154	9,2
Autres pathologies*	161	6,8	123	17,3	38	2,3
États cancéreux	121	5,1	29	4,1	92	5,5
État terminal	32	1,3	8	1,1	24	1,4
Hémopathies malignes	11	0,5	4	0,6	7	0,4
Syndrome inflammatoire, fièvre inexpliquée	10	0,4	1	0,1	9	0,5
Aucune pathologie pertinente à retenir	1	0	0	0	1	0,1

TABLEAU 2. Suite.

Rhumatologie						
Autres pathologies osseuses	511	21,4	142	20	369	22
Pathologie vertébro-discale*	265	11,1	95	13,4	170	10,1
Polyarthrite et pathologies articulaires	236	9,9	78	11	158	9,4
Pathologie de la hanche*	201	8,4	37	5,2	164	9,8
Pathologie de l'épaule	78	3,3	15	2,1	63	3,8
Endocrinologie						
Diabète	372	15,6	98	13,8	274	16,4
Dysthyroïdie	298	12,5	76	10,7	222	13,3
Troubles de l'hydratation*	245	10,3	31	4,4	214	12,8
Dermatologie						
Escarres*	357	15	61	8,6	296	17,7
Autres lésions cutanées	237	9,9	84	11,8	153	9,1
Néphro-urologie						
Incontinence	325	13,6	24	3,4	301	18
Insuffisance rénale*	133	5,6	28	3,9	105	6,3
Rétention urinaire	116	4,9	35	4,9	81	4,8
Pneumologie						
Broncho-pleuro-pneumopathies*	178	7,5	34	4,8	144	8,6
Insuffisance respiratoire	117	4,9	45	6,3	72	4,3
Embolies pulmonaires*	25	1	2	0,3	23	1,4
Infectiologie						
Infections urinaires basses	83	3,5	12	1,7	71	4,2
Syndromes infectieux locaux*	72	3	12	1,7	60	3,6
Syndromes infectieux généraux	25	1	5	0,7	20	1,2

\* Différence significative entre public et privé : p < 0,05

■ **Les principaux états pathologiques**, regroupés en 10 groupes nosologiques différents, sont présentés dans le *tableau 2*. Le patient ne présentant aucun état pathologique selon le codage *Pathos* était classé GIR 4. Les cinq états pathologiques le plus fréquemment retrouvés étaient (*tableau 2*) :

- une hypertension artérielle (54 %) ;
- un état dépressif (46 %) ;
- des syndromes abdominaux (45 %) ;

- un état grabataire (45 %) ;
- des syndromes démentiels (43 %).

■ **Les médicaments ventilés par groupes thérapeutiques** (classification selon le Système de classification anatomique, thérapeutique et chimique-ATC niveau 2), et par effectifs de patients supérieurs à 5 % de l'ensemble des résidents, sont présentés dans le *tableau 3*. Les 20 molécules les plus prescrites figurent dans le *tableau 4*. Parmi les 2 385 résidents, seuls 43 (2 %) ne prenaient aucun médicament.

Ces 43 patients présentaient en moyenne  $6 \pm 4$  pathologies, un GIR moyen de  $2 \pm 2$ . Les états pathologiques dominants chez ces 43 résidents étaient :

- un état grabataire (n = 24) ;
- une dénutrition (n = 14) ;
- des troubles chroniques du comportement (n = 13) ;
- des escarres (n = 11) ;
- un syndrome démentiel (n = 10).

■ **Le groupe thérapeutique le plus prescrit** concernait

## RÉFÉRENCES

- [1] Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (Drees). L'offre en établissements d'hébergement pour personnes âgées en 2007. Études et résultats 2009;689. [www.drees.sante.gouv.fr/l-offre-en-etablissements-d-hebergement-pour-personnes-agees-en-2007,4220.html](http://www.drees.sante.gouv.fr/l-offre-en-etablissements-d-hebergement-pour-personnes-agees-en-2007,4220.html)
- [2] Legrain S. Consommation médicamenteuse chez le sujet âgé. Consommation, prescription, iatrogénie et observance. Saint-Denis la Plaine : Haute Autorité de santé; 2005. [www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pmsa\\_synth\\_biblio\\_2006\\_08\\_28\\_16\\_44\\_51\\_580.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pmsa_synth_biblio_2006_08_28_16_44_51_580.pdf)
- [3] Fialova D, Onder G. Medication errors in elderly people: contributing factors and future perspectives. *Br J Clin Pharmacol* 2009;67:641-5.
- [4] Bushardt RL, Massey EB, Simpson TW, et al. Polypharmacy: misleading, but manageable. *Clin Interv Aging* 2008;3:383-9.
- [5] Stewart RB, Cooper JW. Polypharmacy in the aged. *Practical solutions. Drugs Aging* 1994;4:449-61.
- [6] Vetel JM, Leroux R, Ducoudray JM. Le système PATHOS. *La revue de gériatrie* 1999;13:431-52.
- [7] Delomenie P, Fontanel-Lassalle M. Conclusions du groupe de travail sur la prise en charge des médicaments dans les maisons de retraite médicalisées. Rapport n° 2005 022. Inspection générale des affaires sociales (IGAS); 2005. [www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/054000331/index.shtml](http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/054000331/index.shtml)
- [8] Circulaire DGAS/DHOS/DSS/CNSA no 2006-447 du 17 octobre 2006 relative à la campagne budgétaire pour l'année 2006 dans les établissements et services médico-sociaux et sanitaires accueillant des personnes âgées. [www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2006/06-11/a0110039.htm](http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2006/06-11/a0110039.htm)
- [9] Vetel JM, Leroux R, Ducoudray JM. AGGIR. *Practical use. Geriatric Autonomy Group*

RÉFÉRENCES

Resources Needs. Soins Gerontol 1998;13:23-7.

[10] Décret n° 2008-821 du 21 août 2008 relatif au guide de remplissage de la grille nationale AGGIR. www.legifrance.gouv.fr

[11] Skrbo A, Begovic B, Skrbo S. [Classification of drugs using the ATC system (Anatomic, Therapeutic, Chemical Classification) and the latest changes]. Med Arh 2004;58(1 Suppl 2):138-41.

[12] Assurance maladie. Gestion risques maladie. Base des médicaments et informations tarifaires. www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=m%C3%A9dicament%20code%20cip&source=web&cd=2&ved=0CFgQJfAB&url=http%3A%2F%2Fwww.codage.ext.cnants.fr%2Fcodif%2Fbdm\_it%2Findex\_presentation.php&ei=6lv\_T9qxM--10QXQ2qWJBQ&usq=AFQjCNFLmf78UO3JwsnwVrbqvEJAHyi\_aQ&sig2=mkJNKVPyBb3fTR2ajkGjg

[13] Perrin-Haynes J, Chazal J, Chantel C, Fallinower I. Les personnes âgées en institution. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (Drees). Dossiers solidarité et santé 2011;22.

[14] Lancry PJ. Rapport de la mission préparatoire à l'expérimentation de la réintégration du budget médicaments dans le forfait soins des EHPAD. Juillet 2009. www.social-sante.gouv.fr/personnes-agees,762/vie-des-retraites,1877/mission-preparatoire-a-l,10231.html

[15] Kamboj S, Kumar P, Cai X, Stallworth W. Cost of medications for elderly in a nursing home. J La State Med Soc 1999;151:470-2.

[16] Spielmann C, Rybarczyk MC, Michel B. OMEDIT. Modalités de prise en charge médicamenteuse des patients dans des EHPAD disposant ou non d'une pharmacie à usage intérieur (PUI). www.ars.alsace.sante.fr/fileadmin/ALSACE/actualites/2011\_EHPAD\_reunion\_information/etude\_medicaments\_ehpad\_B\_Michel.pdf

[17] Ruggiero C, Lattanzio F, Dell'Aquila G, et al. Inappropriate drug prescriptions among older nursing home residents: the

TABLEAU 3. Répartition des médicaments par groupe thérapeutique et par Ehpad.

Groupe thérapeutique ATC2	Ehpad					
	Ensemble	%	Privés	%	Publics	%
Psychoanaleptiques*	1 492	62,6	476	67,0	1 016	60,7
Psycholeptiques	1 346	56,4	392	55,2	954	57,0
Antithrombotiques*	1 217	51,0	325	45,8	892	53,3
Laxatifs*	1 147	48,1	278	39,2	869	51,9
Analgésiques*	1 128	47,3	288	40,6	840	50,1
Médicaments pour les troubles de l'acidité	838	35,1	236	33,2	602	35,9
Suppléments minéraux <sup>1</sup>	791	33,2	253	35,6	538	32,1
Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine	738	30,9	223	31,4	515	30,7
Diurétiques	686	28,8	212	29,9	474	28,3
Médicaments en cardiologie <sup>2</sup>	657	27,5	182	25,6	475	28,4
Inhibiteurs calciques	514	21,6	149	21,0	365	21,8
Bêta-bloquants	461	19,3	139	19,6	322	19,2
Agents modifiant les lipides	354	14,8	111	15,6	243	14,5
Antiépileptiques*	325	13,6	73	10,3	252	15,0
Médicaments ophtalmologiques	310	13,0	88	12,4	222	13,3
Médicaments du diabète	305	12,8	85	12,0	220	13,1
Vitamines <sup>3*</sup>	291	12,2	45	6,3	246	14,7
Médicaments de la thyroïde	279	11,7	72	10,1	207	12,4
Préparations antianémiques	268	11,2	73	10,3	195	11,6
Médicaments pour le traitement des désordres osseux <sup>4*</sup>	223	9,4	50	7,0	173	10,3
Médicaments urologiques	221	9,3	60	8,5	161	9,6
Antiparkinsoniens	220	9,2	61	8,6	159	9,5
Médicaments pour les désordres fonctionnels gastro-intestinaux*	186	7,8	32	4,5	154	9,2
Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes	168	7,0	47	6,6	121	7,2
Antihistaminiques à usage systémique	167	7,0	40	5,6	127	7,6
Antibactériens à usage systémique	150	6,3	35	4,9	115	6,9

<sup>1</sup> Ca, K, Mg; <sup>2</sup> dont antiarythmiques, dérivés nitrés...; <sup>3</sup> dont vitamine C, vitamine D...; <sup>4</sup> dont diphosphonates...

\* Différence significative entre public et privé : p < 0,05

les médicaments psychoanaleptiques (regroupant les antidépresseurs, les médicaments pour la démence et les psychostimulants). Les antidépresseurs étaient le 1<sup>er</sup> sous-groupe thérapeutique, prescrit

à 1 129 résidents (47 %). La miansérine était la principale molécule utilisée. Les psycholeptiques (antipsychotiques, anxiolytiques, hypnotiques et sédatifs) arrivaient au 2<sup>e</sup> rang en termes de prescription.

Les anxiolytiques étaient le 1<sup>er</sup> sous-groupe prescrit à 772 résidents (32 %). L'hydroxyzine était l'anxiolytique le plus prescrit. Les anti-thrombotiques étaient le 3<sup>e</sup> groupe de médicaments le plus prescrit.

TABLEAU 4. Vingt principaux médicaments prescrits et classement par coût.

Libellé ATC5	Nombre de patients	%	Rang par coût quotidien décroissant
Paracétamol	862	36,1	2
Acétylsalicylique acide	802	33,6	39
Macrogol	574	24,1	17
Furosémide	552	23,1	41
Mémantine	482	20,2	1
Potassium chlorure	433	18,2	53
Macrogol en association	411	17,2	25
Calcium en association avec d'autres substances	380	15,9	35
Zopiclone	347	14,5	31
Amlodipine	271	11,4	23
Ésoméprazole	264	11,1	10
Lévothyroxine sodique	260	10,9	102
Pantoprazole	239	10	12
Fluindione	230	9,6	125
Miansérine	226	9,5	54
Ramipril	222	9,3	20
Donépézil	212	8,9	3
Citalopram	211	8,8	14
Cholécalciférol	207	8,7	9
Nitroglycérine	185	7,8	33
Hydroxyzine	176	7,4	111

La principale molécule de ce groupe était l'acide acétylsalicylique. Les laxatifs, avec principalement le macrogol, étaient le 4<sup>e</sup> groupe thérapeutique le plus prescrit. Les analgésiques arrivaient en 5<sup>e</sup> position, avec notamment le paracétamol (tableau 3).

■ **Pour un résident, le coût moyen d'un traitement quotidien** était de  $6,25 \pm 5,28$  €, avec des extrêmes allant de 0 à 61,76 €. Pour un établissement, le coût moyen du traitement quotidien d'un résident s'étendait de  $4,30 \pm 3,85$  € à  $9,04 \pm 4,89$  €. Le coût moyen d'un traitement quotidien était significativement plus élevé dans le

public ( $6,39 \pm 5,27$  €) que dans le privé ( $5,92 \pm 5,29$  €). Les molécules le plus fréquemment prescrites et leur classement par coût quotidien décroissant sont mentionnés dans le tableau 4. Les antidémantiels (mémantine, donépézil, rivastigmine, galantamine) se situaient parmi les six molécules ayant l'impact financier quotidien le plus important.

## DISCUSSION

Au total, cette étude concernait 2 385 résidents présents dans 19 des 45 Ehpad de la Marne (51), sélectionnés par la DRDASS de la région Champagne-Ardenne,

sur l'état de leur convention tripartite. Cinq états pathologiques dominaient :

- une hypertension artérielle ;
- un état dépressif ;
- un syndrome abdominal ;
- un état grabataire ;
- un syndrome démentiel.

Les médicaments du système nerveux central, utilisés par plus de 88 % des résidents, étaient le groupe thérapeutique le plus prescrit.

■ **Ce travail peut être rapproché de l'enquête nationale Ehpa** (portant sur les établissements d'hébergement pour personnes âgées), concernant une population de 657 000 personnes vivant en

## RÉFÉRENCES

- Italian perspective. *Drugs Aging* 2009;26(Suppl 1):15-30.
- [18] Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. [www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000787078](http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000787078)
- [19] Résumé des caractéristiques du produit (RCP). Hydroxyzine. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0132479.htm>
- [20] Cubaynes MH, Noury C, Dahan M, Falip E. Le circuit du médicament à l'hôpital. Rapport n°2011 063. Inspection générale des affaires sociales (IGAS); mai 2011. [www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/114000684/0000.pdf](http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/114000684/0000.pdf)

établissements médico-sociaux et de santé au 31 décembre 2007 en France [2,13]. Les résidents en Ehpad représentaient 76 % de cette population. Dans notre étude, les résultats observés quant à la répartition des Ehpad publics et privés, au *sex ratio* des résidents, à leur âge moyen, à leur niveau d'autonomie et aux principaux états pathologiques pris en charge étaient proches de ceux de l'étude Ehpa. Ils différaient toutefois sur le syndrome dépressif (46 % dans notre étude *vs* 36 %). Les résidents des Ehpad marnais semblaient avoir plus de comorbidités (8 *vs* 6) et donc de polymédication (8 *vs* 6).

■ **Cette polymédication plus marquée** liée à la polypathologie retrouvée dans cette étude pourrait être un élément explicatif de la différence de coût de traitement quotidien entre ce travail (6,25 €) et celui retrouvé par l'Assurance maladie en 2008 (4,12 €) [14]. En effet, dans une étude sur 116 sujets âgés institutionnalisés, il a été souligné que la polymédication était associée à un coût de traitement élevé [15]. Ce coût médicamenteux moyen journalier de 6,25 € dans l'étude marnaise pourrait également être lié à l'instauration de nouveaux traitements médicamenteux onéreux chez les résidents comme le fondaparinux, l'acide pamidronique ou l'octréotide. Dans une étude réalisée par l'ARS d'Alsace en 2010 chez 469 résidents, le coût moyen d'un traitement journalier était estimé à 4,40 €, avec un coût maximum de 38,88 €, contre un coût quotidien de 6,25 € et un coût maximum quotidien de 61,76 € relevés dans l'échantillon marnais [16]. Dans l'étude décrite, le lien statistiquement significatif observé entre la polypathologie et la polymédication souligne l'attention particulière

qui doit être apportée à la prescription médicamenteuse dans cette population particulièrement fragile et vulnérable.

■ **Des auteurs ont souligné le risque iatrogénique** lié à la polymédication de patients institutionnalisés [17]. Cette iatrogénie médicamenteuse peut être la conséquence d'effets médicamenteux indésirables pouvant conduire à une hospitalisation, voire au décès. Elle peut également provenir de la prescription de molécules au rapport bénéfice/risque défavorable dans cette population, ou de l'absence de prescription thérapeutique justifiée. Ces prescriptions peuvent être considérées comme sub-optimales ou potentiellement inappropriées. C'est pourquoi, une réflexion se dégage actuellement sur l'utilisation d'un panel d'outils d'analyse qualitative de la prescription. Cette dernière prend tout son sens lorsque le traitement est insuffisant (*underuse*), quand il est excessif (*overuse*), ou inapproprié (*misuse*). Toutefois, la prescription médicamenteuse en Ehpad reste la prérogative des médecins généralistes, dont la formation et le temps disponible ne permettent pas cette analyse en pratique quotidienne dans les institutions pour personnes âgées. Cela est pourtant une préoccupation de santé publique [18]. Une étude qualitative prendrait tout son intérêt, par exemple, dans une évaluation du rapport bénéfice/risque de l'hydroxyzine (prescrite chez 4,7 % des résidents de l'échantillon marnais atteints d'un syndrome démentiel). Il s'agit de l'anxiolytique le plus prescrit dans cette étude, mais dont la prescription, selon le résumé des caractéristiques du produit, n'est pas recommandée chez des patients présentant des troubles cognitifs [19].

■ **Cette étude transversale** ne nous a pas permis d'obtenir d'information sur l'évolution du degré d'autonomie, des pathologies et des prescriptions médicamenteuses, ainsi que de leur durée et leurs modifications possibles en fonction des effets indésirables survenus, ou des contre-indications éventuelles. Cependant, elle a permis une analyse de prévalence des paramètres précédemment cités.

■ **Cette méthode d'estimation du coût du traitement journalier** en Ehpad la surévalue probablement pour ceux rattachés à un établissement public. Elle prend pour base de calcul le coût moyen du traitement délivré en officine et remboursé par l'Assurance maladie, alors que ce coût, négocié par les établissements publics disposant d'une pharmacie à usage interne, serait certainement inférieur au coût moyen calculé [20].

## CONCLUSION

Cette étude donne des informations concordantes avec celles de l'enquête nationale Ehpa concernant les caractéristiques socio-démographiques de la population, les pathologies présentées par les résidents et le coût journalier de leur traitement. L'analyse de la consommation médicamenteuse en Ehpad révèle les médicaments dont la prescription réclame la surveillance du médecin traitant et du médecin coordonnateur. L'usage de logiciels d'aide à la prescription médicale et de listes de médicaments potentiellement inappropriés en Ehpad permettrait d'optimiser les prescriptions au regard des recommandations thérapeutiques des sociétés savantes et de la Haute Autorité de santé (HAS). ■

### Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier : Damien Jolly, Thierry Trenque, Pierre Nazeyrollas, ainsi que la Caisse nationale d'Assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) et la Direction régionale du service médical du Nord-Est.

### Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

## **(2) Etude EHPAD 2**

### a) Objectifs de l'étude 2

#### (i) Etude 2

L'objectif de notre étude était d'identifier les facteurs influençant l'utilisation des psychotropes et des psychotropes potentiellement inappropriés (PPI) chez les résidents en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD).

#### (ii) Schéma de l'étude :

Il s'agissait d'une étude transversale multicentrique réalisée entre le 1er juin 2009 et le 31 mars 2010 dans 19 des 45 EHPAD du département de la Marne.

#### (iii) Population de l'étude

Tous les résidents âgés de 65 ans et plus, hébergés le jour de la coupe Pathos dans 19 EHPAD de la Marne pour la validation de leur coupe Pathos, car la liste de Beers 2015 concerne les sujets de 65 ans et plus.

#### (iv) Variables recueillies :

Le recueil des différentes variables a été réalisé par le même investigateur.

Ont été recueillis :

L'ensemble des états pathologiques actifs en cours de soins à partir de la coupe Pathos (143).

Le niveau de dépendance des résidents par la grille AGGIR.(151) (152),L'âge, le sexe, le type d'établissement (public ou privé) et le nombre de résidents.

Pour chaque EHPAD, les ratios médecin et personnel paramédical pour 100 résidents

Les médicaments :

Ont été recueillis le type de médicament, le dosage, la posologie, et le code ATC (classification anatomique thérapeutique et chimique) à partir des ordonnances valides le jour de la coupe Pathos. (85)

La classification de Delay et Deniker a servi à identifier les psychotropes retenus dans notre étude (149).

Pour évaluer la prescription des PPI, les critères de Beers actualisés en 2015 (71) ont été utilisés. Cette nouvelle liste comprend 53 critères : 36 concernant les médicaments ou classes thérapeutiques qui sont généralement à éviter quelle que soit la pathologie ; 12 concernant les pathologies et médicaments qu'il faut éviter d'associer; et 5 concernant les médicaments ou classes thérapeutiques à utiliser avec précautions.

#### (v) Analyse statistique :

Les variables quantitatives ont été décrites sous forme de moyenne et d'écart-type, les variables qualitatives sous forme d'effectif et de pourcentage. Les analyses unifactorielles ont été réalisées par des tests de comparaison de moyennes et de comparaison de pourcentages. Pour identifier les facteurs liés à une utilisation de psychotropes et de PPI, deux régressions logistiques ont été réalisées à partir des résultats des analyses unifactorielles. Les variables « âge », « sexe », « centre » et « troubles psychiatriques = état pathologique anxieux, dépressif, troubles du comportement, troubles psychotiques (délires et hallucinations), syndrome démentiel » ont été considérées comme variables d'ajustement systématique. Une méthode de sélection pas-à-pas, avec possibilité de sortie, a été utilisée (seuil d'entrée=0,20, seuil de sortie=0,10). Les résultats obtenus sont présentés sous la forme d'odds ratio (OR) et de leurs intervalles de confiance à 95 %. Le seuil de signification a été fixé à  $p < 0,05$  pour tous les tests statistiques. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SPSSSTM version 11.0.1.

#### (vi) Résultats

Les résultats ont été valorisés dans le 3ème article de cette thèse :

**Facteurs associés à la prescription des psychotropes potentiellement inappropriés chez 2343 résidents de 19 maisons de retraite.**

**Factors related to use of potentially inappropriate psychotropic drugs in 2,343 residents of 19 nursing homes.**

Max Prudent<sup>1,2</sup>, MD, Renaud Parjoie<sup>2</sup>, MD, Damien Jolly<sup>1,3</sup>, MD, PhD, Moustapha Dramé<sup>1,3</sup>, MD, MPH, PhD, Sarah Badr<sup>4</sup>, MD, Jean-Luc Novella<sup>1,4</sup>, MD, PhD, Rachid Mahmoudi<sup>1,4</sup>, MD, PhD.

<sup>1</sup> University of Reims Champagne-Ardenne, Faculty of Medicine, E.A 3797, Reims, F-51095, France;

<sup>2</sup> The National Health Insurance Agency for Wage Earners – CNAMTS, Regional Direction of the Northern-East Medical Service, Nancy, 54000, France;

<sup>3</sup> Reims University Hospitals, Department of Research and Public Health, Robert Debré Hospital, Reims, F-51092 France.

<sup>4</sup> Reims University Hospitals, Department of Internal Medicine and Geriatrics, Maison Blanche Hospital, 45 rue cognac Jay, Reims, F-51092 France;

**Objectif:** Identifier les facteurs influençant l'utilisation des psychotropes et des psychotropes potentiellement inappropriés (PPI) chez les résidents en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD).

**Méthodes:** Étude transversale multicentrique à partir des coupes PATHOS et des ordonnances médicamenteuses. Les médicaments ont été codés avec la classification ATC. Les psychotropes ont été identifiés par la classification de Delay et Denicker, et les psychotropes inappropriés par la liste de Beers 2015. **Résultats:** Les 2343 résidents ont consommé en moyenne  $7,8 \pm 3,5$ ; 71,6% avaient au moins un psychotrope, et 44,1% un PPI. Les facteurs indépendamment associés à l'usage de psychotrope étaient les troubles du comportement (OR=3,21), le syndrome dépressif (OR=8,79), les troubles anxieux (OR=3,43), les troubles psychotiques (OR=2,05), la polymédication (OR=4,85), et la déshydratation (OR=0,49). L'usage des PPI était indépendamment associé aux troubles du comportement (OR=1,56), au syndrome dépressif (OR=2,90), aux troubles anxieux (OR=1,68); au syndrome démentiel (OR=2,43), à la polymédication (OR =3,41), la déshydratation (OR=0,53), l'arthrite/arthrose du genou (OR=1,48), et de l'épaule (OR=2,06). **Conclusions:** La révision régulière des ordonnances et l'usage de traitements non médicamenteux dans les troubles du comportement du sujet âgé peuvent permettre de réduire la prescription de psychotropes et de PPI chez les résidents en EHPAD.

**Mots-clés:** Liste de Beers; personnes âgées; psychotropes ; psychotropes potentiellement inappropriés; EHPAD.

**Aim:** To identify factors that influence use of potentially inappropriate psychotropic drugs among elderly residents living in nursing homes (NH). **Methods:** Cross-sectional, multicentre study among 65+ years NH residents, based on queries performed on the PATHOS database and on prescription information from residents' medical data. Medications were coded using the Anatomical Therapeutic Chemical classification. Psychotropic agents were classed using Delay and Deniker's classification, and the Beers Criteria (Beers list 2015 update) were used to identify potentially inappropriate psychotropic drugs (PIPs). Logistic regression was performed to identify factors related to use of potentially inappropriate psychotropic drugs, and factors related to PIPs. **Results:** The average number of drugs per subject (n=2,343) was  $7.8 \pm 3.5$ . In total, 1,709 (71.6%) subjects were taking psychotropic drugs ( $1.8 \pm 0.9$  psychotropic drugs per user). Psychotropic agents represented 17.4% of the 18,143 drugs used by the whole study population. The frequency of PIPs was 44.1% %. By multivariable analysis, the use of psychotropic drug was significantly associated with behavioural disorders (OR 3.21 , 95%CI [2.46-4.18]); depression (OR 8.79 , 95%CI [6.64-11.6]); anxiety (OR 3.43 , 95%CI [2.45-4.8]); psychosis (OR 2.05 , 95%CI [1.28-3.30]), use of >4 drugs (OR 4.85, 95%CI [3.60-6.53]); and dehydration (OR 0.49 , 95%CI [0.32-0.75]). PIPs was significantly associated to behavioural disorders (odds ratio (OR) 1.56 , 95% confidence interval (CI) [1.89-1.29]); depression (OR 2.90 , 95%CI [3.60-2.3]); anxiety (OR 1.68 , 95%CI [2.32-1.22]); dementia (OR 2.43 , 95%CI [2.96-1.99]); use of >4 drugs (OR 3.41 , 95%CI [4.90-2.37]); dehydration (OR 0.53 , 95%CI [0.76-0.37]), arthritis/arthrosis of the hip (OR 1.48, 95%CI [2.04-1.07]) and arthritis/arthrosis of the shoulder (OR 2.06, 95%CI [3.43-1.23]). **Conclusions:** Regular review of prescriptions and emphasis on non-drug therapy of behavioural disorders in elderly subjects can help to reduce the rate of prescription of psychotropic drugs and PIPs in NH residents.

**Keywords:** Beers list; elderly; inappropriate psychotropic drugs; psychotropic use; nursing home.

### **Idées essentielles:**

- La consommation médicamenteuse inappropriée est très fréquente en établissement pour personnes âgées dépendantes.
- Cette consommation médicamenteuse est associée à une consommation élevée de psychotropes et de psychotropes inappropriés.
- La révision régulière des ordonnances et l'usage de traitements non médicamenteux dans les troubles du comportement du sujet âgé peuvent permettre de réduire la prescription de psychotropes et de psychotropes inappropriés chez les résidents.

### **Introduction**

Le vieillissement s'accompagne fréquemment d'une augmentation du nombre de comorbidités pouvant être à l'origine d'une polymédication<sup>1</sup>. Une grande prudence est requise lors de la prescription médicamenteuse aux personnes âgées du fait d'une plus grande vulnérabilité à la iatrogénie. Parmi les médicaments à risque iatrogène potentiel chez les sujets âgés, les psychotropes occupent une place particulière en raison d'une utilisation fréquente et d'un potentiel iatrogène élevé (risque de chutes, fractures, syndromes confusionnels)<sup>2 3</sup>. En institution, les psychotropes sont couramment prescrits pour les troubles psychiques du sujet âgé et certains symptômes psycho-comportementaux de la démence<sup>4</sup>.

Les psychotropes peuvent se révéler inappropriés chez cette population vulnérable quand le risque iatrogène encouru est supérieur au bénéfice clinique escompté, soit par un usage excessif (« overuse ») qui pourrait avantageusement être remplacé par une alternative mieux tolérée, soit par un mésusage (« misuse »), ou une utilisation insuffisante (« underuse »).

Dans ce contexte, une révision systématique des prescriptions médicamenteuses apparaît comme une des solutions objectives pouvant limiter la prescription de psychotropes potentiellement inappropriés (PPI). Il s'agit des psychotropes qui appartiennent aux listes de médicaments potentiellement inappropriés (MPI)

En effet, de nombreux outils de détection des médicaments à éviter chez les sujets âgés ont été développés, dont des listes de MPI. Beers et al ont été, en 1991, les pionniers des listes de MPI<sup>5</sup>. En 2015, la Société Américaine de Gériatrie a

réactualisé les critères de Beers <sup>6</sup>. Cette nouvelle liste comprend des médicaments ou classes thérapeutiques à éviter quelles que soient les pathologies du patient, des médicaments dont l'association avec certaines pathologies est déconseillée, et des médicaments ou classes thérapeutiques à utiliser avec précaution chez le sujet âgé. L'objectif principal de notre étude était d'estimer les taux de prescriptions des psychotropes et des PPI chez des personnes âgées vivant en Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes (EHPAD) en utilisant la liste de Beers actualisée en 2015.

Notre objectif secondaire était de rechercher les facteurs liés aux prescriptions de psychotropes et de PPI dans cet échantillon, en utilisant notamment les états médicaux du guide Pathos recueillis chez ces résidents.

## **Méthodes**

**Schéma d'étude** : Etude transversale multicentrique réalisée entre le 1<sup>er</sup> juin 2009 et le 31 mars 2010 dans 19 des 45 EHPAD du département de la Marne.

### **Critères d'inclusion**

Tous les résidents âgés de 65 ans et plus, hébergés le jour de la coupe Pathos dans 19 EHPAD de la Marne pour la validation de leur coupe Pathos, car la liste de Beers 2015 concerne les sujets de 65 ans et plus..

### **Les coupes Pathos**

En France, les EHPAD font l'objet d'évaluations régulières de l'état de santé et du statut fonctionnel des résidents, particulièrement dans le cadre de leur financement. Elles tiennent compte du niveau de dépendance des résidents (mesuré par la grille AGGIR (Autonomie Gérontologique Groupes Iso Ressources)<sup>7</sup>, et de leur états pathologiques (définis par le guide Pathos). La grille AGGIR est une grille qui permet de regrouper les personnes en six niveaux nécessitant les mêmes ressources pour subvenir à leurs besoins. Ces niveaux comprennent : le GIR 1 qui correspond aux les personnes ayant besoin d'une présence indispensable et continue d'aidants; le GIR 2 concerne les personnes nécessitant une surveillance permanente, et des actions d'aides répétitives ; le GIR 3 inclut les personnes qui nécessitent des aides pluri quotidiennes pour leur autonomie corporelle; le GIR 4 concerne celles qui nécessitent une aide pour les transferts ou pour les activités corporelles ; le GIR 5 est composé de personnes ayant des besoins ponctuels pour l'essentiel d'aides

ménagères et le GIR 6 inclut les personnes autonomes pour les actes discriminants de la vie courante. Le guide Pathos<sup>8</sup> est un outil élaboré en partenariat par le Syndicat national de Gériatrie clinique, et le service médical de la Caisse nationale d'Assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS). Ce guide permet, à partir d'un thésaurus de 50 états pathologiques couvrant la majorité des situations médicales rencontrées en gériatrie, de décrire l'ensemble des pathologies présentées par un résident d'EHPAD lors d'une évaluation un jour donné. Il permet ensuite de quantifier un ensemble de soins requis recommandés pour ces pathologies, afin de limiter l'altération médicale et fonctionnelle du sujet âgé qui les présente.

### **Données recueillies**

Le recueil des données issues des coupes Pathos a été réalisé par le même investigateur. Ont été recueillies : l'âge, le sexe, le type d'établissement (public ou privé) et le nombre de résidents. Pour chaque EHPAD, les ratios médecin et personnel paramédical pour 100 résidents étaient recueillis ainsi que l'ensemble des pathologies actives en cours de soins ou de surveillance médicale (par les coupes Pathos) et le niveau de dépendance des résidents (par la grille AGGIR).

### **Les médicaments :**

Ont été recueillis le type de médicament, le dosage, la posologie, et le code ATC (classification anatomique thérapeutique et chimique)<sup>9</sup> à partir des ordonnances valides le jour de la coupe Pathos. La classification de Delay et Deniker<sup>10</sup> a servi à identifier les psychotropes retenus dans notre étude. Pour évaluer la prescription des PPI, les critères de Beers actualisés en 2015<sup>6</sup> ont été utilisés. Cette nouvelle liste comprend 53 critères : 36 concernant les médicaments ou classes thérapeutiques qui sont généralement à éviter quelle que soit la pathologie ; 12 concernant les pathologies et médicaments qu'il faut éviter d'associer; et 5 concernant les médicaments ou classes thérapeutiques à utiliser avec précautions.

### **Considérations éthiques :**

L'étude s'est déroulée conformément à la Déclaration d'Helsinki, aux lois françaises concernant la recherche biomédicale, et à la Loi Informatique et libertés.

### **Traitement des données et analyse statistique :**

Les variables quantitatives ont été décrites sous forme de moyenne et d'écart-type, les variables qualitatives sous forme d'effectif et de pourcentage. Les analyses

unifactorielles ont été réalisées par des tests de comparaison de moyennes et de comparaison de pourcentages. Pour identifier les facteurs liés à une utilisation de psychotropes et de PPI, deux régressions logistiques ont été réalisées à partir des résultats des analyses unifactorielles. Les variables « âge », « sexe », « centre » et « troubles psychiatriques = état pathologique anxieux, dépressif, troubles du comportement, troubles psychotiques (délires et hallucinations), syndrome démentiel » ont été considérées comme variables d'ajustement systématique. Une méthode de sélection pas-à-pas, avec possibilité de sortie, a été utilisée (seuil d'entrée=0,20, seuil de sortie=0,10). Les résultats obtenus sont présentés sous la forme d'odds ratio (OR) et de leurs intervalles de confiance à 95 %. Le seuil de signification a été fixé à  $p < 0,05$  pour tous les tests statistiques. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SPSS<sup>TM</sup> version 11.0.1.

## Résultats

Les 2343 résidents des 19 EHPAD étudiées étaient âgés en moyenne de  $86.0 \pm 7.3$  ans. Les hommes étaient minoritaires ( $n = 541$ ). Les niveaux de dépendance des résidents selon la grille AGGIR se répartissaient de la façon suivante: 578 résidents étaient classés en GIR1, 808 en GIR2, 345 en GIR3, 275 en GIR4, 158 en GIR5, et 179 en GIR6. Parmi les 2343 résidents, 55 appartenaient à la classe d'âge des 65 – 69 ans, 347 à celle des 70 – 79 ans, 1256 à celle des des 80 – 89 ans, 647 à celle des 90 – 99 ans et 38 à celle des 100 ans et plus. Parmi l'ensemble des résidents, 1639 vivaient en EHPAD rattachés à un établissement public et 704 en EHPAD privé. Le nombre moyen de résidents pour les 19 EHPAD était de  $185 \pm 99$ . Le nombre moyen d'états pathologiques par résident était de  $8,0 \pm 3,0$ . La description des principaux états pathologiques actifs des sujets âgés est présentée dans le tableau 1. Le nombre moyen de médicaments prescrits était de  $7,8 \pm 3,5$ . Les résidents traités par cinq médicaments et plus étaient au nombre de 1946. Quarante-trois résidents ne prenaient aucun médicament. Parmi les 18143 médicaments prescrits à l'ensemble des résidents, 3153 étaient des psychotropes dont 1160 des antidépresseurs, 824 des anxiolytiques, 569 des hypnotiques et sédatifs et 522 des antipsychotiques. Leur description figure dans le tableau 2. Au total, 1709 résidents avaient une prescription d'au moins un psychotrope, avec un nombre moyen de  $1,8 \pm 0,9$  psychotropes par résident. Le nombre moyen d'états pathologiques par

résident utilisateur de psychotropes était de  $8,28 \pm 3,1$ . Le nombre moyen de médicaments prescrits aux résidents de notre étude utilisateurs de psychotropes était de  $8,5 \pm 3,2$ . Le ratio moyen médecin traitant pour 100 résidents était de  $30 \pm 21,6$ . Le ratio moyen d'équivalent temps plein (ETP) infirmière pour 100 résidents était de  $7 \pm 3,0$ . Le ratio moyen ETP aide-soignante pour 100 résidents était de  $25 \pm 8,4$ . Sur l'ensemble des psychotropes consommés, 1325 étaient qualifiés de PPI selon la liste de Beers 2015, et étaient utilisés par 1033 résidents (44,1%). Ces PPI correspondaient à 7,3% de l'ensemble de 18143 médicaments utilisés par les 2343 résidents. Le nombre moyen de PPI prescrits à la population étudiée était de  $1,3 \pm 0,5$ . Leur description figure dans le tableau 2. Le lien entre la consommation de psychotropes et les caractéristiques des résidents figure dans le tableau 3. En analyse multivariée (tableau 3), la prescription de psychotropes était significativement associée à la présence d'états pathologiques psychiatriques actifs comme les troubles du comportement, l'état dépressif, l'état anxieux, la présence d'états psychotiques (troubles délirants et hallucinatoires). Cette prescription était aussi significativement liée à l'utilisation de 5 médicaments ou plus, à l'existence d'une déshydratation, d'une dénutrition et l'absence de perte d'indépendance. La relation entre l'usage des PPI et les caractéristiques des résidents figure dans le tableau 3. En analyse multivariée (tableau 3), l'utilisation de PPI était significativement liée à certains états pathologiques communs avec les psychotropes comme les troubles du comportement, un état dépressif, un état anxieux, des troubles psychotiques, un état démentiel, un état de déshydratation et à l'utilisation de 5 médicaments et plus. D'autres états pathologiques étaient aussi significativement liés aux PPI comme l'existence d'une hypotension orthostatique, d'une coxopathie, d'une arthropathie scapulaire ou de troubles urinaires.

## **Discussion**

La population de notre étude (2 343 résidents issus de 19 EHPAD publics et privés de la Marne) et l'exhaustivité de son traitement médical en cours constitue un des points fort de notre travail.

Il avait pour objectif de quantifier l'usage des psychotropes et PPI à partir de la liste de Beers 2015 chez les sujets en EHPAD et d'identifier les facteurs liés à cet usage.

La prévalence de la consommation de psychotropes était significativement liée à la

polymédication et à la présence d'états pathologiques géro-psycho-psychiatriques et psycho-comportementaux.

Selon certaines études, la polymédication est fréquente en EHPAD <sup>11</sup> et reste le principal facteur de risque d'iatrogénie médicamenteuse <sup>12</sup>. Grymonpre en 1988 a souligné la relation linéaire qui existe entre le nombre de médicaments prescrits, le nombre de maladies et celui des événements indésirables médicamenteux <sup>13</sup>. En EHPAD, des auteurs ont retrouvé les symptômes neuropsychiatriques parmi les manifestations cliniques les plus fréquentes des effets médicamenteux indésirables <sup>14</sup>, et les psychotropes parmi les médicaments les plus souvent responsables d'effets médicamenteux indésirables <sup>14</sup>. Les troubles psycho-comportementaux des sujets âgés sont souvent traités par des psychotropes, particulièrement en EHPAD. <sup>15 16</sup>

Dans notre étude, les liens statistiques retrouvés entre l'exposition aux psychotropes, la polymédication et les troubles neuropsychiatriques du sujet âgé soulignent le risque iatrogène potentiel de cette classe thérapeutique chez le sujet âgé fragile. Cette iatrogénie potentielle rend nécessaire la révision régulière des ordonnances, mais aussi le recours aux thérapeutiques non médicamenteuses. Selon certains auteurs, une analyse pertinente et une réévaluation régulière des indications thérapeutiques des médicaments prescrits permettent de réduire significativement la polymédication et de maximiser la sécurité des prescriptions médicamenteuses chez les sujets âgés <sup>17. 18</sup>. Par ailleurs, la prise en charge non médicamenteuse des troubles psycho-comportementaux des sujets âgés peut être une méthode alternative à la polymédication pour tenter de prévenir la iatrogénie médicamenteuse. <sup>19</sup>.

La prévalence de la consommation des PPI, comme celle des psychotropes, était significativement liée dans notre étude, à la polymédication et à la présence d'états pathologiques géro-psycho-psychiatriques et psycho-comportementaux. Les psychotropes, et particulièrement les PPI, au rapport bénéfice-risque défavorable chez le sujet âgé, sont souvent responsables d'accidents iatrogènes sévères en EHPAD, comme les chutes, les fractures <sup>20</sup>, les syndromes confusionnels <sup>3 21</sup>, les troubles fonctionnels ou les accidents vasculaires cérébraux <sup>20 22 23</sup> et des décès <sup>24</sup>, <sup>25</sup> rendant quelque fois nécessaire une prise en charge hospitalière. Plusieurs auteurs ont rapporté une augmentation du risque de chute chez le sujet âgé associée à la prise de benzodiazépines <sup>26</sup>, d'hypnotiques et d'antidépresseurs <sup>27 20</sup>. Une méta-analyse de 2007 a retrouvé une majoration du risque fracturaire liée à

l'utilisation des antidépresseurs, des antipsychotiques et des benzodiazépines<sup>28</sup>. Les psychotropes sont parmi les médicaments les plus pourvoyeurs de syndromes confusionnels chez le sujet âgé<sup>3</sup>. Les psychotropes peuvent aussi entraîner des troubles fonctionnels<sup>22 23</sup> et biologiques<sup>29 30</sup>.

Notre étude souligne le mésusage potentiel des psychotropes chez les sujets âgés en EHPAD. Les troubles psycho-comportementaux des sujets âgés de notre population étaient simultanément liés à la prescription de psychotropes et de PPI. Si, en EHPAD, les psychotropes sont couramment prescrits pour les troubles psychiques du sujet âgé<sup>15,4 16</sup>, dans notre population, plus d'un utilisateur sur deux de psychotropes étaient traités par un PPI au rapport bénéfice-risque potentiellement défavorable. La promotion des traitements non pharmacologiques des troubles psycho-comportementaux du sujet âgé, la révision régulière des ordonnances et le choix de psychotropes au rapport bénéfice-risque plus favorable dans cette population fragile permettraient de renforcer la sécurité des prescriptions médicamenteuses chez les sujets âgés<sup>17 18 19</sup>.

Notre étude met par ailleurs en évidence un lien statistiquement significatif entre le recours aux PPI et certaines pathologies organiques comme les infections urinaires basses, les pathologies de la hanche ou de l'épaule. En EHPAD, les troubles psycho-comportementaux de la démence sont fréquents. Certains auteurs soulignent toutefois que ces troubles du comportement du sujet âgé atteint d'un syndrome démentiel (agitation<sup>31, 32</sup>, insomnie<sup>33</sup>, opposition<sup>32</sup>) peuvent aussi avoir une étiologie organique comme une pathologie douloureuse<sup>31</sup>, une incontinence urinaire<sup>4</sup>, une infection urinaire<sup>4</sup>. Nos résultats soulignent la nécessité d'une prise en charge étiologique de ces troubles du comportement du sujet âgé secondaires à une pathologie organique, là où le traitement symptomatique par psychotropes s'avère inapproprié<sup>34, 35</sup> et se greève en général d'une iatropathogénie importante.

Enfin, dans notre échantillon, trois pathologies influençaient significativement moins la prescription de psychotropes et de PPI : la dénutrition et les troubles de l'hydratation pour les psychotropes ; les troubles de l'hydratation et l'hypotension orthostatique pour les PPI. Les psychotropes peuvent entraîner des troubles fonctionnels comme une incontinence urinaire ou une hypotension orthostatique.<sup>16, 22, 23</sup>. Cette hypotension orthostatique peut être induite ou aggravée par les psychotropes et être à l'origine de syncopes, de chutes et de fractures osseuses. Elle

doit être dépistée précocement et suivie cliniquement, particulièrement chez les sujets âgés traités par psychotropes <sup>4,36</sup>. Dans leur étude, Lindsey et al. ont montré que les sujets âgés atteints de pathologies neurologiques, de pathologies organiques cérébrales, déshydratés, malnutris, épuisés, agités, sont considérés comme à risque d'effets indésirables majeurs liés au traitement par les neuroleptiques <sup>4</sup>. La relation observée dans notre étude entre la prescription de PPI et de psychotropes chez des sujets âgés fragiles atteints de comorbidités sévères (troubles de l'hydratation, hypotension orthostatique) souligne la précaution que les soignants prennent quand ils traitent, surtout avec des psychotropes, cette population particulièrement vulnérable.

Pour ce qui est de la prévalence des PPI chez les résidents des 19 EHPAD, à partir de la liste de Beers actualisée en 2015, peu d'études sont disponibles. C'est ce qui justifie l'objet de ce travail. Les neuroleptiques sont la classe thérapeutique la plus représentée. Dans les PPI de la liste de Beers de 2015, plusieurs molécules ne sont pas commercialisées en France. Par contre, parmi les médicaments utilisés par nos 2343 résidents, figuraient des benzodiazépines à longue durée d'action (demi-vie supérieure ou égale à 20h) dont l'usage est déconseillé chez le sujet âgé <sup>37</sup>. Ces médicaments, non commercialisés aux USA <sup>38</sup>, comme le bromazepam, le nordazepam, le flunitrazepam, ou le nitrazepam mériteraient de figurer au rang des PPI de la liste de Beers de 2015. Leur absence parmi les psychotropes de la liste de Beers de 2015 du fait qu'ils n'existent pas aux USA aurait tendance à sous-estimer la prévalence des PPI dans notre population d'étude. Les différences observées entre la liste de Beers de 2015 et les molécules disponibles suivant les pays suggèrent l'utilisation de listes adaptées et actualisées en fonction des pays où sont étudiés les MPI.

Cette coupe transversale ne nous a pas permis de retrouver de relation causale, mais de souligner un excès ou une réduction du risque de recevoir un psychotrope ou un PPI chez les sujets présentant les caractéristiques liées aux psychotropes et PPI. Par ailleurs, le champ de notre étude, circonscrit aux EHPAD, ne se prête pas à la généralisation de ses résultats à l'ensemble des sujets âgés. Le caractère transversal de la coupe Pathos et du recueil des pathologies n'a pas permis de faire une étude exhaustive des critères de la liste de Beers 2015 et particulièrement l'étude de l'adéquation entre les états pathologiques recueillis à l'aide du guide

Pathos et les traitements prescrits. Seule une étude longitudinale portant sur des résidents en EHPAD et faisant l'objet de coupes Pathos permettrait de procéder à la recherche de relations causales et de vérifier la pertinence des traitements prescrits à ces sujets âgés. Le guide Pathos qui mesure actuellement la charge en soins des établissements pourrait favorablement évoluer vers l'identification et la prévention de situations à risques chez le sujet âgé comme le risque de chute ou de dépression par exemple, pathologies particulièrement délétères dans cette population vulnérable.

## **Conclusion**

Le médicament reste une opportunité chez le sujet âgé polypathologique, mais pourrait rapidement se transformer en risque iatrogène quelquefois létal, sans la vigilance du prescripteur. La polymédication du sujet âgé peut être réduite ou optimisée par la réévaluation régulière et le respect des règles de bon usage du médicament, afin de limiter les risques iatrogènes. La formation des professionnels de santé au risque iatrogène et l'usage de référentiels externes comme les listes de MPI, permettraient de limiter le mésusage des médicaments comme les PPI chez les sujets âgés.

## **Références**

1. Scott I, Jayathissa S. Quality of drug prescribing in older patients: is there a problem and can we improve it? *Intern Med J* 2010;40(1):7-18.
2. Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: I. Psychotropic drugs. *J Am Geriatr Soc* 1999;47(1):30-9.
3. Alagiakrishnan K, Wiens CA. An approach to drug induced delirium in the elderly. *Postgrad Med J* 2004;80(945):388-93.
4. Lindsey PL. Psychotropic medication use among older adults: what all nurses need to know. *J Gerontol Nurs* 2009;35(9):28-38.
5. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med* 1991;151(9):1825-32.

6. AmericanGeriatricsSociety. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2015;63(11):2227-46.
7. Belmin J, Auffray JC, Berbezier C, Boirin P, Mercier S, de Reviere B, et al. Level of dependency: a simple marker associated with mortality during the 2003 heatwave among French dependent elderly people living in the community or in institutions. *Age Ageing* 2007;36(3):298-303.
8. Vetel JM, Leroux R, Ducoudray JM. Le système PATHOS. *La revue de gériatrie* 1999(13):431-452.
9. Skrbo A, Begovic B, Skrbo S. Classification of drugs using the ATC system (Anatomic, Therapeutic, Chemical Classification) and the latest changes. *Med Arh* 2004;58(1 Suppl 2):138-41.
10. Delay J, Deniker P. Méthodes chimiothérapeutiques en psychiatrie. Les nouveaux médicaments psychotropes. Paris, 1961.
11. Dwyer LL, Han B, Woodwell DA, Rechtsteiner EA. Polypharmacy in nursing home residents in the United States: results of the 2004 National Nursing Home Survey. *Am J Geriatr Pharmacother* 2010;8(1):63-72.
12. Bonnet-Zamponi D, Legrain S. Prescription médicamenteuse et iatrogénie chez le sujet âgé: EMC AKOS, 2013.
13. Grymonpre RE, Mitenko PA, Sitar DS, Aoki FY, Montgomery PR. Drug-associated hospital admissions in older medical patients. *J Am Geriatr Soc* 1988;36(12):1092-8.
14. Gurwitz JH, Field TS, Avorn J, McCormick D, Jain S, Eckler M, et al. Incidence and preventability of adverse drug events in nursing homes. *Am J Med* 2000;109(2):87-94.
15. Voyer P, Martin LS. Improving geriatric mental health nursing care: making a case for going beyond psychotropic medications. *Int J Ment Health Nurs* 2003;12(1):11-21.
16. Smith M, Buckwalter KC, Kang H, Ellingrod V, Schultz SK. Dementia-specific assisted living: clinical factors and psychotropic medication use. *J Am Psychiatr Nurses Assoc* 2008;14(1):39-49.
17. Ballentine NH. Polypharmacy in the elderly: maximizing benefit, minimizing harm. *Crit Care Nurs Q* 2008;31(1):40-5.

18. Alldred DP, Raynor DK, Hughes C, Barber N, Chen TF, Spoor P. Interventions to optimise prescribing for older people in care homes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD009095.
19. Ayalon L, Gum AM, Feliciano L, Areal PA. Effectiveness of nonpharmacological interventions for the management of neuropsychiatric symptoms in patients with dementia: a systematic review. *Arch Intern Med* 2006;166(20):2182-8.
20. Echt MA, Samelson EJ, Hannan MT, Dufour AB, Berry SD. Psychotropic drug initiation or increased dosage and the acute risk of falls: a prospective cohort study of nursing home residents. *BMC Geriatr* 2013;13:19.
21. Moore AR, O'Keeffe ST. Drug-induced cognitive impairment in the elderly. *Drugs Aging* 1999;15(1):15-28.
22. Janet Kushner K, Marcia C, R Sandra W. Diagnosis and management of urinary incontinence in residential care. *BCMJ* 2013;Vol. 55(No. 2):96-100.
23. Herrmann N, Lanctot KL. Do atypical antipsychotics cause stroke? *CNS Drugs* 2005;19(2):91-103.
24. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Jama* 2005;294(15):1934-43.
25. Wu CS, Tsai YT, Tsai HJ. Antipsychotic drugs and the risk of ventricular arrhythmia and/or sudden cardiac death: a nation-wide case-crossover study. *J Am Heart Assoc* 2015;4(2).
26. Berdot S, Bertrand M, Dartigues JF, Fourrier A, Tavernier B, Ritchie K, et al. Inappropriate medication use and risk of falls--a prospective study in a large community-dwelling elderly cohort. *BMC Geriatr* 2009;9:30.
27. Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO, Patel B, Marin J, Khan KM, et al. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch Intern Med* 2009;169(21):1952-60.
28. Takkouche B, Montes-Martinez A, Gill SS, Etminan M. Psychotropic medications and the risk of fracture: a meta-analysis. *Drug Saf* 2007;30(2):171-84.
29. Sultana J, Spina E, Trifiro G. Antidepressant use in the elderly: the role of pharmacodynamics and pharmacokinetics in drug safety. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015:1-10.

30. Spigset O, Hedenmalm K. Hyponatraemia and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) induced by psychotropic drugs. *Drug Saf* 1995;12(3):209-25.
31. Gurvich T, Cunningham JA. Appropriate use of psychotropic drugs in nursing homes. *Am Fam Physician* 2000;61(5):1437-46.
32. Billig N, Cohen-Mansfield J, Lipson S. Pharmacological treatment of agitation in a nursing home. *J Am Geriatr Soc* 1991;39(10):1002-5.
33. Monane M, Glynn RJ, Avorn J. The impact of sedative-hypnotic use on sleep symptoms in elderly nursing home residents. *Clin Pharmacol Ther* 1996;59(1):83-92.
34. Richter T, Mann E, Meyer G, Haastert B, Kopke S. Prevalence of psychotropic medication use among German and Austrian nursing home residents: a comparison of 3 cohorts. *J Am Med Dir Assoc* 2012;13(2):187 e7-187 e13.
35. HAS. AMELIORER LA PRESCRIPTION DES PSYCHOTROPES CHEZ LE SUJET AGE Propositions d'actions concertées Version longue, 2007.
36. Schoenberger JA. Drug-induced orthostatic hypotension. *Drug Saf* 1991;6(6):402-7.
37. Lechevallier N, Fourrier A, Berr C. [Benzodiazepine use in the elderly: the EVA Study]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2003;51(3):317-26.
38. MedlinePlus. Drugs, Herbs and Supplements, 2015.

Table 1 : Principales comorbidités identifiées à l'aide du guide Pathos dans 19 EHPAD du département de la Marne en France (2343 résidents)

Pathologies**	n	%
Psychiatrie		*
Etats dépressifs	1075	45,9
Syndrome démentiel	1021	43,6
Troubles chroniques du comportement	923	39,4
Etats anxieux	605	25,8
Neurologie		
Accidents vasculaires cérébraux	277	11,8
Cardiologie		
Hypertension artérielle	1261	53,8

Troubles du rythme	554	23,6
Insuffisance Cardiaque	440	18,8
Coronaropathie	397	16,9
Dermatologie		
Escarres	353	15,1
Endocrinologie		
Diabète	365	15,6
Dysthyroïdie	294	12,5
Troubles de l'hydratation	243	10,4
Gastro-entérologie		
Syndromes abdominaux	1061	45,3
Syndromes digestifs hauts	656	28,0
Dénutrition	469	20,0
Nephro-urologie		
Incontinence	322	13,7
Rhumatologie		
Autres pathologies osseuses	507	21,6
Pathologie vertébro-discale	262	11,2
Autres pathologies		
Etat grabataire	1055	45,0
Pathologies oculaires évolutives	239	10,2

\*\* : Principales comorbidités retenues quand l'effectif \* était >10% des 2343 résidents.

Tableau 2: Description des 3153 psychotropes utilisés par les résidents de 65 ans et plus et des PPI\* de la liste de Beers mise à jour en 2015.

Psychotropes	EHPAD	Beers 2015
	n= 3153	n= 1325
Antipsychotiques		
Aripiprazole	1	100%
Chlorpromazine	7	100%
Clozapine	4	100%
Haloperidol	81	100%

Loxapine	24	100%
Olanzapine	12	100%
Pimozide	1	100%
Risperidone	137	100%
Autres antipsychotiques <sup>a</sup>	256	0%
Anxiolytiques		
Alprazolam	127	100%
Clorazepate Potassique	10	100%
Diazepam	16	100%
Hydroxyzine	173	100%
Lorazepam	134	100%
Meprobamate	81	100%
Oxazepam	121	100%
Autres anxiolytiques <sup>b</sup>	162	0%
Hypnotiques et Sédatifs		
Clorazepate Dipotassique + Acepromazine	20	100%
Estazolam	1	100%
Temazepam	1	100%
Zolpidem	174	100%
Autres hypnotiques et sédatifs <sup>c</sup>	373	0%
Antidépresseurs		
Amitriptyline	37	100%
Clomipramine	15	100%
Paroxetine	148	100%
Autres antidépresseurs <sup>d</sup>	960	0%
Autres psychotropes	78	0%

<sup>a</sup>Autres antipsychotiques: Amisulpride :15; Aripiprazole :1; Cyamemazine :50; Flupentixol: 2; Levomepromazine: 4; Lithium: 5; Pipamperone :11; Pipotiazine; 1; Sulpiride: 7; Tiapride :157; Zuclopenthixol: 3.

<sup>b</sup>Autres anxiolytiques: Bromazepam:63; Buspirone: 20; Clobazam: 11; Clotiazepam: 8; Etifoxine: 6; Meprobamate en association: 15; Nordazepam: 2; Prazepam: 37.

<sup>c</sup>Autres hypnotiques/sédatifs: Flunitrazepam: 1; Loprazolam: 6; Lormetazepam: 23; Nitrazepam: 2; Zopiclone: 341.

<sup>d</sup>Autres antidépresseurs: Citalopram: 210; Duloxetine: 9; Escitalopram: 77; Fluoxetine: 39; Fluvoxamine: 2; Maprotiline: 3; Mianserine: 221; Milnacipran: 5; Mirtazapine: 97; Moclobemide: 24; Sertraline: 35; Tianeptine: 157; Venlafaxine: 81; .

<sup>e</sup> Autres psychotropes: Psycholeptiques : 0; Valpromide : 35; Carbamazepine : 23; Vitamin C: 7; Psycho-stimulants: Adrafinil: 4; Piracetam: 9.

PPI\* = Psychotropes potentiellement inappropriés.

Table 3: Analyse multivariée des facteurs liés à l'utilisation d'au moins un psychotrope (n = 1709) et à l'utilisation d'au moins un psychotrope potentiellement inapproprié (n=1033).

	Au moins un psychotrope (n=1709)				Au moins un PIP* (n=1033)			
	ORa	95%IC		p	ORa	95%IC		p
Utilisation de 4 médicaments et plus	4,85	3,60	6,53	<0,001	3,41	4,90	2,37	<0,001
Hypotension artérielle					0,39	0,84	0,18	0,017
Troubles chroniques du comportement	3,21	2,46	4,18	<0,001	1,56	1,89	1,29	<0,001
Etats dépressifs	8,79	6,64	11,64	<0,001	2,90	3,60	2,34	<0,001
Etats anxieux	3,43	2,45	4,80	<0,001	1,68	2,32	1,22	0,002
Psychose, délires, hallucinations	2,05	1,28	3,30	0,003	1,00	1,21	0,82	0,969
Syndrome démentiel	1,14	0,89	1,45	0,30	2,43	2,96	1,99	<0,00
Infections urinaires basses					1,77	2,92	1,08	0,025
Dénutrition	0,70	0,51	0,97	0,03				
Troubles de l'hydratation	0,49	0,32	0,75	0,001	0,53	0,76	0,37	0,001
Pathologie de la hanche					1,48	2,04	1,07	0,017
Pathologie de l'épaule					2,06	3,43	1,23	0,006
Absence d'altération fonctionnelle aux ADL	0,48	0,32	0,74	0,009				

PIP= Psychotrope potentiellement inapproprié de la liste de Beers 2015; ORa=Odds ratio ajusté; IC: Intervalle de confiance; ADL: activities of daily living, activités de base de la vie quotidienne.

### **III. DISCUSSION**

## **DISCUSSION**

### **1. Etude réalisée en établissement hospitalier**

#### **a) Etude 1 : Chez les sujets âgés hospitalisés de la cohorte SAFES**

Ce travail avait pour objectif principal l'étude de la prévalence des MPI, avec une analyse plus détaillée des psychotropes, dans une population de sujets de 75 ans et plus.

##### **(1) Médicaments potentiellement inappropriés (MPI) :**

La prévalence de la consommation des MPI appartenant à la liste de Beers mise à jour en 2003 (69) dans notre cohorte de sujets âgés est de 44.0%. Plusieurs auteurs font état d'une prévalence moins importante en utilisant les critères de Beers de 1997, tant chez des patients vivant en résidence pour personnes âgées aux USA (21.3%) (73) ou à domicile (12.5%), (132).] qu'à partir de consultations externes hospitalières ou de médecin de famille aux USA (7.8%).(134) La prévalence des médicaments potentiellement inappropriés est plus importante quand on fait appel à de critères combinés qui utilisent la liste de Beers 2003 chez des sujets âgés d'Europe de l'Est (41.0%), (130) ou une adaptation de cette liste de Beers 2003 pour une étude française (40.0%).(131) La liste de Beers 2003 inclut de nouvelles MPI, ce qui entraîne une augmentation de la prévalence des MPI, comme nous avons pu le constater dans notre étude.

##### **(2) Psychotropes :**

Sur les 1176 patients inclus, 50,1% ont utilisé au moins un psychotrope.

Ce pourcentage est supérieur à celui de l'étude PAQUID dont 39.0% des patients âgés consommaient des psychotropes,(158) mais inférieur aux 65.0% de seniors faisant usage de psychotropes dans une population étudiée par Taktak et al.(159). Les patients de l'étude PAQUID étaient âgés de 65 ans et plus, ceux de Taktak et al. avaient 80 ans et plus.

Morgan et al. rapportent un lien entre l'âge et le taux d'exposition aux hypnotiques : 13.0% chez des patients âgés de 65 à 74 ans et 20.0% chez les 75 ans et plus. Bien que dans notre étude le lien entre l'âge et la consommation de psychotropes ne soit pas significatif, cette relation est retrouvée dans de nombreux travaux.(160).(161) (162). Cette absence de signification dans notre cohorte tient sans doute au fait que l'âge de notre population est relativement homogène et ne concerne que des sujets de 75 ans et plus. Cependant, un tel niveau de consommation (50.1% des patients de notre cohorte utilisent au moins un psychotrope) à un âge avancé (48.6% des sujets ont 85 ans et plus) est préoccupant en raison du risque accru de chutes, fractures et de troubles confusionnels. Si les déterminants des chutes sont bien multifactoriels, (162), (163) on estime aujourd'hui que les psychotropes sont responsables chez les sujets âgés d'environ 30.0% des chutes en institution et de 20.0% des chutes à domicile.(145). Dans une étude randomisée réalisée en 1999, Campbell et al. ont mis en évidence l'effet favorable de l'arrêt progressif des psychotropes.(164). Le risque de chute était alors réduit de 66.0%. Par ailleurs, les psychotropes peuvent être à l'origine de troubles confusionnels chez la personne âgée.(138).

Nous trouvons une relation significative entre l'usage de psychotropes et le fait de vivre en institution, indépendamment de l'état pathologique sous-jacent, ce qui doit faire s'interroger sur la qualité de la prise en charge dans ce type de structure. Ce lien, retrouvé par plusieurs chercheurs, montre une prévalence de la prescription des psychotropes en institution qui varie de 50.0% aux USA (165). à 77.1% en Suède (166). Selon Snowden les déterminants de la prescription des psychotropes en résidence pour personnes âgées pourraient être multifactoriels et incluraient entre autres, la prévalence et de gravité des troubles psychiatriques des résidents, le degré d'invalidité des patients et les habitudes de prescription des médecins.(167).

Devant la prévalence élevée de la prescription des psychotropes en résidence pour personnes âgées et les problèmes potentiels qui lui sont associés, une loi a été adoptée aux États-Unis sous le titre de «Omnibus Budget Reconciliation Act of 1987» (ou OBRA-87). Cette loi impose aux médecins des règles strictes concernant le recours aux psychotropes dans les centres d'hébergement. (168), (169). La Haute Autorité de Santé française (agence publique française indépendante et scientifique évaluant des technologies de soins et des procédures pour le remboursement et

l'évaluation) (170) a émis des recommandations pour prévenir la iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé en général et sur l'usage des psychotropes en particulier. Elle préconise une réévaluation régulière programmée des traitements chroniques en fonction de l'état clinique du patient.(171).

Dans notre recherche, nous relevons un lien statistiquement significatif entre l'usage des psychotropes et l'existence de syndromes démentiels ou dépressifs. Il apparaît logique de retrouver ces résultats, conformes à ceux observés par plusieurs chercheurs.(172), (173), (174). Ils montrent un usage des psychotropes plus important sur des entités pathologiques pour lesquelles les stratégies thérapeutiques sont basées sur l'utilisation des psychotropes. (131), (173), (174). Par contre, on peut s'interroger sur la nature des psychotropes dans ces populations. C'est notamment le cas pour les benzodiazépines à demi vie longue qui ont montré un caractère délétère (175), (38) par rapport aux neuroleptiques classiques chez les sujets porteurs d'un syndrome démentiel ou dépressif et qui pourraient se révéler comme PPI chez les sujets âgés.

### **(3) Psychotropes potentiellement inappropriés (PPI):**

Cependant, pour ce qui est de la prévalence des PPI, peu d'études sont disponibles. C'est ce qui justifie l'objectif de ce travail.

Il existe des différences entre les PPI de la liste de Beers disponibles aux Etats-Unis et ceux disponibles en Europe, voire même entre pays européens (130).

Plusieurs PPI de cette liste ne sont pas commercialisés en France : (tripelennamine, dicyclomine, trimethobenzamide, guanadrel, metaxalone, cyclobenzaprine, orphenadrine).

Par contre, d'autres PPI non inscrits sur la liste de Beers 2003 sont commercialisés en France, ce qui pourrait tendre à sous-estimer la prévalence des PPI utilisés dans notre étude. Par exemple, sur 8 psychotropes commercialisées en France mais ne figurant pas dans la liste de Beers 2003 (clorazepate potassique, prazepam, bromazepam, clobazam, loflazepate etifoxine, nordazepam, flunitrazepam, nitrazepam), 2 molécules seulement sont disponibles sur le marché américain (clorazepate potassique, prazepam).(176) Il s'agit de benzodiazépines à longue

durée d'action (demi-vie supérieur ou égale à 20h) dont l'usage est déconseillé chez le sujet âgé (175).

b) PPI et Polymédication :

Notre étude révèle que l'usage d'au moins un PPI de la liste de Beers est significativement influencé par l'utilisation de plus de cinq médicaments, ce qui tend à appuyer la recommandation de la Haute Autorité de Santé française d'une révision périodique des ordonnances des sujets âgés polymédiqués.(171).

**(4) Interactions médicamenteuses**

Les interactions médicamenteuses exhaustives de 78 patients de notre cohorte qui utilisaient plus de 2 psychotropes mettent en évidence un nombre important d'effets médicamenteux indésirables potentiels (n=688). A titre d'exemple, on peut citer l'association risperidone - levodopa et inhibiteur de la décarboxylase dont les effets antagonistes potentiels sur le système dopaminergique requerraient une surveillance clinique, ou plusieurs prescriptions simultanées d'Inhibiteur de l'enzyme de conversion et de spironolactone qui nécessiteraient une vérification de la kaliémie. Certains travaux soulignent la relation existant entre la prescription de MPI et des effets médicamenteux indésirables (177). Une recherche d'interactions médicamenteuses étendue à l'ensemble de notre cohorte et leurs relations avec l'usage de MPI fera l'objet d'études ultérieures.

## **2. Etudes réalisées en EHPAD**

### **a) Etude 2 chez les sujets âgés de 60 ans et plus institutionnalisés en EHPAD**

Il s'agit d'une étude descriptive chez les sujets âgés de 60 ans et plus des 19 EHPAD de la Marne

Dans notre étude, 5 états pathologiques dominaient : l'hypertension artérielle, l'état dépressif, le syndrome abdominal, l'état grabataire et le syndrome démentiel. Le groupe thérapeutique le plus prescrit dans les 19 EHPAD de notre étude était le groupe des médicaments du système nerveux central retrouvés dans les prescriptions de plus de 88 % des résidents de notre échantillon.

Ce travail peut être rapproché de l'enquête nationale EHPA portant sur une population de 657 000 personnes vivant en établissements médico sociaux et de santé au 31 décembre 2007 en France. (15, 154) Les résidents en EHPAD représentaient 76% de cette population.

Les résultats observés quant à la répartition des EHPAD publics et privés dans notre échantillon, au sex-ratio des résidents, à leur âge moyen, à leur niveau d'autonomie, aux principaux états pathologiques pris en charge étaient proches de ceux de l'étude EHPA. Ils différaient toutefois sur le syndrome dépressif (46% dans notre étude vs 36% dans EHPA). Les résidents des EHPAD marnais semblaient avoir plus de comorbidités (8 vs 6) et par la polymédication (8 vs 6). Cette polymédication plus marquée liée à la polypathologie retrouvée dans notre étude pourrait être un élément explicatif de la différence de coût de traitement quotidien entre notre travail (6,25€) et celui retrouvé par l'Assurance maladie en 2008 (4,12€).(178) En effet, Kamboj S et al, dans leur étude chez 116 sujets âgés institutionnalisés, ont souligné que la polymédication était associée à un coût de traitement élevé. (179). Ce coût médicamenteux moyen journalier de 6,25€ dans notre étude pourrait aussi être lié à l'instauration de nouveaux traitements médicamenteux onéreux chez les résidents de notre étude comme le fondaparinux, l'acide pamidronique ou l'octreotide. Dans une étude réalisée par l'ARS d'Alsace en 2010 chez 469 résidents, le coût moyen d'un traitement journalier était estimé à 4,40 €, avec un coût maximum de 38,88 €, contre un coût quotidien de 6,25 € et un coût maximum quotidien de 61,76 € relevés dans notre échantillon (180).

Dans notre étude, le lien statistiquement significatif observé entre la polypathologie et la polymédication souligne l'attention particulière qui doit être apportée à la prescription médicamenteuse dans cette population particulièrement fragile et vulnérable. Des auteurs ont souligné le risque iatrogénique lié à la polymédication de patients institutionnalisés. (181) Cette iatrogénie médicamenteuse peut être la conséquence d'effets médicamenteux indésirables pouvant conduire à une hospitalisation, voire au décès. Elle peut aussi provenir de la prescription de molécules au rapport bénéfice risque défavorable dans cette population, ou de l'absence de prescription thérapeutique justifiée. Ces prescriptions peuvent être considérées comme sub-optimales ou potentiellement inappropriées.

Cette étude donne des informations concordantes avec les enquêtes nationales EHPA, sur les caractéristiques sociodémographiques de leur population, sur les pathologies présentées par leurs résidents et le coût journalier de leur traitement. La consommation médicamenteuse en EHPAD retrouve des médicaments dont la prescription réclame la surveillance du médecin traitant et du médecin coordonnateur. L'usage de logiciels d'aide à la prescription médicale et de listes de médicaments potentiellement inappropriés en EHPAD, permettrait d'optimiser les prescriptions au regard des recommandations thérapeutiques des sociétés savantes et de la Haute Autorité de Santé (HAS).

## **b) Etude 3 chez les sujets âgés de 65 ans et plus institutionnalisés en EHPAD**

La population de notre étude (2 343 résidents issus de 19 EHPAD publics et privés de la Marne) et l'exhaustivité de son traitement médical en cours constituent un des points fort de notre travail.

Il avait pour objectif de quantifier l'usage des psychotropes et PPI à partir de la liste de Beers 2015 chez les sujets en EHPAD et d'identifier les facteurs liés à cet usage.

### **(1) Psychotropes :**

La prévalence de la consommation de psychotropes était significativement liée à la polymédication et à la présence d'états pathologiques géro-psi-chiatriques et psycho-comportementaux.

Selon certaines études, la polymédication est fréquente en EHPAD (182) et reste le principal facteur de risque d'iatrogénie médicamenteuse (183). Grymonpre en 1988 a souligné la relation linéaire qui existe entre le nombre de médicaments prescrits, le nombre de maladies et celui des événements indésirables médicamenteux (23). En EHPAD, des auteurs ont retrouvé les symptômes neuropsychiatriques parmi les manifestations cliniques les plus fréquentes des effets médicamenteux indésirables (184), et les psychotropes parmi les médicaments les plus souvent responsables d'effets médicamenteux indésirables (184).

Les troubles psycho-comportementaux des sujets âgés sont souvent traités par des psychotropes, particulièrement en EHPAD (86) (87).

Dans notre étude, les liens statistiques retrouvés entre l'exposition aux psychotropes, la polymédication et les troubles neuropsychiatriques du sujet âgé soulignent le risque iatrogène potentiel de cette classe thérapeutique chez le sujet âgé fragile. Cette iatrogénie potentielle rend nécessaire la révision régulière des ordonnances, mais aussi le recours aux thérapeutiques non médicamenteuses. Selon certains auteurs, une analyse pertinente et une réévaluation régulière des indications thérapeutiques des médicaments prescrits permettent de réduire significativement la polymédication et de maximiser la sécurité des prescriptions médicamenteuses chez les sujets âgés (185). (186). Par ailleurs, la prise en charge non médicamenteuse

des troubles psycho-comportementaux des sujets âgés peut être une méthode alternative à la polymédication pour tenter de prévenir la iatrogénie médicamenteuse (187).

## **(2) Psychotropes potentiellement inappropriés (PPI):**

La prévalence de la consommation des PPI, comme celle des psychotropes, était significativement liée dans notre étude, à la polymédication et à la présence d'états pathologiques géro-psi-chiatriques et psycho-comportementaux.

Les psychotropes, et particulièrement les PPI, au rapport bénéfice-risque défavorable chez le sujet âgé, sont souvent responsables d'accidents iatrogènes sévères en EHPAD, comme les chutes, les fractures (109), les syndromes confusionnels (112) (38), les troubles fonctionnels ou les accidents vasculaires cérébraux (113) (114). (109) et des décès (120), (122); (123), (124) (125) rendant quelque fois nécessaire une prise en charge hospitalière. Plusieurs auteurs ont rapporté une augmentation du risque de chute chez le sujet âgé associée à la prise de benzodiazépines (107), d'hypnotiques et d'antidépresseurs (108) (109). Une méta-analyse de 2007 a retrouvé une majoration du risque fracturaire liée à l'utilisation des antidépresseurs, des antipsychotiques et des benzodiazépines (188). Les psychotropes sont parmi les médicaments les plus pourvoyeurs de syndromes confusionnels chez le sujet âgé (112). Les psychotropes peuvent aussi entraîner des troubles fonctionnels (incontinence urinaire, hypotension orthostatique) (87) (126) (116) et biologiques (hyponatrémie sévère liée aux ISRS) (127) (128) (129).

Notre étude souligne le mésusage potentiel des psychotropes chez les sujets âgés en EHPAD. Les troubles psycho-comportementaux des sujets âgés de notre population étaient simultanément liés à la prescription de psychotropes et de PPI. Si, en EHPAD, les psychotropes sont couramment prescrits pour les troubles psychiques du sujet âgé [6],(86),(87, 146), dans notre population, plus d'un utilisateur sur deux de psychotropes étaient traités par un PPI au rapport bénéfice-risque potentiellement défavorable. La promotion des traitements non pharmacologiques des troubles psycho-comportementaux du sujet âgé, la révision régulière des ordonnances et le choix de psychotropes au rapport bénéfice-risque plus favorable

dans cette population fragile permettraient de renforcer la sécurité des prescriptions médicamenteuses chez les sujets âgés (185) (186) (187).

c) PPI et épine irritative

Notre étude met par ailleurs en évidence un lien statistiquement significatif entre le recours aux PPI et certaines pathologies organiques comme les infections urinaires basses, les pathologies de la hanche ou de l'épaule. En EHPAD, les troubles psycho-comportementaux de la démence sont fréquents. Certains auteurs soulignent toutefois que ces troubles du comportement du sujet âgé atteint d'un syndrome démentiel (agitation (189), (190), (191), insomnie (192), opposition (191) peuvent aussi avoir une étiologie organique comme une pathologie douloureuse (189), une incontinence urinaire (146), une infection urinaire (146) Nos résultats soulignent la nécessité d'une prise en charge étiologique de ces troubles du comportement du sujet âgé secondaires à une pathologie organique, là où le traitement symptomatique par psychotropes s'avère inapproprié (125), (193) et se greève en général d'une iatropathogénie importante.

d) PPI et Liste de BEERS 2015 :

Pour ce qui est de la prévalence des PPI chez les résidents en EHPAD publiques et privées, à partir de la liste de Beers actualisée en 2015, peu d'études sont disponibles. C'est ce qui justifie l'objet de ce travail.

Les neuroleptiques sont la classe thérapeutique la plus représentée.

Dans les PPI de la liste de Beers de 2015, plusieurs molécules ne sont pas commercialisées en France.

Par contre, parmi les médicaments utilisés par nos 2343 résidents, figuraient des benzodiazépines à longue durée d'action (demi-vie supérieure ou égale à 20h) dont l'usage est déconseillé chez le sujet âgé (175). Ces médicaments, non commercialisés aux USA (176), comme le bromazepam, le nordazepam, le flunitrazepam, ou le nitrazepam mériteraient de figurer au rang des PPI de la liste de Beers de 2015. Leur absence parmi les psychotropes de la liste de Beers de 2015 du fait qu'ils n'existent pas aux USA aurait tendance à sous-estimer la prévalence des PPI dans notre population d'étude. Les différences observées entre la liste de Beers de 2015 et les molécules disponibles suivant les pays suggèrent l'utilisation de listes

adaptées et actualisées en fonction des pays où sont étudiés les médicaments potentiellement inappropriés.

#### **IV LIMITES DE NOS ETUDES**

#### **IV. LIMITES DE NOS ETUDES**

Dans notre échantillon de sujets âgés hospitalisés, la posologie des médicaments prescrits, la durée de traitement, l'automédication n'ont pas été relevées ainsi que les modifications thérapeutiques en cours d'hospitalisation. Leur recueil pourrait permettre d'analyser des durées de traitement inappropriées et/ou dosages inadaptés, des interactions médicamenteuses voire une hospitalisation pour iatrogénie médicamenteuse dont la fréquence reste élevée chez le sujet âgé. (15)

Chez nos résidents en EHPAD, notre type d'étude nous a pas permis d'avoir des informations sur l'évolution du degré d'autonomie, des pathologies et des prescriptions médicamenteuses, leurs durées et leurs modifications éventuelles en fonction des effets indésirables survenus, ou des contre-indications éventuelles. Cependant, il a permis une étude de prévalence des paramètres précédemment cités. Notre méthode d'estimation du coût quotidien du traitement journalier en EHPAD la surévalue probablement pour les EHPAD rattachés à un établissement public. Elle prend pour base de calcul le coût moyen du traitement délivré en officine et remboursé par l'Assurance maladie, alors que ce coût négocié par les établissements publics disposant d'une pharmacie à usage interne serait certainement inférieur au coût moyen calculé. (194)

Chez nos résidents en EHPAD, l'étude transversale ne nous a pas permis de retrouver de relation causale, mais de souligner un excès ou une réduction du risque de recevoir un psychotrope ou un PPI chez les sujets présentant les caractéristiques liées aux psychotropes et PPI. Par ailleurs, le champ de notre étude, circonscrit aux EHPAD, ne se prête pas à la généralisation de ses résultats à l'ensemble des sujets âgés. Le caractère transversal de la coupe Pathos et du recueil des pathologies n'a pas permis de faire une étude exhaustive des critères de la liste de Beers 2015 et particulièrement l'étude de l'adéquation entre les états pathologiques recueillis à l'aide du guide Pathos et les traitements prescrits. Seule une étude longitudinale portant sur des résidents en EHPAD et faisant l'objet de coupes Pathos permettrait de procéder à la recherche de relations causales et de vérifier la pertinence des traitements prescrits à ces sujets âgés. Le guide Pathos qui mesure actuellement la charge en soins des établissements pourrait favorablement évoluer vers l'identification et la prévention de situations à risques chez le sujet âgé comme le

risque de chute ou de dépression par exemple, pathologies particulièrement délétères dans cette population vulnérable.

## V PERSPECTIVES

## V. PERSPECTIVES

La polymédication est significativement associée dans nos études à la prescription de psychotropes et de psychotropes potentiellement inappropriés tant chez les sujets âgés hospitalisés que chez les résidents de 65 ans et plus en EHAPD et au risque iatrogène potentiel.

Plusieurs réflexions se sont dégagées sur des outils à mettre en œuvre pour prévenir cette iatrogénie potentielle

Une étude intéressante a été menée par Lang et al sur l'impact des équipes pluridisciplinaire gériatrique incluant gériatre et géronto psychiatre sur la polymédication chez 150 malades atteints d'une maladie grave en moyenne de 80,0 ± 8,1 ans souffrant de comorbidités mentales et hospitalisés pour une affection somatique aiguë. Les médicaments potentiellement inappropriés et les omissions thérapeutiques ont été étudiés avec la liste Start and Stopp traduite et validée en français. Entre l'admission et la sortie d'hôpital, l'intervention a réduit le nombre total de médicaments prescrits à la sortie de 1347 à 790 (P <.0001) et les taux d'incidence des médicaments potentiellement inappropriés ont diminué de 77% à 19% (P <.0001) et ceux des omissions de thérapeutiques validées de 65 % à 11% (P <.0001) dans l'échantillon de l'étude. Ces résultats pourraient être très prometteurs pour la prévention de la iatrogénie liée à la prescription de médicaments potentiellement inappropriés et à l'omission dans une population aussi polypathologique et polymédiquée que celle de nos 2 populations d'étude (195).

En 2012 Patterson et al. (196) ont aussi relevé un impact positif des interventions pluridisciplinaires sur la iatrogénie médicamenteuse potentielle. Dans une revue systématique de la littérature, ils ont analysé 10 études dont l'objectif était la diminution des prescriptions inappropriées chez des sujets âgés polypathologiques et polymédiqués hospitalisés et en ambulatoire. Le caractère inapproprié de la prescription était évalué à partir des critères de Beers 2003 ou du score MAI (Medication Appropriateness Index). L'efficacité des interventions était jugée sur la prévalence des prescriptions appropriées, la réduction des prescriptions inappropriées et les hospitalisations. Les interventions portaient sur une analyse systématique des médicaments garantissant que le patient recevait le bon médicament pour la bonne indication, à la bonne dose, selon la bonne fréquence, et

une gestion pluridisciplinaire des traitements associant médecin, pharmacien, personnel soignant et patient. Les résultats des interventions montraient une réduction du nombre de médicaments inappropriés, de la iatrogénie médicamenteuse et une amélioration de l'observance. L'effet sur les hospitalisations restait discutable.

Enfin, les symptômes psycho comportementaux de la démence comme l'agitation, la dépression, l'apathie, l'agressivité, les troubles du sommeil et la déambulation pourraient favorablement bénéficier d'une prise en charge non médicamenteuse ou non pharmacologique. C'est ce qui ressort d'une revue de la littérature menée par Martini de Oliveira et al en 2015 sur 20 études menées entre 2005 et 2015 (197). Le symptôme le plus sensible aux interventions non médicamenteuses était l'agitation. Les études incluses se révélaient toutefois hétérogènes sur de nombreux aspects comme les interventions utilisées ou les critères de mesure de l'efficacité. Elles fournissaient néanmoins des résultats positifs sur la réduction des symptômes psychocomportementaux de la démence, en particulier sur l'agitation. Habituellement, ce symptôme est traité par des médicaments psychotropes au risque iatrogène élevé dans une population âgée vulnérable. La promotion des interventions non médicamenteuses dans ce contexte pourrait offrir des alternatives thérapeutiques efficaces et à moindre risque iatrogène, tout en réduisant sensiblement la polymédication du sujet âgé.

## **VI CONCLUSION**

## **VI. CONCLUSION**

Le médicament reste une opportunité chez le sujet âgé polypathologique, mais pourrait rapidement se transformer en risque iatrogène quelquefois létal, sans la vigilance du prescripteur. La polymédication du sujet âgé peut être réduite ou optimisée par la réévaluation régulière et le respect des règles de bon usage du médicament, voire le travail en équipes médicales pluridisciplinaires afin de limiter les risques iatrogènes des médicaments prescrits aux sujets âgés.

La formation des professionnels de santé au risque iatrogène, l'usage de référentiels externes comme les listes de MPI, la prescription médicamenteuse en équipe pluridisciplinaire permettraient de limiter le mésusage des médicaments comme les PPI chez les sujets âgés.

## VII. BIBLIOGRAPHIE

1. ONU. WPA2015\_Report; 2015.
2. INSEE. Espérance de vie. 2016 [cited 2016 19-06-2016]; Available from: <http://www.insee.fr/fr/methodes/default.asp?page=definitions/esperance-vie.htm>
3. Word\_Health\_Organisation. France. 2015.
4. INSEE-2. Espérance de vie en bonne santé. 2016 [cited; Available from: [http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref\\_id=ip1372&page=sdb](http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref_id=ip1372&page=sdb)
5. Fortin M, Bravo G, Hudon C, Vanasse A, Lapointe L. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice. *Annals of family medicine*. 2005 May-Jun;3(3):223-8.
6. Salisbury C, Johnson L, Purdy S, Valderas JM, Montgomery AA. Epidemiology and impact of multimorbidity in primary care: a retrospective cohort study. *Br J Gen Pract*. Jan;61(582):e12-21.
7. CNAMTS. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses Propositions de l'Assurance Maladie pour 2016. 2015 [cited 2016 19-06-2016]; Available from: [http://www.apima.org/img\\_bronner/150702\\_Propositions\\_CNAM\\_depenses\\_2016.pdf](http://www.apima.org/img_bronner/150702_Propositions_CNAM_depenses_2016.pdf)
8. Linjakumpu T, Hartikainen S, Klaukka T, Veijola J, Kivela SL, Isoaho R. Use of medications and polypharmacy are increasing among the elderly. *Journal of clinical epidemiology*. 2002 Aug;55(8):809-17.
9. Routledge PA, O'Mahony MS, Woodhouse KW. Adverse drug reactions in elderly patients. *British journal of clinical pharmacology*. 2004 Feb;57(2):121-6.
10. CLERC P, LE BRETON, J., MOUSQUES, J., HEBBRECHT, G., & DE POUVOURVILLE, G. . Les enjeux du traitement médicamenteux des patients atteints de polyopathologies: Résultats de l'étude expérimentale Polychrome. *Questions d'économie de la santé*. 2010;156:1-6.
11. Aparasu RR, Mort JR, Brandt H. Polypharmacy trends in office visits by the elderly in the United States, 1990 and 2000. *Res Social Adm Pharm*. 2005 Sep;1(3):446-59.
12. Nishtala PS, Salahudeen MS. Temporal Trends in Polypharmacy and Hyperpolypharmacy in Older New Zealanders over a 9-Year Period: 2005-2013. *Gerontology*. 2014;61(3):195-202.
13. IRDES. La polymédication : définitions, mesures et enjeux. 2014 [cited 2016 19-06-2016]; Available from: <http://www.irdes.fr/recherche/questions-d-economie-de-la-sante/204-la-polymedication-definitions-mesures-et-enjeux.pdf>
14. VIDAL. Prévalence de la polymédication chez les personnes âgées en France : enquête de l'IRDES. 2015 [cited 2016 19-06-2016]; Available from: [https://www.vidal.fr/actualites/14959/prevalence\\_de\\_la\\_polymedication\\_chez\\_les\\_personnes\\_agees\\_en\\_france\\_enquete\\_de\\_l\\_irdes/](https://www.vidal.fr/actualites/14959/prevalence_de_la_polymedication_chez_les_personnes_agees_en_france_enquete_de_l_irdes/)
15. Legrain S. Consommation Médicamenteuse chez le Sujet Agé : Consommation, Prescription, Iatrogénie et Observance 2005.
16. Verger P. La POLITIQUE du MÉDICAMENT en ÉHPAD. 2013:10.
17. ASSEMBLÉE\_NATIONALE. La prescription, la consommation et la fiscalité des médicaments. 2008 [cited 2016 19-06-2016]; Available from: <http://www.assemblee-nationale.fr/13/pdf/rap-info/i0848.pdf>  
[http://www.assemblee-nationale.fr/13/rap-info/i0848.asp#P173\\_11963](http://www.assemblee-nationale.fr/13/rap-info/i0848.asp#P173_11963)

18. HAS. Note méthodologique Comment améliorer la qualité et la sécurité des prescriptions de médicaments chez la personne âgée ? 2014 [cited 2016 19-06-2016]; Available from: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-10/note\\_methodo\\_fpcs\\_prescription\\_web\\_2014-10-27\\_11-55-59\\_934.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-10/note_methodo_fpcs_prescription_web_2014-10-27_11-55-59_934.pdf)
19. Auvray LS, C. CONSOMMATIONS ET PRESCRIPTIONS PHARMACEUTIQUES CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES. *Gérontologie et société*. 2002;103(4):13-27.
20. Hilmer SN, Gnjdic D. The effects of polypharmacy in older adults. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2009 Jan;85(1):86-8.
21. WHO. WHO technical report. World Health Organisation. 1972;498.
22. Ferchichi S, Antoine V. [Appropriate drug prescribing in the elderly]. *La Revue de médecine interne / fondée* 2004 Aug;\*\*\*\*\* (8):582-90.
23. Grymonpre RE, Mitenko PA, Sitar DS, Aoki FY, Montgomery PR. Drug-associated hospital admissions in older medical patients. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1988 Dec;36(12):1092-8.
24. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *Jama*. 2003 Mar 5;289(9):1107-16.
25. Field TS, Gurwitz JH, Harrold LR, Rothschild J, DeBellis KR, Seger AC, et al. Risk factors for adverse drug events among older adults in the ambulatory setting. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2004 Aug;52(8):1349-54.
26. Cresswell KM, Fernando B, McKinstry B, Sheikh A. Adverse drug events in the elderly. *British medical bulletin*. 2007;83:259-74.
27. Onder G, Pedone C, Landi F, Cesari M, Della Vedova C, Bernabei R, et al. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). *Journal of the American Geriatrics Society*. 2002 Dec;50(12):1962-8.
28. Calderon-Larranaga A, Poblador-Plou B, Gonzalez-Rubio F, Gimeno-Feliu LA, Abad-Diez JM, Prados-Torres A. Multimorbidity, polypharmacy, referrals, and adverse drug events: are we doing things well? *Br J Gen Pract*. Dec;62(605):e821-6.
29. Montamat SC, Cusack B. Overcoming problems with polypharmacy and drug misuse in the elderly. *Clinics in geriatric medicine*. 1992 Feb;8(1):143-58.
30. Begaud B, Martin K, Fourrier A, Haramburu F. Does age increase the risk of adverse drug reactions? *British journal of clinical pharmacology*. 2002 Nov;54(5):550-2.
31. Doucet J, Capet C, Jegou A, Trivalle C, Noel D, Chassagne P, et al. [Drug use in the elderly. Undesirable drug effects in the elderly: epidemiology and prevention]. *Presse Med*. 1999 Oct 23;28(32):1789-93.
32. Beijer HJ, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci*. 2002 Apr;24(2):46-54.
33. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ (Clinical research ed)*. 2004 Jul 3;329(7456):15-9.
34. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *Jama*. 1998 Apr 15;279(15):1200-5.
35. Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Begaud B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *French Pharmacovigilance Centres. BMJ (Clinical research ed)*. 2000 Apr 15;320(7241):1036.
36. QUENEAU Patrice. La Iatrogénie médicamenteuse et sa prévention : rapport au Secrétaire d'Etat à la santé. La Documentation Française. 1998.

37. Berthoux E, Dufour C, Raharisondraibe E, Bonnefoy M. [Preventable drug events in acute geriatric unit]. *Geriatric et psychologie neuropsychiatrie du vieillissement*. 2013 Mar;11(1):15-20.
38. Moore AR, O'Keeffe ST. Drug-induced cognitive impairment in the elderly. *Drugs & aging*. 1999 Jul;15(1):15-28.
39. ANKRI J. Le risque iatrogène médicamenteux chez le sujet âgé. *Gérontologie et société*. 2002;4:93-106.
40. Péhourcq F, Molimard M. Pharmacocinétique chez le sujet âgé. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2004 novembre 2004; N° 5-c3 825.
41. Kanagaratnam L. Effets indésirables médicamenteux chez les sujets âgés atteints de maladie d'Alzheimer ou syndromes apparentés; 2017.
42. Mangerel K, Armand-Branger, S., & Rhalimi, M. Spécificités de la personne âgée et leurs conséquences sur la prise en charge médicamenteuse. *Journal de Pharmacie Clinique*. 2011;30(3):167-73.
43. Sotaniemi EA, Arranto AJ, Pelkonen O, Pasanen M. Age and cytochrome P450-linked drug metabolism in humans: an analysis of 226 subjects with equal histopathologic conditions. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 1997 Mar;61(3):331-9.
44. Legrain S, Lacaille, S. Prescription médicamenteuse du sujet âgé. *EMC-Médecine*. 2005;2(2):127-36.
45. Novella JL, Sanchez, S., Prudent, M. Observance et persistance du traitement: particularités dans la maladie d'Alzheimer. *Annales de gérontologie*. 2011;4(1):21-7.
46. Cooper JK, Love DW, Raffoul PR. Intentional prescription nonadherence (noncompliance) by the elderly. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1982 May;30(5):329-33.
47. Col N, Fanale JE, Kronholm P. The role of medication noncompliance and adverse drug reactions in hospitalizations of the elderly. *Archives of internal medicine*. 1990 Apr;150(4):841-5.
48. Lazarovici C. Iatrogénie médicamenteuse du sujet âgé. *La Revue du praticien Médecine générale*. 2009(830):748-9.
49. Malhotra S, Karan RS, Pandhi P, Jain S. Drug related medical emergencies in the elderly: role of adverse drug reactions and non-compliance. *Postgraduate medical journal*. 2001 Nov;77(913):703-7.
50. BARBEAU G, GUIMOND, J., et MALLER, C, editor. *Observance du régime médicamenteux: Maloine; 1991.*
51. BAUER CeT, S. *Observance thérapeutique chez les personnes âgées: synthèse documentaire. Colloque CRESIF. Paris; 2001.*
52. Marek KD, Antle L. *Medication Management of the Community-Dwelling Older Adult*. 2008 Apr.
53. Green JL, Hawley JN, Rask KJ. Is the number of prescribing physicians an independent risk factor for adverse drug events in an elderly outpatient population? *The American journal of geriatric pharmacotherapy*. 2007 Mar;5(1):31-9.
54. Information CIH. *Adverse Drug Reaction–Related Hospitalizations Among Seniors, 2006 to 2011*. 2013 [cited 2016 15/09/2016]; Available from: [https://secure.cihi.ca/free\\_products/Hospitalizations%20for%20ADR-ENweb.pdf](https://secure.cihi.ca/free_products/Hospitalizations%20for%20ADR-ENweb.pdf)
55. Berdeu D, Herve C, Fourcade J. [Clinical trials in the elderly: ethical and methodologic considerations]. *La Revue de médecine interne / fondée 2000* Jul;21(7):614-22.
56. Herrera AP, Snipes SA, King DW, Torres-Vigil I, Goldberg DS, Weinberg AD. Disparate inclusion of older adults in clinical trials: priorities and opportunities for policy and practice change. *American journal of public health*. Apr 01;100 Suppl 1:S105-12.

57. Van Spall HG, Toren A, Kiss A, Fowler RA. Eligibility criteria of randomized controlled trials published in high-impact general medical journals: a systematic sampling review. *Jama*. 2007 Mar 21;297(11):1233-40.
58. Cour-des-Comptes. La prise en charge des personnes âgées dans le système de soins : des progrès trop lents. 2012 [cited; Available from: [https://www.ccomptes.fr/content/download/1851/18566/version/1/file/Systemes\\_soins\\_personnes\\_agees.pdf](https://www.ccomptes.fr/content/download/1851/18566/version/1/file/Systemes_soins_personnes_agees.pdf)
59. Queneau P, Chabot, J. M., Rajaona, H., Boissier, C., Grandmottet, P., LAROCHE, C. Iatrogénie observée en milieu hospitalier : A propos de 109 cas colligés à partir d'une enquête transversale de l'APNET. *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*. 1992;176(4):511-29.
60. Chan M, Nicklason F, Vial JH. Adverse drug events as a cause of hospital admission in the elderly. *Internal medicine journal*. 2001 May-Jun;31(4):199-205.
61. DOUCET J, JEGO, A., NOEL, D.,. Preventable and non-preventable risk factors for adverse drug events related to hospital admissions in the elderly. *Clinical drug investigation*. 2002;22(6):385-92.
62. Fauchais AL, Ploquin I, Ly K, Rhaiem K, Bezanahary H, Tarnaud T, et al. [Adverse drug related events in a postemergency unit: prospective cohort study with 6 months follow up]. *La Revue de medecine interne / fondee* 2006 May;27(5):375-81.
63. Michel P, Quenon, J. L., Djihoud, A., Tricaud-Vialle, S. Les événements indésirables graves liés aux soins observés dans les établissements de santé: premiers résultats d'une étude nationale. *Etudes et Résultats* 2005. 2011;398:1-15.
64. Handler SM, Wright RM, Ruby CM, Hanlon JT. Epidemiology of medication-related adverse events in nursing homes. *The American journal of geriatric pharmacotherapy*. 2006 Sep;4(3):264-72.
65. Hakkarainen KM, Hedna K, Petzold M, Hagg S. Percentage of patients with preventable adverse drug reactions and preventability of adverse drug reactions--a meta-analysis. *PloS one*. 2012;7(3):e33236.
66. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Archives of internal medicine*. 1991 Sep;151(9):1825-32.
67. Stuck AE, Beers MH, Steiner A, Aronow HU, Rubenstein LZ, Beck JC. Inappropriate medication use in community-residing older persons. *Archives of internal medicine*. 1994 Oct 10;154(19):2195-200.
68. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Archives of internal medicine*. 1997 Jul 28;157(14):1531-6.
69. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Archives of internal medicine*. 2003 Dec 8-22;163(22):2716-24.
70. AmericanGeriatricsSociety. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2012 Apr;60(4):616-31.
71. AmericanGeriatricsSociety. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2015 Nov;63(11):2227-46.
72. McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, Gayton DC. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *Cmaj*. 1997 Feb 1;156(3):385-91.
73. Zhan C, Sangl J, Bierman AS, Miller MR, Friedman B, Wickizer SW, et al. Potentially inappropriate medication use in the community-dwelling elderly: findings from the 1996 Medical Expenditure Panel Survey. *Jama*. 2001 Dec 12;286(22):2823-9.

74. Naugler CT, Brymer C, Stolee P, Arcese ZA. Development and validation of an improving prescribing in the elderly tool. *The Canadian journal of clinical pharmacology = Journal canadien de pharmacologie clinique*. 2000 Summer;7(2):103-7.
75. Lang PO, Hasso Y, Belmin J, Payot I, Baeyens JP, Vogt-Ferrier N, et al. [STOPP-START: adaptation of a French language screening tool for detecting inappropriate prescriptions in older people]. *Canadian journal of public health = Revue canadienne de sante publique*. 2009 Nov-Dec;100(6):426-31.
76. Gallagher P, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. *Age and ageing*. 2008 Nov;37(6):673-9.
77. Barry PJ, Gallagher P, Ryan C, O'Mahony D. START (screening tool to alert doctors to the right treatment)--an evidence-based screening tool to detect prescribing omissions in elderly patients. *Age and ageing*. 2007 Nov;36(6):632-8.
78. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*. 2008 Feb;46(2):72-83.
79. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age and ageing*. Mar;44(2):213-8.
80. Lang PO, Dramé, M., Guignard, B., Mahmoudi, R., Payot, I., Latour, J. Les critères STOPP/START. v2: adaptation en langue française. *NPG Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie*. 2015;15(90):323-36.
81. Laroche ML, Charmes JP, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *European journal of clinical pharmacology*. 2007 Aug;63(8):725-31.
82. Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, Weinberger M, Uttech KM, Lewis IK, et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *Journal of clinical epidemiology*. 1992 Oct;45(10):1045-51.
83. Kaufmann CP, Tremp R, Hersberger KE, Lampert ML. Inappropriate prescribing: a systematic overview of published assessment tools. *European journal of clinical pharmacology*. 2014 Jan;70(1):1-11.
84. NATIONS\_UNIES. Convention sur les substances psychotropes. 1971 [cited 2016 29/09/2016]; Available from: [https://treaties.un.org/Pages/ViewDetails.aspx?src=TREATY&mtdsg\\_no=VI-16&chapter=6&lang=fr&clang=\\_fr](https://treaties.un.org/Pages/ViewDetails.aspx?src=TREATY&mtdsg_no=VI-16&chapter=6&lang=fr&clang=_fr)
85. Skrbo A, Begovic B, Skrbo S. Classification of drugs using the ATC system (Anatomic, Therapeutic, Chemical Classification) and the latest changes. *Medicinski arhiv*. 2004;58(1 Suppl 2):138-41.
86. Voyer P, Martin LS. Improving geriatric mental health nursing care: making a case for going beyond psychotropic medications. *International journal of mental health nursing*. 2003 Mar;12(1):11-21.
87. Smith M, Buckwalter KC, Kang H, Ellingrod V, Schultz SK. Dementia-specific assisted living: clinical factors and psychotropic medication use. *Journal of the American Psychiatric Nurses Association*. 2008 Mar;14(1):39-49.
88. Schafers A, Martini N, Moyes S, Hayman K, Zolezzi M, McLean C, et al. Medication use in community-dwelling older people: pharmacoepidemiology of psychotropic utilisation. *J Prim Health Care*. 2014 Dec;6(4):269-78.

89. Noia AS, Secoli SR, Duarte YA, Lebrao ML, Lieber NS. [Factors associated to the use of psychotropic drugs by community-dwelling elderly in Sao Paulo city]. *Revista da Escola de Enfermagem da U S P*. 2012 Oct;46 Spec No:38-43.
90. Tamblyn RM, McLeod PJ, Abrahamowicz M, Monette J, Gayton DC, Berkson L, et al. Questionable prescribing for elderly patients in Quebec. *Cmaj*. 1994 Jun 1;150(11):1801-9.
91. Aparasu RR, Mort JR. Prevalence, correlates, and associated outcomes of potentially inappropriate psychotropic use in the community-dwelling elderly. *The American journal of geriatric pharmacotherapy*. 2004 Jun;2(2):102-11.
92. Kamble P, Chen H, Sherer J, Aparasu RR. Antipsychotic drug use among elderly nursing home residents in the United States. *The American journal of geriatric pharmacotherapy*. 2008 Oct;6(4):187-97.
93. Nishtala PS, McLachlan AJ, Bell JS, Chen TF. Determinants of antipsychotic medication use among older people living in aged care homes in Australia. *International journal of geriatric psychiatry*. 2010 May;25(5):449-57.
94. INSERM. Médicaments psychotropes Consommations et pharmacodépendances. 2012 [cited 2016 29/09/2016]; Available from: <http://www.inserm.fr/mediatheque/infr-grand-public/fichiers/thematiques/sante-publique/expertises-collectives/synthese-medicaments-psychotropes>
95. Mann E, Kopke S, Haastert B, Pitkala K, Meyer G. Psychotropic medication use among nursing home residents in Austria: a cross-sectional study. *BMC geriatrics*. 2009;9:18.
96. Begaud. Rapport sur le bon usage des médicaments psychotropes. 2006 [cited 2007 July 12]; Available from: <http://www.assemblee-nationale.fr/12/pdf/rap-off/i3187.pdf>
97. HAS. Prescription des Psychotropes chez le Sujet Agé (Psycho SA) - Programme Pilote 2006-2013. 2006\_2013 [cited 2016 29/09/2016]; Available from: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_677086/fr/prescription-des-psychotropes-chez-le-sujet-age-psycho-sa-programme-pilote-2006-2013](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_677086/fr/prescription-des-psychotropes-chez-le-sujet-age-psycho-sa-programme-pilote-2006-2013)
98. HAS. PRÉVENIR LA IATROGÉNIE ET AMÉLIORER LA PRESCRIPTION MÉDICAMENTEUSE CHEZ LE SUJET ÂGÉ. 2012 [cited; Available from: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-08/2.1\\_has\\_intro\\_pleniere\\_pmsa\\_2012\\_vf.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-08/2.1_has_intro_pleniere_pmsa_2012_vf.pdf)
99. ANSM. Etat des lieux en 2013 de la consommation des benzodiazépines en France. 2013 [cited 2016 29/09/2016]; Available from: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-en-2013-de-la-consommation-des-benzodiazepines-en-France-Point-d-Information>
100. CNAMTS. Charges et produits 2018. 2018 [cited; Available from: [https://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/cnamts\\_rapport\\_charges\\_produits\\_2018.pdf](https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/cnamts_rapport_charges_produits_2018.pdf)
101. ANSM. Rapport: Agence Nationale de sécurité du médicament; 2017.
102. Tifratene K, Manera V, Fabre R, Gros A, Thummler S, Pradier C, et al. Antipsychotic prescribing for Alzheimer's disease and related disorders in specialized settings from 2010 to 2014 in France: a repeated cross-sectional study. *Alzheimer's research & therapy*. Apr 26;9(1):34.
103. Moore N, IMBS, J. L. Effets indésirables des médicaments chez la personne âgée: une analyse de la Banque Nationale de cas en pharmacovigilance. *La Revue du praticien Médecine générale*; 1996. p. 396-9.
104. DREES. Enquêtes Nationales sur les Événements Indésirables graves associés aux Soins 2011 [cited; Available from: <http://drees.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/serieetud109.pdf>

- [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-10/note\\_methodo\\_fpcs\\_prescription\\_web\\_2014-10-27\\_11-55-59\\_934.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-10/note_methodo_fpcs_prescription_web_2014-10-27_11-55-59_934.pdf)
105. Queneau P, & Grandmottet, P. Rapport de la Mission sur la iatrogénie médicamenteuse et sa prévention; 1998 1998.
  106. Kanagaratnam L, Mahmoudi R, Novella JL, Jolly D, Drame M, Trenque T. Adverse drug reactions in elderly subjects hospitalized in a specialized dementia management unit. *Drugs & aging*. 2015 Oct;31(10):769-76.
  107. Berdot S, Bertrand M, Dartigues JF, Fourrier A, Tavernier B, Ritchie K, et al. Inappropriate medication use and risk of falls--a prospective study in a large community-dwelling elderly cohort. *BMC geriatrics*. 2009;9:30.
  108. Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO, Patel B, Marin J, Khan KM, et al. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Archives of internal medicine*. 2009 Nov 23;169(21):1952-60.
  109. Echt MA, Samelson EJ, Hannan MT, Dufour AB, Berry SD. Psychotropic drug initiation or increased dosage and the acute risk of falls: a prospective cohort study of nursing home residents. *BMC geriatrics*. 2013;13:19.
  110. Bloch F, Thibaud M, Dugue B, Breque C, Rigaud AS, Kemoun G. Psychotropic drugs and falls in the elderly people: updated literature review and meta-analysis. *Journal of aging and health*. 2011 Mar;23(2):329-46.
  111. Hill KD, Wee R. Psychotropic drug-induced falls in older people: a review of interventions aimed at reducing the problem. *Drugs & aging*. 2012 Jan 1;29(1):15-30.
  112. Alagiakrishnan K, Wiens CA. An approach to drug induced delirium in the elderly. *Postgraduate medical journal*. 2004 Jul;80(945):388-93.
  113. Layton D, Harris S, Wilton LV, Shakir SA. Comparison of incidence rates of cerebrovascular accidents and transient ischaemic attacks in observational cohort studies of patients prescribed risperidone, quetiapine or olanzapine in general practice in England including patients with dementia. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*. 2005 Sep;19(5):473-82.
  114. Sacchetti E, Turrina C, Valsecchi P. Cerebrovascular accidents in elderly people treated with antipsychotic drugs: a systematic review. *Drug safety*. 2010 Apr 1;33(4):273-88.
  115. Szulik J. [Antipsychotics in geriatric institutions]. *Vertex (Buenos Aires, Argentina)*. 2007 Nov-Dec;18(76):454-60.
  116. Herrmann N, Lanctot KL. Do atypical antipsychotics cause stroke? *CNS drugs*. 2005;19(2):91-103.
  117. Douglas IJ, Smeeth L. Exposure to antipsychotics and risk of stroke: self controlled case series study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2008;337:a1227.
  118. Ballard C, Hanney ML, Theodoulou M, Douglas S, McShane R, Kossakowski K, et al. The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2009 Feb;8(2):151-7.
  119. Schneider LS, Dagerman K, Insel PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006 Mar;14(3):191-210.
  120. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Jama*. 2005 Oct 19;294(15):1934-43.
  121. Gurwitz JH, Field TS, Judge J, Rochon P, Harrold LR, Cadoret C, et al. The incidence of adverse drug events in two large academic long-term care facilities. *The American journal of medicine*. 2005 Mar;118(3):251-8.

122. Maust DT, Kim HM, Seyfried LS, Chiang C, Kavanagh J, Schneider LS, et al. Antipsychotics, other psychotropics, and the risk of death in patients with dementia: number needed to harm. *JAMA psychiatry*. 2015 May 1;72(5):438-45.
123. Gerhard T, Huybrechts K, Olfson M, Schneeweiss S, Bobo WV, Doraiswamy PM, et al. Comparative mortality risks of antipsychotic medications in community-dwelling older adults. *Br J Psychiatry*. 2014 Jul;205(1):44-51.
124. Wu CS, Tsai YT, Tsai HJ. Antipsychotic drugs and the risk of ventricular arrhythmia and/or sudden cardiac death: a nation-wide case-crossover study. *Journal of the American Heart Association*. 2015 Feb;4(2).
125. Richter T, Mann E, Meyer G, Haastert B, Kopke S. Prevalence of psychotropic medication use among German and Austrian nursing home residents: a comparison of 3 cohorts. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2012 Feb;13(2):187 e7- e13.
126. Janet Kushner K, Marcia C, R Sandra W. Diagnosis and management of urinary incontinence in residential care. *BCMJ*. 2013;Vol. 55(No. 2):96-100.
127. Sultana J, Spina E, Trifiro G. Antidepressant use in the elderly: the role of pharmacodynamics and pharmacokinetics in drug safety. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2015 Mar 3:1-10.
128. Spigset O, Hedenmalm K. Hyponatraemia and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) induced by psychotropic drugs. *Drug safety*. 1995 Mar;12(3):209-25.
129. Hanotier P. Hyponatremia in the elderly: its role in frailty. *Revue medicale de Bruxelles*. 2015 Nov-Dec;36(6):475-84.
130. Fialova D, Topinkova E, Gambassi G, Finne-Soveri H, Jonsson PV, Carpenter I, et al. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *Jama*. 2005 Mar 16;293(11):1348-58.
131. Lechevallier-Michel N, Berr C, Fourrier-Reglat A. Incidence and characteristics of benzodiazepine use in an elderly cohort: the EVA study. *Therapie*. 2005 Nov-Dec;60(6):561-6.
132. Pitkala KH, Strandberg TE, Tilvis RS. Inappropriate drug prescribing in home-dwelling, elderly patients: a population-based survey. *Archives of internal medicine*. 2002 Aug 12-26;162(15):1707-12.
133. Howard M, Dolovich L, Kaczorowski J, Sellors C, Sellors J. Prescribing of potentially inappropriate medications to elderly people. *Fam Pract*. 2004 Jun;21(3):244-7.
134. Goulding MR. Inappropriate medication prescribing for elderly ambulatory care patients. *Archives of internal medicine*. 2004 Feb 9;164(3):305-12.
135. Gonthier R, Cathebras P. [Drug use in the elderly. Multiple diseases in the aged and therapeutic management: avoidable pitfalls]. *Presse Med*. 1999 Oct 23;28(32):1780-8.
136. Dunbar GC, Perera MH, Jenner FA. Patterns of benzodiazepine use in Great Britain as measured by a general population survey. *Br J Psychiatry*. 1989 Dec;155:836-41.
137. Turrina C, Zimmermann-Tansella C, Micciolo R, Siciliani O. A community survey of psychotropic drug consumption in South Verona: prevalence and associated variables. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*. 1993 Feb;28(1):40-4.
138. Lawlor DA, Patel R, Ebrahim S. Association between falls in elderly women and chronic diseases and drug use: cross sectional study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2003 Sep 27;327(7417):712-7.
139. DREES. L'offre en établissements d'hébergement pour personnes âgées en 2011. 2014;n°877.
140. DREES. Les résidents des établissements d'hébergement pour personnes âgées en 2007. 2009;699.

141. Bushardt RL, Massey EB, Simpson TW, Ariail JC, Simpson KN. Polypharmacy: misleading, but manageable. *Clinical interventions in aging*. 2008;3(2):383-9.
142. Stewart RB, Cooper JW. Polypharmacy in the aged. *Practical solutions. Drugs & aging*. 1994 Jun;4(6):449-61.
143. Vetel JM, Leroux R, Ducoudray JM. Le système PATHOS. *La revue de gériatrie*. 1999 Jun(13):431-52.
144. Scott I, Jayathissa S. Quality of drug prescribing in older patients: is there a problem and can we improve it? *Internal medicine journal*. 2010 Jan;40(1):7-18.
145. Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: I. Psychotropic drugs. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1999 Jan;47(1):30-9.
146. Lindsey PL. Psychotropic medication use among older adults: what all nurses need to know. *Journal of gerontological nursing*. 2009 Sep;35(9):28-38.
147. DRAME M. ANALYSE DE LA FRAGILITÉ DU SUJET ÂGÉ AU TRAVERS DE LA MORTALITÉ DANS LA COHORTE SAFES (SUJET ÂGÉ FRAGILE – ÉVALUATION ET SUIVI); 2009.
148. Laroche ML, Bouthier F, Merle L, Charmes JP. [Potentially inappropriate medications in the elderly: a list adapted to French medical practice]. *La Revue de medecine interne / fondee* 2009 Jul;30(7):592-601.
149. Delay J, Deniker P. Méthodes chimiothérapeutiques en psychiatrie. Les nouveaux médicaments psychotropes. Paris; 1961.
150. AFSSAPS. Thesaurus national des interactions médicamenteuses. 2007 [cited; Available from: <http://afssaps.sante.fr/htm/10/iam/triam.htm#>] [2007July 12]
151. Sante.Gouv.fr A. AGGIR Circulaire n°DGAS/DHOS/DSS/CNSA/2006/447 du 17 octobre 2006. 2006. 2012 [cited; Available from: <http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2006/06-11/a0110039.htm>]
152. Vetel JM, Leroux R, Ducoudray JM. AGGIR. Practical use. Geriatric Autonomy Group Resources Needs. *Soins Gerontol*. 1998 Jun(13):23-7.
153. [legifrance.gouv.fr](http://legifrance.gouv.fr). Décret n° 2008-821 du 21 août 2008 relatif au guide de remplissage de la grille nationale AGGIR. 2008.
154. DREES. Les personnes âgées en institution. 2011;22.
155. DELOMENIE P. CONCLUSIONS DU GROUPE DE TRAVAIL SUR LA PRISE EN CHARGE DES MEDICAMENTS DANS LES MAISONS DE RETRAITE MEDICALISEES. 2005 [cited; Available from: <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/054000331.pdf>]
156. [assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/medic-am/medic-am-2008-2013.php](http://assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/medic-am/medic-am-2008-2013.php). statistiques-et-publications. 2008-2013.
157. CIP. Codage CIP.
158. Fourrier A, Letenneur L, Dartigues JF, Moore N, Begaud B. Benzodiazepine use in an elderly community-dwelling population. Characteristics of users and factors associated with subsequent use. *European journal of clinical pharmacology*. 2001 Aug;57(5):419-25.
159. Taktak MJ, Ben Zineb S. [cited; Available from: <http://psydoc-fr.broca.inserm.fr/bibliothq/revues/jtp/abuspsyc.htm>]
160. Morgan K, Dallosso H, Ebrahim S, Arie T, Fentem PH. Prevalence, frequency, and duration of hypnotic drug use among the elderly living at home. *British medical journal (Clinical research ed)*. 1988 Feb 27;296(6622):601-2.

161. Percudani M, Barbui C, Fortino I, Tansella M, Petrovich L. [Antidepressant and antipsychotic drug prescribing in Lombardy]. *Epidemiologia e psichiatria sociale*. 2006 Jan-Mar;15(1):59-70.
162. Lecadet J, Vidal P. Médicaments psychotropes : consommation et pratiques de prescription en France métropolitaine. *Revue Médicale de l'Assurance Maladie*. 2003.
163. Cumming RG. Intervention strategies and risk-factor modification for falls prevention. A review of recent intervention studies. *Clinics in geriatric medicine*. 2002 May;18(2):175-89.
164. Campbell AJ, Robertson MC, Gardner MM, Norton RN, Buchner DM. Psychotropic medication withdrawal and a home-based exercise program to prevent falls: a randomized, controlled trial. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1999 Jul;47(7):850-3.
165. Borson S, Doane K. The impact of OBRA-87 on psychotropic drug prescribing in skilled nursing facilities. *Psychiatric services (Washington, DC)*. 1997 Oct;48(10):1289-96.
166. Schmidt I, Claesson CB, Westerholm B, Nilsson LG, Svarstad BL. The impact of regular multidisciplinary team interventions on psychotropic prescribing in Swedish nursing homes. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1998 Jan;46(1):77-82.
167. Snowden J. Mental health in nursing homes. Perspectives on the use of medication. *Drugs & aging*. 1993 Mar-Apr;3(2):122-30.
168. Lantz MS, Giambanco V, Buchalter EN. A ten-year review of the effect of OBRA-87 on psychotropic prescribing practices in an academic nursing home. *Psychiatric services (Washington, DC)*. 1996 Sep;47(9):951-5.
169. Shorr RI, Fought RL, Ray WA. Changes in antipsychotic drug use in nursing homes during implementation of the OBRA-87 regulations. *Jama*. 1994 Feb 02;271(5):358-62.
170. Degos L. [The French National Authority for Health]. *Bull Acad Natl Med*. 2006 Oct;190(7):1327-37; discussion 37-8.
171. HAS. Programmes et outils PMSA et Psycho-SA pour améliorer la prescription chez le patient très âgé. 2008 octobre 2008.
172. Patten SB, Beck C. Major depression and mental health care utilization in Canada: 1994 to 2000. *Canadian journal of psychiatry*. 2004 May;49(5):303-9.
173. Bebbington P, Brugha T, Meltzer H, Jenkins R, Ceresa C, Farrell M, et al. Neurotic disorders and the receipt of psychiatric treatment. *International review of psychiatry (Abingdon, England)*. 2003 Feb-May;15(1-2):108-14.
174. Mann AH, Jenkins R, Belsey E. The twelve-month outcome of patients with neurotic illness in general practice. *Psychological medicine*. 1981 Aug;11(3):535-50.
175. Lechevallier N, Fourrier A, Berr C. [Benzodiazepine use in the elderly: the EVA Study]. *Revue d'épidémiologie et de santé publique*. 2003 Jun;51(3):317-26.
176. MedlinePlus. Drugs, Herbs and Supplements. 2015 [cited; Available from: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginformation.html>
177. Lindley CM, Tully MP, Paramsothy V, Tallis RC. Inappropriate medication is a major cause of adverse drug reactions in elderly patients. *Age and ageing*. 1992 Jul;21(4):294-300.
178. Lancry PJ. Mission préparatoire à l'expérimentation de la réintégration du budget médicaments dans le forfait soins des établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes Rapport Ministère de la santé et des sports 2009 08-2009 [cited 2016 30/09/2016]; Available from: <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/094000395.pdf>
179. Kamboj S, Kumar P, Cai X, Stallworth W. Cost of medications for elderly in a nursing home. *J La State Med Soc*. 1999 Sep;151(9):470-2.
180. Alsace. Modalités de prise en charge médicamenteuse des patients dans des EHPAD disposant ou non d'une pharmacie à usage intérieur. [cited; Available from: <https://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&cad=rja&uact=8&ve>

- d=0ahUKEwji5-mzvVbVAhVFDsAKHV3ZDL8QFgg7MAI&url=http%3A%2F%2Fslideplayer.fr%2Fslide%2F1832951%2F&usq=AFQjCNE8GBIGsid2zySHKT0bVwKy56fcdQ
181. Ruggiero C, Lattanzio F, Dell'Aquila G, Gasperini B, Cherubini A. Inappropriate drug prescriptions among older nursing home residents: the Italian perspective. *Drugs & aging*. 2009 Dec;26 Suppl 1:15-30.
  182. Dwyer LL, Han B, Woodwell DA, Rechtsteiner EA. Polypharmacy in nursing home residents in the United States: results of the 2004 National Nursing Home Survey. *The American journal of geriatric pharmacotherapy*. 2010 Feb;8(1):63-72.
  183. Bonnet-Zamponi D, Legrain S. Prescription médicamenteuse et iatrogénie chez le sujet âgé: EMC AKOS; 2013.
  184. Gurwitz JH, Field TS, Avorn J, McCormick D, Jain S, Eckler M, et al. Incidence and preventability of adverse drug events in nursing homes. *The American journal of medicine*. 2000 Aug 1;109(2):87-94.
  185. Ballentine NH. Polypharmacy in the elderly: maximizing benefit, minimizing harm. *Critical care nursing quarterly*. 2008 Jan-Mar;31(1):40-5.
  186. Alldred DP, Raynor DK, Hughes C, Barber N, Chen TF, Spoor P. Interventions to optimise prescribing for older people in care homes. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;2:CD009095.
  187. Ayalon L, Gum AM, Feliciano L, Arean PA. Effectiveness of nonpharmacological interventions for the management of neuropsychiatric symptoms in patients with dementia: a systematic review. *Archives of internal medicine*. 2006 Nov 13;166(20):2182-8.
  188. Takkouche B, Montes-Martinez A, Gill SS, Etmnan M. Psychotropic medications and the risk of fracture: a meta-analysis. *Drug safety*. 2007;30(2):171-84.
  189. Gurvich T, Cunningham JA. Appropriate use of psychotropic drugs in nursing homes. *American family physician*. 2000 Mar 1;61(5):1437-46.
  190. George J, Bleasdale S, Singleton SJ. Causes and prognosis of delirium in elderly patients admitted to a district general hospital. *Age and ageing*. 1997 Nov;26(6):423-7.
  191. Billig N, Cohen-Mansfield J, Lipson S. Pharmacological treatment of agitation in a nursing home. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1991 Oct;39(10):1002-5.
  192. Monane M, Glynn RJ, Avorn J. The impact of sedative-hypnotic use on sleep symptoms in elderly nursing home residents. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 1996 Jan;59(1):83-92.
  193. HAS. AMELIORER LA PRESCRIPTION DES PSYCHOTROPES CHEZ LE SUJET AGE Propositions d'actions concertées Version longue. 2007 [cited; Available from: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport\\_psychotropes\\_version\\_longue\\_190208.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport_psychotropes_version_longue_190208.pdf)]
  194. Cubaynes N. Le circuit du médicament à l'hôpital. La Documentation Française. 2011.
  195. Lang PO, Vogt-Ferrier N, Hasso Y, Le Saint L, Drame M, Zekry D, et al. Interdisciplinary geriatric and psychiatric care reduces potentially inappropriate prescribing in the hospital: interventional study in 150 acutely ill elderly patients with mental and somatic comorbid conditions. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2011 May;13(4):406 e1-7.
  196. Patterson SM, Hughes C, Kerse N, Cardwell CR, Bradley MC. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012 May 16(5):CD008165.

197. de Oliveira AM, Radanovic M, de Mello PC, Buchain PC, Vizzotto AD, Celestino DL, et al. Nonpharmacological Interventions to Reduce Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A Systematic Review. *BioMed research international*. 2015;2015:218980.

---

## **IATROGÉNIE ASSOCIÉE A LA PRESCRIPTION DE PSYCHOTROPES CHEZ LES SUJETS AGÉS**

---

Les sujets âgés sont souvent atteints de nombreuses comorbidités. Leur prise en charge thérapeutique selon les recommandations en vigueur peut être à l'origine d'une polymédication. La prescription de psychotropes est fréquemment retrouvée dans les traitements des sujets âgés. Cette classe thérapeutique est à haut risque iatrogène potentiel dans cette population vulnérable. Les effets indésirables médicamenteux les plus notables sont les chutes, les fractures et les troubles confusionnels. L'identification des psychotropes potentiellement inappropriés (PPI) chez les sujets âgés à l'aide de la liste de Beers a fait l'objet de peu de travaux.

Les objectifs de cette thèse étaient d'identifier les prescriptions de psychotropes potentiellement inappropriés (PPI), à l'aide des listes de Beers actualisées, dans les traitements de sujets hospitalisés ou vivant en Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD). Les facteurs liés à ces prescriptions ont aussi été recherchés.

La polymédication, ainsi que les troubles neuropsychiatriques du sujet âgé doivent rendre le prescripteur de psychotropes particulièrement vigilant dans cette population particulièrement vulnérable.

L'usage des listes de médicaments potentiellement inappropriés (MPI) pourrait permettre d'identifier les psychotropes au rapport bénéfice risque défavorable chez les sujets âgés. Et orienter le choix du prescripteur vers des traitements plus favorables au patient.

---

Mots-clés en français : Liste de Beers, psychotrope potentiellement inapproprié, polymédication, sujet âgé

---

## **IATROGENIA ASSOCIATED WITH PRESCRIPTION OF PSYCHOTROPICS IN AGED SUBJECTS**

---

Elderly people often have many comorbidities. Therapeutic management according to the recommendations in force may be at the origin of a polymedication. The prescription of psychotropic drugs is frequently found in the treatment of elderly patients. This therapeutic class is at high potential iatrogenic risk in this vulnerable population. The most notable adverse drug reactions are falls, fractures and confusion. The identification of potentially inappropriate psychotropic medications (PIP) in elderly subjects using the Beers list has received little attention.

The objective of this thesis was to identify the prescriptions of potentially inappropriate psychotropic drugs (PIP) using the updated Beers lists in the treatment of subjects hospitalized or living in the nursing home. Factors related to these treatments were also investigated.

Polymedication, as well as neuropsychiatric disorders in the elderly, should make the prescriber of psychotropic drugs particularly vigilant in this particularly vulnerable population.

The use of lists of potentially inappropriate medications (PIM) could identify psychotropic drugs with an unfavorable risk-benefit ratio in elderly subjects. And direct the choice of the prescriber towards treatments more favorable to the patient.

---

Mots-clés en anglais : Beers list, potentially inappropriate psychotropic, polymedication, elderly

---

**Discipline : MEDECINE..**

**Spécialité : SANTE PUBLIQUE.**

---

Université de Reims Champagne-Ardenne

EA 3797

Santé Publique, vieillissement, Qualité de Vie et

Réadaptation des Sujets Fragiles

51, rue Cognacq Jay

51095 Reims Cedex

