



Co-prescriptions médicamenteuses inappropriées chez les sujets âgés : étude à partir des données de l'Assurance Maladie française

Athénaïs Lair

► To cite this version:

Athénaïs Lair. Co-prescriptions médicamenteuses inappropriées chez les sujets âgés : étude à partir des données de l'Assurance Maladie française. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01781783

HAL Id: dumas-01781783

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01781783>

Submitted on 30 Apr 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2018

N° 3011

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 22 mars 2018 à Bordeaux

Par **Athénaïs LAIR**

Née le 2 Novembre 1987 à Arcachon

**Co-prescriptions médicamenteuses inappropriées
chez les sujets âgés : étude à partir des données de
l'Assurance Maladie française**

Directeur de thèse

Monsieur le Docteur Driss BERDAÏ

Jury

Madame le Professeur Geneviève Chêne

Président

Madame le Professeur Nathalie Salles

Rapporteur

Monsieur le Professeur Antoine Pariente

Juge

Monsieur le Professeur Jean-Philippe Joseph

Juge

Madame le Docteur Pernelle Noize

Juge

REMERCIEMENTS

Madame le Professeur Geneviève Chêne,

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de présider le jury de cette thèse. Je vous remercie de m'avoir permis d'accéder à la formation des internes de Santé Publique Bordelais et de m'avoir fait bénéficier d'enseignements de très grande qualité. J'espère que ce travail sera à la hauteur de vos espérances. Soyez assurée de toute ma gratitude et de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Driss Berdaï,

Un immense merci pour ton accompagnement tout au long de ce projet. Merci d'avoir cru en mes capacités, d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse, de m'avoir toujours poussée plus loin. Merci de ta patience et de t'être toujours rendu disponible lorsque j'en avais besoin. Tes conseils ont été précieux et nos échanges toujours très riches. C'est un honneur pour moi d'avoir réalisé ce travail sous ta direction. Sois assuré de toute ma reconnaissance.

Madame le Professeur Nathalie Salles,

Je vous remercie d'avoir accepté d'être le rapporteur de cette thèse, de votre disponibilité pour juger ce travail et de l'intérêt que vous avez spontanément porté à ce projet. C'est pour moi un grand plaisir que vous apportiez votre expertise de gériatre à un sujet qui me tenait à cœur.

Monsieur le Professeur Antoine Pariente,

Merci de m'avoir acceptée au sein de ton équipe et de m'avoir formée au cours de mes différents stages. C'est grâce à toi que ce projet a été possible car tu as été le premier à écouter mon envie d'étudier le bon usage des médicaments. Tu m'as donné l'opportunité d'exercer mes compétences nouvellement acquises. Merci de m'avoir fait confiance et d'avoir valorisé mon double cursus.

Monsieur le Professeur Jean-Philippe Joseph,

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger cette thèse. Je serai honorée de votre regard et de vos critiques sur ce travail quant à la prise en charge des personnes âgées en milieu ambulatoire et de la pratique de la médecine générale.

Madame le Docteur Pernelle Noize,

Merci pour tes précieux conseils qui m'ont aidée à faire naître ce projet. Nos échanges très constructifs m'ont donné de l'ambition et de la passion pour ce travail. Je suis ravie que tu me fasses l'honneur de le juger.

Aux experts,

Merci au Docteur Marie Floccia, au Docteur Joanne Jenn, au Docteur Ghada Miremont-Salamé, au Docteur Noëlle Bernard, au Docteur Jean-Eric Bezin pour votre aide précieuse. Votre contribution a été essentielle à la pertinence des résultats de ce travail.

A Julien Bezin et Yohann Mansiaux,

Je vous remercie pour vos conseils et votre patience. Julien, tu as été un précieux moteur pour mon travail. Merci pour ta présence, ta disponibilité, nos échanges. Merci d'avoir cru en moi et d'avoir répondu à mes nombreuses questions.

A Karen Leffondre et Rodolphe Thiébaut,

Merci pour la qualité pédagogique du master 2 d'Epidémiologie que j'ai réalisé.

Je remercie également toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce projet ainsi que celles qui ont contribué à ma formation au cours de l'internat et m'ont permis de me développer, notamment tous les chefs de service qui m'ont accueillie et m'ont encadrée.

A mes amis,

Merci d'avoir été là pour vos conseils, vos idées, votre soutien, ainsi que pour le temps que vous m'avez consacré.

Que ce soit à la « team » d'Arcachon, aux co-masters et à tous ceux qui m'ont suivie de près ou de loin pendant toutes ces années, vous avez tous été source de bonheur ! Ce fut un réel plaisir de partager ces années avec vous et encore merci pour votre soutien !

En cette fin de cursus, un merci tout particulier à Agathe, Laetitia, Mélanie, Sophie, Benoît, Mustapha, Augustin, Mélanie, Lamis, Emma, Sarah, Sam et au 18.

Je ne pourrais oublier la « team » santé publique qui m'a accompagnée ces dernières années. Un grand merci à Florence, Cyril, les deux Romain, Eléonore, Hadrien, Sophie, Adrienne, Amandine, Olivier avec qui j'ai partagé quelques moments mémorables.

A ma famille,

Tout simplement un grand merci de toujours croire en moi et d'être présents.

A ma mère, un grand merci pour m'avoir soutenue pendant ces nombreuses années remplies d'émotions ! Merci de m'avoir toujours fait passer en premier, d'avoir su me rassurer, de m'avoir poussée à utiliser toutes mes ressources !

A mon père, qui fut le moteur de mon engagement en médecine. Tu as été un exemple de passion envers ton métier !

A mon frère, merci d'avoir été là pour m'écouter quand il le fallait, de m'avoir soutenue dans des moments difficiles et de m'avoir prodigué tes précieux conseils.

A Laurianne, merci d'avoir toujours été là pour moi ! Merci pour ton empathie, ton soutien inconditionnel, ton optimisme et cela depuis le début.

Merci Hubert, d'avoir accepté mes choix, de m'avoir toujours soutenue, d'avoir toujours été attentionné et présent malgré mon indisponibilité. Merci d'adoucir ma vie et de m'avoir donné du courage !

A Domi et Philippe, merci pour votre gentillesse.

A mes grands-parents qui j'espère sont ou auraient été fiers de mon parcours.

TABLES DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	7
INDEX DES TABLEAUX.....	8
INDEX DES FIGURES	9
1. Introduction	10
1.1. Contexte et justification	10
1.2. Intérêt d'étudier les interactions médicamenteuses chez les sujets âgés	11
1.3. Références opposables et outils d'aide à la prescription	12
1.4. Indicateur d'intérêt : la co-prescription médicamenteuse inappropriée	13
2. Source de données utilisée : présentation de l'EGB	14
3. Partie 1 : Définition des indicateurs de co-prescriptions inappropriées à analyser.....	15
3.1. Objectif	15
3.2. Méthode : Critères d'évaluation	15
3.2.1. Recensement des IM inappropriées.....	15
3.2.2. Stratégie de pré-sélection des indicateurs	15
3.2.3. Consensus d'experts cliniciens et pharmacologues en un tour	16
3.2.4. Sélection de deux indicateurs par champ.....	16
3.2.5. Performance et validité des indicateurs choisis	17
3.2.6. Préparation des indicateurs.....	17
3.2.7. Agenda pour la sélection des indicateurs.....	17
3.3. Résultats : Indicateurs de co-prescriptions inappropriées sélectionnés	17
3.3.1. Revue de la littérature.....	17
3.3.2. Pré-sélection de dix indicateurs.....	17
3.3.3. Réponse des experts cliniciens et pharmacologues	18
3.3.4. Indicateurs retenus après consensus d'experts	18
4. Partie 2 : Etude de la prévalence des indicateurs de co-prescriptions inappropriées sélectionnés de 2007 à 2015.....	20
4.1. Objectifs	20
4.2. Méthode	20
4.2.1. Schéma et période d'étude.....	20
4.2.2. Population de l'étude	20
4.2.3. Critère d'évaluation.....	20
4.2.4. Données extraites.....	21
4.2.5. Analyse statistique.....	21
4.2.5.1. Statistiques descriptives	22
4.2.5.1.1. Description de la population d'étude en 2007 et en 2015.....	22
4.2.5.1.2. Description de la prévalence des indicateurs de co-prescriptions inappropriées.....	22
4.2.5.1.2.1. Sur l'ensemble de la période d'étude (2007 à 2015).....	22
4.2.5.1.2.2. Par année calendaire.....	22
4.2.5.2. Statistiques analytiques.....	23
4.2.5.2.1. Description de la prévalence mensuelle des indicateurs de co-prescriptions inappropriées.....	23
4.2.5.2.2. Evaluation de la tendance des séries chronologiques.....	23
4.2.5.2.3. Evaluation de l'impact de recommandations sur la prévalence de sujets exposés aux indicateurs de co-prescriptions inappropriées	23
4.3. Résultats.....	25
4.3.1. Statistiques descriptives	25

4.3.1.1.	Population d'étude 2007-2015.....	25
4.3.1.1.1.	Diagramme de flux.....	25
4.3.1.1.2.	Description de la population d'étude en 2007 et 2015.....	25
4.3.1.2.	Description de la prévalence des indicateurs de co-prescriptions inappropriés	27
4.3.1.2.1.	Sur l'ensemble de la période d'étude (2007 à 2015)	27
4.3.1.2.1.1.	Estimation des prévalences.....	27
4.3.1.2.1.2.	Géolocalisation des sujets exposés à la co-prescription inappropriée par région.....	29
4.3.1.2.1.3.	Spécialités médicales des prescripteurs	31
4.3.1.2.1.4.	Extrapolation des données à la population française en 2007 et 2015.....	31
4.3.1.2.2.	Par année calendaire	32
4.3.1.2.2.1.	Prévalence annuelle de sujets exposés à la co-prescription inappropriée ..	32
4.3.1.2.2.2.	Prévalence annuelle d'ordonnances comportant la co-prescription inappropriée.....	32
4.3.1.2.2.3.	Stratification selon l'âge.....	33
4.3.2.	Statistiques analytiques	35
4.3.2.1.	Analyse des séries chronologiques	35
4.3.2.2.	Impact cumulé de deux recommandations publiées sur certains des indicateurs de co-prescriptions inappropriées	39
5.	Partie 3 : Etude de la co-prescription inappropriée d'un AINS avec un IEC ou un ARA2	41
5.1.	Etude 1 : Etude des cas incidents de la co-prescription.....	42
5.1.1.	Objectifs.....	42
5.1.2.	Méthode.....	42
5.1.2.1.	Schéma et période d'étude.....	42
5.1.2.2.	Population de l'étude	43
5.1.2.3.	Critères d'évaluation	43
5.1.2.4.	Données extraites.....	44
5.1.2.5.	Analyse statistique	44
5.1.2.5.1.	Description des sujets incidents de la co-prescription entre 2008 et 2015.....	44
5.1.2.5.2.	Récurrences de la co-prescription d'intérêt	44
5.1.2.5.3.	Hospitalisations pour IRA.....	45
5.1.3.	Résultats	45
5.1.3.1.	Description des sujets incidents de la co-prescription entre 2008 et 2015	45
5.1.3.2.	Récurrences de la co-prescription.....	46
5.1.3.2.1.	Nombre de récurrences moyen par patient-année de suivi.....	46
5.1.3.2.2.	Nombre de récurrences la première année de suivi	47
5.1.3.2.3.	Probabilité de survenue de la première récurrence dans un délai de 4 mois après la date de référence.....	47
5.1.3.2.4.	Proportion de sujets exposés selon le nombre de récurrences de la co-prescription d'intérêt de 2008 à 2015	48
5.1.3.2.5.	Proportion de sujets exposés à la récurrence de la co-prescription en fonction du suivi trimestriel à partir de leur date de référence pendant la période de 2008 à 2015	49
5.1.3.2.6.	Proportion de sujets exposés à une récurrence de la co-prescription d'intérêt chaque trimestre en fonction de leur durée de suivi (en années)	49
5.1.3.3.	Hospitalisations pour IRA	50
5.2.	Etude 2 : Comparaison des tendances concernant la co-prescription d'un AINS et d'un IEC ou ARA2 et les hospitalisations pour IRA	50
5.2.1.	Objectif.....	50
5.2.2.	Méthode.....	50
5.2.2.1.	Schéma et période d'étude.....	50
5.2.2.2.	Population de l'étude	51
5.2.2.3.	Critère d'évaluation.....	51
5.2.2.4.	Données extraites.....	51
5.2.2.5.	Analyse statistique	51

5.2.2.5.1.	Description trimestrielle des prévalences de 2007 à 2015	51
5.2.2.5.2.	Evaluation de la tendance des séries chronologiques.....	52
5.2.3.	Résultats	52
5.2.3.1.	Analyse des séries chronologiques	52
6.	Discussion.....	54
6.1.	Etude de la prévalence des indicateurs de co-prescriptions inappropriées, sélectionnés de 2007 à 2015	54
6.2.	Etude de la co-prescription inappropriée d'un AINS avec un IEC ou d'un ARA2	55
6.3.	Comparaison à d'autres études	56
6.4.	Avantages et limites	58
7.	Conclusion et perspectives	61
8.	Bibliographie	64
9.	Annexes	69

LISTE DES ABREVIATIONS

ADH	Hormone antidiurétique
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
ALD	Affection de Longue Durée
AINS	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ARA2	Antagonistes des Récepteurs à l'Angiotensine 2
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CIM-10	Classification Internationale des Maladies - 10ème révision
CIP	Code d'Identification de la Présentation
CMU	Couverture Maladie Universelle
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
DAS	Diagnostic associé significatif
DP	Diagnostic principal
DR	Diagnostic relié
EGB	Echantillon Généraliste de Bénéficiaires
HAD	Hospitalisation à Domicile
HAS	Haute Autorité de Santé
IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
INSEE	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
INSERM	Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale
IM	Interaction Médicamenteuse
IRA	Insuffisance rénale aiguë
ITS	Interrupted Time Series
MCO	Médecine Chirurgie Obstétrique
MPI	Médicament Potentiellement Inapproprié
MSA	Mutualité Sociale Agricole
PMSA	Prescription Médicamenteuse chez le Sujet Agé
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
RSI	Régime Social des Indépendants
SNIIR-AM	Système d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie

INDEX DES TABLEAUX

<u>Tableau 1</u> : Indicateurs de co-prescriptions inappropriées sélectionnés par les experts dans chaque champ pharmaco-thérapeutique et nouveaux libellés attribués.....	18
<u>Tableau 2</u> : Description des caractéristiques de la population d'étude en 2007 et 2015, en France.....	26
<u>Tableau 3</u> : Prévalence de sujets exposés et prévalence d'ordonnances selon le nombre d'indicateurs de co-prescriptions inappropriées coexistant sur la même ordonnance, sur l'ensemble de la période d'étude, 2007 à 2015, France.....	28
<u>Tableau 4</u> : Prévalence par indicateur des sujets exposés à la co-prescription inappropriée et prévalence par indicateur d'ordonnances comportant la co-prescription inappropriée dans la population d'étude de 2007 à 2015, en France (N=61 483).....	28
<u>Tableau 5</u> : Prévalence de sujets exposés à la co-prescription et estimation d'extrapolation à la population française de l'effectif de sujets âgés exposés pour chaque indicateur en 2007 et 2015 dans l'EGB	31
<u>Tableau 6</u> : Dates et types des deux interventions retenues pour les indicateurs de co-prescriptions A à E entre 2007 et 2015, en France	40
<u>Tableau 7</u> : Estimation des changements de prévalence de chaque indicateur de co-prescriptions inappropriées en fonction des deux interventions par un modèle de régression linéaire segmentée	40
<u>Tableau 8</u> : Principales caractéristiques sociodémographiques et médicales concernant des comorbidités d'intérêt chez les sujets incidents de la co-prescription d'intérêt entre 2008 et 2015, en France (n=9763)	46
<u>Tableau 9</u> : Caractéristiques du suivi moyen et du nombre de récurrences moyen des sujets incidents de la co-prescription d'intérêt entre 2008 et 2015, en France (n=9763)	47
<u>Tableau 10</u> : Caractéristiques de la première année de suivi des sujets incidents entre 2008 et 2015 concernant le nombre de récurrences de la co-prescription effectuées et l'effectif de sujets exposés selon le nombre de récurrences réalisées, en France (n=9763).....	47
<u>Tableau 11</u> : Proportion de sujets incidents exposés à une récurrence de la co-prescription d'intérêt chaque trimestre à partir de leur date de référence en fonction de leur durée de suivi (en années), en France	49
<u>Tableau 12</u> : Nombres d'hospitalisations et effectifs de sujets incidents hospitalisés pour IRA (DP, DR, DAS) dans le mois suivant la co-prescription d'intérêt en France entre 2008 et 2015 (n=9763).....	50

INDEX DES FIGURES

<u>Figure 1</u> : Diagramme de flux de la population d'étude des sujets âgés d'au moins 75 ans issue de l'EGB de 2007 à 2015, France	25
<u>Figure 2</u> : Prévalence des ALD chez les sujets âgés en 2007 et 2015, dans la population d'étude, en France	26
<u>Figure 3</u> : Prévalence des types de diagnostics principaux d'hospitalisations chez les sujets âgés en 2007 et 2015, dans la population d'étude, en France	27
<u>Figure 4</u> : Géolocalisation pour chaque indicateur des sujets exposés à la co-prescription inappropriée selon les régions, de 2007 à 2015, en France.....	30
<u>Figure 5</u> : Prévalence annuelle par indicateur des sujets exposés à la co-prescription inappropriée dans la population d'étude de 2007 à 2015, en France.....	32
<u>Figure 6</u> : Prévalence annuelle par indicateur d'ordonnances comportant la co-prescription inappropriée dans la population d'étude de 2007 à 2015, en France.....	33
<u>Figure 7</u> : Prévalence annuelle par indicateur des sujets exposés à la co-prescription inappropriée dans la population d'étude en fonction de l'âge de 2007 à 2015, en France	34
<u>Figure 8</u> : Prévalence annuelle par indicateur d'ordonnances comportant la co-prescription inappropriée dans la population d'étude en fonction de l'âge de 2007 à 2015, en France	35
<u>Figure 9</u> : Prévalence mensuelle par indicateur de sujets exposés à la co-prescription inappropriée dans la population d'étude des sujets âgés de 75 ans et plus entre 2007 et 2015, en France.....	37
<u>Figure 10</u> : Décomposition des séries chronologiques de la prévalence mensuelle de sujets exposés à la co-prescription inappropriée pour chaque indicateur dans la population d'étude des sujets de 75 ans et plus entre 2007 et 2015, en France.....	38
<u>Figure 11</u> : Populations d'études analysées dans les différentes parties, à partir de la population d'étude initiale des sujets âgés d'au moins 75 ans issus de l'EGB entre 2007 et 2015, France	42
<u>Figure 12</u> : Analyse de survie par méthode de Kaplan-Meier concernant la probabilité de récurrence de la co-prescription dans un délai de 4 mois (en jours) après la date de référence chez les sujets incidents entre 2008 et 2015, en France (n=9763)	48
<u>Figure 13</u> : Proportion de sujets incidents exposés à la co-prescription d'intérêt en fonction du nombre de récurrences à partir de la date de référence de 2008 à 2015, en France (n=9763)	48
<u>Figure 14</u> : Proportion de sujets incidents exposés à une récurrence de la co-prescription d'intérêt en fonction du suivi trimestriel à partir de leur date de référence, en France (n=9763)	49
<u>Figure 15</u> : Prévalences trimestrielles de sujets exposés à la co-prescription d'intérêt et des sujets hospitalisés avec un DP d'IRA dans la population d'étude des sujets âgés de 75 ans et plus, entre 2007 et 2015, en France et décomposition des séries chronologiques de la prévalence trimestrielle.....	53

1. Introduction

1.1. Contexte et justification

Depuis plusieurs années, la polymédication et les prescriptions médicamenteuses inappropriées ont été au centre de l'attention, notamment en raison de leurs impacts sanitaires (effets indésirables évitables, qualité de vie) mais aussi économiques (hospitalisations, augmentation des durées de séjour, surconsommation) comme en témoigne le rapport sur la surveillance et la promotion du bon usage du médicament publié en 2013 (1). Il fait état d'un niveau critique en France concernant le taux de consommation de médicaments et la fréquence des prescriptions non conformes vis-à-vis des recommandations d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ou issues de données actualisées de la science.

Dans un objectif d'amélioration, en 2017 un rapport a été publié à la demande de la ministre de la santé. Il témoigne de la nécessité de l'utilisation des données de vie réelle pour améliorer la qualité et l'efficacité des soins (2). La France étant mal positionnée vis-à-vis du mésusage parmi les pays européens (forte consommation médicamenteuse par habitant et proportion de mésusage élevé), l'analyse des données de vie réelle permettrait de s'assurer de la pertinence des prescriptions et de leur conformité aux recommandations.

Une stratégie nationale de santé pour 2018-2022 a aussi été définie par le Gouvernement avec l'aide du Haut Conseil de la Santé Publique (3). Elle constitue le cadre de la politique de santé en France. Un de ses grands axes est la promotion du bon usage des médicaments ainsi que la lutte contre la polymédication et la iatrogénie, notamment chez les personnes âgées.

Le bon usage du médicament correspond à l'utilisation du bon médicament à la bonne dose pour la bonne durée pour le patient en fonction de la maladie à traiter et du terrain (4). Il se base sur les données actuelles de la science et sur les AMM. Ainsi seuls les traitements nécessaires doivent être prescrits et arrêtés dès que possible.

Pourtant une partie des prescriptions médicamenteuses inappropriées et des erreurs de prescriptions sont liées à un mauvais usage (*misuse*) et peuvent être à l'origine d'interactions médicamenteuses (IM). Ces IM peuvent être liées à un unique prescripteur dans le cadre d'une prescription conjointe d'au moins deux médicaments, être engendrées par plusieurs prescripteurs ou parfois par l'automédication des patients. L'identification de situations à risque d'IM paraît alors nécessaire afin de promouvoir le bon usage des médicaments.

Les IM correspondent aux effets de l'administration simultanée d'au moins deux médicaments. Elles peuvent potentialiser ou opposer les effets recherchés ou indésirables d'au moins un des médicaments. Parmi ces interactions, sont distinguées les IM pharmacocinétiques à l'origine d'une modification des concentrations plasmatiques d'un médicament par un autre et les IM pharmacodynamiques à l'origine d'une modification directe de l'intensité ou de la nature de l'effet pharmacologique d'un médicament par un autre sans modification de sa concentration plasmatique (4,5).

La plupart des IM peuvent être à l'origine d'effets indésirables graves et le risque d'IM augmente avec la polymédication (6–8). Une étude, menée en Ecosse, a montré que la proportion d'effets indésirables sévères dus à une IM a doublé entre 1995 et 2010 et qu'elle était plus forte avec l'augmentation du nombre de médicaments délivrés (10,9 % en cas d'administration de deux à quatre médicaments versus 80,8 % pour quinze médicaments) (6). Aucun consensus sur la polymédication n'étant clairement défini, la prise concomitante de cinq médicaments ou plus est fréquemment retenue comme à l'origine d'un risque substantiellement augmenté de survenue d'effets indésirables médicamenteux (9,10).

1.2. Intérêt d'étudier les interactions médicamenteuses chez les sujets âgés

Il paraît donc important de s'intéresser aux IM à risque, notamment chez les personnes âgées du fait du risque de polymédication accru avec des ordonnances pouvant atteindre parfois 15 à 20 médicaments différents par jour. En 2008, l'Enquête Santé et Protection Sociale (ESPS) mettait en évidence chez les sujets de 65 ans et plus une moyenne de six pathologies nécessitant souvent la prescription de plusieurs médicaments (11). En 2014, 40% des sujets de plus de 75 ans prenaient plus de 6 médicaments par jour (12). La consommation moyenne journalière était estimée à 3,6 médicaments par personne âgée de 65 ans et plus, et à 4,6 à partir de 85 ans (13). Environ 40 % des personnes âgées de 65 ans ou plus, vivant à domicile ou en institution, prennent au moins cinq médicaments (14,15). En 2016, en France, 21,1 % des personnes en maison de retraite recevaient plus de 10 médicaments différents (16). Que la polymédication soit justifiée ou non, elle conduit à une augmentation du nombre de médicaments et donc à une augmentation du risque de survenue d'effets indésirables et d'IM (17).

De plus, les personnes âgées sont vulnérables du fait de leur fragilité et de la présence de comorbidités. Les modifications physiologiques liées au vieillissement (absorption, distribution, métabolisme ou excrétion des médicaments) peuvent favoriser la survenue d'IM (18). En effet, il est retrouvé que l'âge est associé à :

- Une diminution physiologique du débit de filtration glomérulaire à l'origine d'une diminution de l'élimination rénale des médicaments. De plus, chez les sujets âgés, l'hypertension artérielle, le diabète, une déshydratation ou les médicaments modifiant l'équilibre hydrosodé peuvent aggraver cette baisse de filtration glomérulaire et engendrer une insuffisance rénale. La posologie des médicaments à élimination rénale doit donc être adaptée au débit de filtration glomérulaire (19,20).
- Une diminution de la masse, du flux sanguin et du pouvoir de métabolisation hépatique (18).
- Une modification de la distribution tissulaire des médicaments par modification de la composition corporelle (diminution masse maigre et augmentation masse grasse) qui influe sur le volume de distribution des molécules hydrophiles ou lipophiles. Chez les sujets dénutris, l'hypoprotidémie et l'hémoconcentration peuvent entraîner un risque de surdosage des médicaments (18,19,21).
- Une plus grande sensibilité aux médicaments agissant au niveau du système nerveux central, notamment les psychotropes par modification de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (19,22).
- Une plus forte sensibilité à certains médicaments par perte du contingent de cellules nodales liée au vieillissement cardiaque pouvant entraîner des troubles du rythme voir des blocs de conduction (19).

Ces modifications entraînant une plus grande vulnérabilité vis à vis des effets indésirables médicamenteux, coexistent le plus souvent avec d'autres pathologies et peuvent être aggravées par des épisodes aigus intercurrents (déshydratation, décompensation cardiaque, maladies infectieuses...) (19).

Ainsi le vieillissement de la population, le développement de nombreuses comorbidités et maladies chroniques, l'augmentation du nombre de médicaments par ordonnances sont des facteurs de risque de survenue d'IM. Ces IM peuvent engendrer des effets indésirables médicamenteux graves pouvant être à l'origine d'hospitalisations. Le contrôle des IM à risque chez les personnes âgées apparaît alors comme un véritable enjeu au vu du nombre grandissant de personnes âgées potentiellement exposées (23,24). Une surveillance médicale étroite paraît nécessaire afin de prévenir ces situations.

Pléthore d'études publiées se sont intéressées aux effets indésirables médicamenteux chez les personnes âgées et à leur gravité (25). Cependant, il existe encore peu de littérature sur les IM à risque pouvant engendrer une iatrogénie potentiellement évitable. La plupart des études ne distinguent pas la part due aux IM dans les effets indésirables. En France, l'étude EMIR, dont l'objectif était d'estimer l'incidence des hospitalisations dues aux effets indésirables médicamenteux, a rapporté que 3,6 % des hospitalisations étaient liées à un effet indésirable médicamenteux (ce qui correspondrait à environ 150 000 hospitalisations par an), et que 30 % des effets indésirables responsables de ces hospitalisations étaient imputables à une IM, dont 93 % à une interaction pharmacodynamique (26). Une fois sur deux, l'effet indésirable était considéré comme « potentiellement » évitable. Une étude canadienne à partir des admissions de patients âgés de plus de 65 ans dans un service d'urgence a mis en évidence que 10,6 % des patients étaient admis pour effets indésirables médicamenteux et que, parmi ces patients, 50 % étaient exposés à au moins une IM potentielle (27). Une autre étude sur les sujets âgés a mis en évidence que le risque d'être hospitalisé pour IM était de 80% pour une prise d'au moins 5 médicaments et qu'il était augmenté avec la multiplication du nombre de médicaments consommés (28). Dans la littérature internationale, chez les personnes âgées 2 à 5% des hospitalisations seraient dues aux IM (29,30). A cela s'ajoute parfois l'automédication, potentiel facteur de risque de la survenue d'IM (8,9) .

La définition du sujet âgé retenue pour cette étude est toute personne d'au moins 75 ans. Ce choix se base sur la définition du sujet âgé élaborée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et la Haute autorité de santé (HAS) « toute personne de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans et polypathologique » (19,31).

1.3. Références opposables et outils d'aide à la prescription

En 2003, la iatrogénie imputable aux médicaments chez les sujets âgés apparaissait alors déjà comme un enjeu de santé publique tant en termes de morbidité-mortalité qu'en termes de coût. Elle représentait 1,2 millions de journées d'hospitalisation par an liées à la prise de médicaments, soit un coût estimé à 320 millions d'euros (32). Une part de ces événements iatrogènes pourrait être évitée s'il était possible d'adapter les prescriptions à chaque sujet âgé en repérant les traitements inadaptés à risque d'interaction médicamenteuse et en les excluant des ordonnances.

Dans un but d'optimisation des prescriptions médicamenteuses chez les sujets âgés, de nombreuses aides ont été émises à l'attention des prescripteurs ces dernières années (recommandations de bonne pratique, fiches de bon usage des médicaments, indicateurs de bonne pratique clinique et outils d'aide à la prescription) afin de leur permettre d'identifier des médicaments potentiellement inappropriés (rapport bénéfice/risque défavorable et/ou manque d'efficacité alors qu'il existe d'autres alternatives thérapeutiques) ou des IM à risque chez les sujets âgés (12,19,33–48).

Ces listes d'IM à risque chez les sujets âgés ont été élaborées pour diminuer la iatrogénie et ont été construites à partir de revues de la littérature ou à partir de consensus d'experts par une méthode Delphi (49). Sont retrouvés notamment la liste de Beers et al. aux Etats-Unis actualisée en 2015 (50), les critères Screening Tool of Older Persons' Prescriptions (STOPP) en Irlande mise à jour en 2015 (51–53), la liste Norwegian General Practice (NORGE) en Norvège (54) ou la liste Fit FOR The Aged (FORTA) (55,56). En France, l'outil le plus utilisé est la liste Laroche, qui adapte la liste Beers aux spécificités et médicaments français (57,58).

Pour cette étude, il a été choisi de se concentrer sur les IM pour lesquelles l'association est déconseillée et doit le plus souvent être évitée chez les sujets âgés (sauf après examen approfondi du rapport bénéfice/risque) et qui impose une surveillance étroite du patient.

1.4. Indicateur d'intérêt : la co-prescription médicamenteuse inappropriée

Ces différentes études montrent l'enjeu de santé publique que représentent l'évaluation et la prévention des IM à risque chez le sujet âgé. Pour l'étude de ces IM à l'étape cruciale de la prescription, l'indicateur d'intérêt choisi a été la **co-prescription médicamenteuse inappropriée**, définie comme **la prescription pour un patient réalisée à une même date par un même prescripteur, d'au moins deux médicaments incompatibles qui peuvent générer des effets indésirables** chez le patient. En effet, compte-tenu du vieillissement de la population, de la consommation importante de soins dans notre société et de l'évolution rapide de l'offre thérapeutique et des recommandations, il est supposé que les co-prescriptions inappropriées sont fréquentes et persistent dans le temps chez les personnes âgées malgré les efforts des autorités publiques, et qu'elles sont à l'origine de nombreuses hospitalisations. Or, une meilleure efficience des prescriptions médicales est actuellement demandée aux prescripteurs. Cette problématique paraissant très peu explorée, la question de l'évolution au cours du temps de la prévalence de co-prescriptions inappropriées chez les sujets âgés en France, notamment en fonction de la publication de recommandations officielles reste entière. Il en est de même concernant l'impact des co-prescriptions en terme d'hospitalisations. Il paraît pourtant important d'apporter des éléments de réponse à ces questions en évaluant la pénétration de ces recommandations dans les pratiques professionnelles afin de pouvoir mettre en œuvre, si besoin, des mesures appropriées dans l'intérêt des patients et de la santé publique.

A cette fin, l'utilisation d'une base de données médico-administratives paraît être l'option la plus adaptée. En effet, bien qu'apportant des informations cliniques plus précises, une revue d'ordonnances sur le terrain chez un grand nombre de sujets serait difficilement réalisable car cela impliquerait des moyens logistiques et financiers importants ainsi qu'un délai d'étude assez long. De plus, se poserait la question de la représentativité de l'échantillon d'étude.

2. Source de données utilisée : présentation de l'EGB

Cette étude a été conduite à partir des données extraites de l'Echantillon Généraliste de Bénéficiaires (EGB) de l'Assurance Maladie française. L'EGB est un échantillon permanent représentatif de la population couverte par l'Assurance Maladie française. Il résulte d'un sondage au 1/97^{ème} portant sur le numéro de sécurité sociale des bénéficiaires de l'Assurance Maladie française, qu'ils aient ou non bénéficié de remboursements de soins. Il regroupe actuellement plus de 750000 bénéficiaires, majoritairement assurés du Régime Général. A terme, il devrait couvrir l'ensemble des régimes de sécurité sociale française sur une période de 20 ans, puisque depuis 2011 les données concernant les bénéficiaires affiliés à la Mutualité Sociale Agricole (MSA) et au Régime Social des Indépendants (RSI) sont progressivement intégrées.

Cet échantillon a été créé en 2005, à partir du Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIR-AM) et des données hospitalières du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI). Il est géré par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAM-TS). Les informations contenues dans l'EGB sont anonymes et individuelles pour chaque bénéficiaire.

Ainsi dans l'EGB, il est retrouvé :

- Des données socio-démographiques : mois et année de naissance, sexe, date de décès, régime d'affiliation (Régime Général, MSA, RSI), département de résidence, affiliation à la Couverture Maladie Universelle (CMU) ;
- Des données relatives à la reconnaissance des Affections de Longue Durée (ALD) : numéros et libellés correspondants, codes associés de la Classification Internationale des Maladies, 10^{ème} révision (CIM-10) ainsi que les dates de début et de fin ;
- Les données de remboursement de soins ambulatoires : Codes d'Identification de la Présentation (CIP) et de la classification *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) de l'ensemble des médicaments délivrés (à l'exception des médicaments rétrocédés à l'hôpital et des médicaments hospitaliers en sus du Groupe Homogène de Séjour, défini dans le cadre de la tarification à l'activité); codes détaillés des actes de biologie, des dispositifs médicaux, et depuis janvier 2007, de l'ensemble des actes techniques médicaux (codés selon la Classification Commune des Actes Médicaux, CCAM), consultations médicales, etc ;
- Les données hospitalières du PMSI (séjours en établissements publics et privés en Médecine, Chirurgie, Obstétrique (MCO) et Hospitalisation à Domicile (HAD)) : codes CIM-10 des diagnostics principaux, reliés et associés d'hospitalisation, dates de séjours, etc ;
- Des données sur les professionnels de santé (spécialités, dates de prescriptions, etc).

Cet échantillon permet de réaliser des études longitudinales et de reconstituer le parcours de soins des patients sur une longue période, que ce soit en milieu ambulatoire ou à l'hôpital. Il permet également d'estimer la population protégée par la sécurité sociale ainsi que le taux de recours aux soins des patients et les caractéristiques des dépenses individuelles de santé. Les données de l'EGB ont été rendues accessibles en 2007 par l'Assurance Maladie à certains organismes fixés par arrêté ministériel dont l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm).

Concernant les dispositions réglementaires applicables à ce travail, l'utilisation comme source de données de l'EGB a fait l'objet d'un accord de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) (accords CNIL AT/CPZ/SVT/JB/DP/CR052220 du 14 juin 2005 et DP/CR071761 du 28 août 2007). Les données ont été extraites par une personne formée et autorisée. Un synopsis de l'étude a été transmis au service compétent de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale selon la procédure en vigueur.

3. Partie 1 : Définition des indicateurs de co-prescriptions inappropriées à analyser

Pour cette partie, la question de recherche a été la suivante : « Quels sont les indicateurs de co-prescriptions inappropriées spécifiques des sujets âgés les plus pertinents à choisir afin d'analyser leur prévalence en France entre 2007 et 2015 à partir des données de l'EGB ? ».

3.1. Objectif

L'objectif principal était de définir des indicateurs de co-prescriptions inappropriées spécifiques des sujets âgés à partir d'une revue de la littérature et d'un consensus d'experts à des fins d'analyse.

3.2. Méthode : Critères d'évaluation

3.2.1. Recensement des IM inappropriées

Différentes IM inappropriées spécifiques aux sujets âgés ont été sélectionnées comme indicateurs de co-prescriptions à analyser. Il s'agit de la co-prescription réalisée le même jour par le même prescripteur pour un patient, d'au moins deux médicaments dont l'association est jugée déconseillée chez les sujets âgés selon les données actualisées de la science et doit le plus souvent être évitée. Elles ont été choisies sur la base de leur pertinence clinique dans trois grands champs pharmaco-thérapeutiques : le système neurologique et la psychiatrie, le système cardiovasculaire (incluant les anticoagulants) et le système digestif et troubles du métabolisme (incluant le diabète). Il a été choisi de prendre en compte ces champs car ils incluent des traitements chroniques avec un risque d'exposition prolongée, prescrits pour des comorbidités fréquentes chez les personnes âgées.

Ces IM inappropriées ont été recensées à partir d'une revue de la littérature des recommandations officielles françaises émises par l'HAS, l'ANSM (anciennement dénommée Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS)), les sociétés savantes françaises de gériatrie ainsi qu'une revue des recommandations internationales gériatriques comprenant les outils d'aide à la prescription et la littérature grise (Annexe 1).

L'ensemble de ces IM inappropriées a été recensé dans un tableau (nom des médicaments ou classes thérapeutiques concernées pour chaque IM et nombre de références dans lesquelles elles ont été identifiées). Ainsi pour chaque champ pharmaco-thérapeutique, une première liste d'IM inappropriées a été obtenue qui ont été considérées en tant qu'indicateurs de co-prescriptions.

3.2.2. Stratégie de pré-sélection des indicateurs

Une pré-sélection de dix indicateurs de co-prescriptions inappropriées dans chacun des trois champs a été réalisée. Cette étape était justifiée au vu du temps imparti limité pour la validation par des experts cliniciens, des indicateurs d'évaluation à utiliser. Elle avait pour but d'augmenter la participation des experts en diminuant le temps nécessaire à la sélection des IM.

Cette stratégie de pré-sélection a été réalisée selon plusieurs critères :

- Le nombre d'occurrences de l'IM inappropriée dans les recommandations : c'est-à-dire que les indicateurs les plus fréquemment recensés dans la littérature ont été privilégiés,
- Les classes médicamenteuses : lorsque cela était possible, les classes médicamenteuses ont été privilégiées plutôt que des principes actifs afin de couvrir un plus grand champ potentiel d'utilisation des médicaments.

Une grille de cotation a ainsi été élaborée et soumise à un comité d'experts.

3.2.3. Consensus d'experts cliniciens et pharmacologues en un tour

Une méthode de consensus explicite sollicitant l'avis de plusieurs experts pour répondre à une question donnée a été utilisée. Ainsi, un consensus en un tour a été réalisé afin de valider, auprès d'un panel d'experts, pour chacun des champs, les deux indicateurs de co-prescriptions inappropriées les plus pertinents chez les sujets âgés parmi les dix présélectionnées issues d'une revue de la littérature.

Sept experts ont été sélectionnés pour le consensus, spécialisés en gériatrie, médecine interne, neurologie et pharmacologie médicale. Un courrier de sollicitation leur a été envoyé par courriel. En retour, les experts devaient confirmer leur souhait de participer ou non à ce consensus.

Lors du tour, un courrier explicatif ainsi que la grille de cotation comportant l'ensemble des indicateurs de co-prescriptions inappropriées retenus pour chaque champ ont été adressés à chaque expert.

Chaque expert devait coter dans chaque champ les dix indicateurs de co-prescriptions inappropriées selon leur pertinence clinique : score allant de « 1 » à « 10 » (1 correspondant à un indicateur jugé comme le moins pertinent par l'expert et 10 correspondant à un indicateur de co-prescription jugé extrêmement pertinent par l'expert).

Les experts étaient aussi invités secondairement à donner leur jugement sur :

- La capacité de l'indicateur à identifier une situation de co-prescription inappropriée (utilité de l'indicateur) : « OUI » ou « NON »
- La capacité de l'indicateur à identifier une situation de co-prescription exposant le patient à un risque fréquent ou grave : « OUI » ou « NON ».

Afin de faciliter le remplissage de la grille de cotation, ils devaient sélectionner leurs réponses dans un fichier incorporant des listes déroulantes proposées à cet effet.

Pour chaque champ, les experts avaient la possibilité de proposer jusqu'à trois autres co-prescriptions inappropriées spécifiques des sujets âgés qui leur semblaient potentiellement pertinentes dans le but d'améliorer les pratiques professionnelles et la sécurité des patients.

3.2.4. Sélection de deux indicateurs par champ

A partir des grilles de cotation remplies par les experts, seuls deux indicateurs de co-prescriptions inappropriées par champ ont été sélectionnés, à partir des scores de pertinence clinique moyens octroyés par les experts.

Ainsi, les deux indicateurs de co-prescriptions inappropriées ayant les moyennes les plus élevées ont été retenus. Si deux indicateurs de co-prescriptions avaient la même moyenne, alors la stratégie de sélection pour les départager était basée sur les jugements des experts en matière de critères d'utilité, de fréquence et gravité des indicateurs.

Au total, six IM inappropriées spécifiques du sujet âgé ont été retenues comme indicateurs de co-prescription à analyser.

3.2.5. Performance et validité des indicateurs choisis

La validité de contenu et construction de ces indicateurs de co-prescriptions a été confortée par cette approche(59). En effet, la définition de l'indicateur était cliniquement cohérente et compatible avec les connaissances des professionnels de santé ainsi qu'avec les résultats attendus en terme de qualité optimale des soins. Ces indicateurs ont été choisis à partir des références opposables puis ce choix a été validé par des experts. Ainsi, une corrélation entre les indicateurs sélectionnés et l'objectif d'amélioration de la qualité des soins est assurée.

3.2.6. Préparation des indicateurs

Pour chaque indicateur, la classe ATC a été utilisée afin d'identifier et répertorier les médicaments ou classes médicamenteuses concernés.

Cette classification ATC comporte cinq niveaux de classement. Chaque niveau correspond aux organes ou systèmes d'organes cibles, et aux propriétés thérapeutiques, pharmacologiques et chimiques des différents médicaments. Le niveau 1 correspondant à la première lettre du code ATC définit le groupe anatomique dans lequel le médicament intervient. Le niveau 2 correspond aux trois premiers caractères du code et donne le sous-groupe pharmacologique ou thérapeutique principal du médicament. Le niveau 5 correspond au code complet à 7 caractères et indique le principe actif du médicament.

Au total, pour chaque indicateur de co-prescription inappropriée sélectionné, une liste des codes ATC correspondant a été créée.

3.2.7. Agenda pour la sélection des indicateurs

Le recrutement des experts a eu lieu du 7 février au 10 février 2017. La grille de cotation leur a été envoyée le 15 février 2017. Un retour des réponses était attendu dans un délai de dix jours. L'analyse des réponses obtenues a été finalisée le 13 mars 2017.

Tous les courriers ont été envoyés aux experts par courriel. Les réponses des experts étaient recueillies en retour par courriel, et en l'absence de réponse de leur part dans les délais impartis, une relance a été réalisée à deux jours. Si les experts n'avaient pas répondu au bout de trois jours, une nouvelle relance était effectuée.

3.3. Résultats : Indicateurs de co-prescriptions inappropriées sélectionnés

3.3.1. Revue de la littérature

Suite à la revue de la littérature, de nombreuses IM inappropriées chez les sujets âgés ont été recensées. Ces IM pouvaient avoir été mentionnées dans plusieurs références (Annexe 2). Au total, 97 IM inappropriées ont été recensées initialement : 33 pour le système neurologique et la psychiatrie, 49 pour le système cardio-vasculaire et les anticoagulants et 15 pour le système digestif et métabolisme incluant le diabète.

3.3.2. Pré-sélection de dix indicateurs

Parmi ces IM inappropriées, dix dans chaque champ ont été pré-sélectionnées, permettant ainsi d'obtenir des grilles de cotation à remplir par les experts. Ces grilles contenaient ainsi les indicateurs de co-prescriptions inappropriées à évaluer (Annexe 3). Une synthèse de leurs

effets indésirables potentiels ainsi que du nombre de références les recensant a été réalisée (Annexe 4).

3.3.3. Réponse des experts cliniciens et pharmacologues

Les sept experts invités ont fait parvenir une réponse positive de souhait de participation. Après envoi du second mail avec les grilles de cotation à remplir et de la date limite de réponse, deux experts se sont désistés (l'expert de neurologie et l'expert de pharmaco-épidémiologie). Sur les cinq experts restants, les réponses ont été obtenues en temps imparti par quatre des experts (trois par retour de mail et un par entretien téléphonique). Le cinquième expert n'a pas rempli les grilles de cotation mais a inscrit sur la grille de cotation les deux indicateurs les plus pertinents par champ en les numérotant par ordre de pertinence clinique 1 et 2.

Dans chaque champ, les indicateurs ont été classés par ordre décroissant en fonction de la moyenne obtenue au score de pertinence clinique donné par les experts (Annexe 5). Pour certains indicateurs, seuls trois experts avaient donné leur réponse. La moyenne a été calculée selon les indicateurs à partir des scores obtenus par les trois ou quatre experts concernés. Les résultats du cinquième expert corroboraient les indicateurs sélectionnés par les autres experts, confortant ainsi la sélection des indicateurs.

3.3.4. Indicateurs retenus après consensus d'experts

Le tableau 1 ci-dessous présente les indicateurs de co-prescriptions inappropriées retenus à analyser. Ces indicateurs ont été renommés afin de faciliter la lecture des résultats.

Tableau 1 : Indicateurs de co-prescriptions inappropriées sélectionnés par les experts dans chaque champ pharmaco-thérapeutique et nouveaux libellés attribués

Champ pharmaco-thérapeutiques	Libellé des indicateurs de co-prescriptions inappropriées retenus	Moyenne	Nombre d'experts	Nouveau libellé
Digestif et diabète	N° 2 : Association d'au moins trois antidiabétiques oraux	7,8	4	Indicateur A
	N° 4 : Association de metformine et d'un AINS	6,0	4	Indicateur B
Cardio-vasculaire et anticoagulants	N° 3 : Association d'un anticoagulant oral et d'un AINS	9,0	4	Indicateur C
	N° 4 : Association d'un IEC ou ARA2 et d'un AINS	9,0	4	Indicateur D
Neurologie et psychiatrie	N° 1 : Association d'au moins deux anticholinergiques à visée systémique	7,8	4	Indicateur E
	N° 7 : Association d'un anticholinestérasique et d'un médicament bradycardisant	7,8	4	Indicateur F

AINS: anti-inflammatoires non stéroïdiens, IEC: inhibiteurs de l'enzyme de conversion, ARA2: antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

Pour le système digestif et trouble du métabolisme incluant le diabète, les deux indicateurs ayant des moyennes de score de pertinence clinique les plus élevés étaient l'indicateur n°2 : association d'au moins trois antidiabétiques oraux puis l'indicateur n°8 : association de métoclopramide et d'un médicament antiparkinsonien (Annexe 5). Cependant, cet indicateur n°8 n'a pas été retenu, suite à des commentaires de plusieurs experts sur la formulation de l'indicateur. En effet, celui-ci répondait à une IM contre-indiquée avec la plupart des antiparkinsoniens et de ce fait ne répondait plus à l'objet de l'étude portant sur les co-prescriptions déconseillées. De ce fait, il a été choisi de considérer les indicateurs qui suivaient.

Les indicateurs n°4 : Association de metformine et d'un AINS et n°10 : Association d'une statine et d'un médicament modifiant leur métabolisme avaient une moyenne de score de pertinence clinique identique de 6,0. Cependant l'indicateur n°4 a été jugé comme plus utile par les experts. Il en est de même quant à sa capacité à identifier des situations de co-prescriptions fréquentes ou graves.

Pour les indicateurs retenus, une liste des principes actifs ou classes médicamenteuses concernées a été réalisée (Annexe 6).

4. Partie 2 : Etude de la prévalence des indicateurs de co-prescriptions inappropriées sélectionnés de 2007 à 2015

Dans cette partie, il a été pris pour hypothèse que les co-prescriptions inappropriées chez les sujets âgés étaient fréquentes et persistaient dans le temps malgré les efforts visant aux bonnes pratiques. Cette hypothèse était confortée par le vieillissement de la population, une consommation importante de soins, ainsi que l'évolution rapide de l'offre thérapeutique et des recommandations qui s'y rapportent.

La question de recherche qui en a découlé était alors : « Quelle est l'évolution au cours du temps de la prévalence des co-prescriptions inappropriées chez les sujets âgés en France, entre 2007 et 2015, notamment en fonction de la publication de recommandations ? ».

4.1. Objectifs

L'objectif principal de cette étude était de décrire l'évolution de la prévalence d'indicateurs de co-prescriptions inappropriées dans la population âgée française entre 2007 et 2015 à partir des données de remboursement de médicaments par le régime général de l'Assurance Maladie française.

L'objectif secondaire était d'évaluer, pour certaines des co-prescriptions inappropriées, l'impact de la publication de recommandations de bonnes pratiques sur leur prévalence en médecine ambulatoire.

4.2. Méthode

4.2.1. Schéma et période d'étude

Une étude transversale répétée selon un rythme mensuel pour la période comprise entre le 1er janvier 2007 et le 31 décembre 2015 a été réalisée. Ce schéma a été retenu afin d'étudier l'évolution de la prévalence des indicateurs de co-prescriptions inappropriées au cours de la période d'étude grâce à l'analyse de séries chronologiques.

4.2.2. Population de l'étude

Les critères d'inclusion dans la population étaient pour chaque mois considéré :

- Etre âgé d'au moins 75 ans ;
- Etre vivant au premier jour du mois ;
- Etre affilié au régime général de l'Assurance Maladie ;
- Avoir été l'objet d'au moins une prescription au cours du mois, associée à un remboursement de médicaments ;
- Avoir l'identifiant du prescripteur renseigné ;
- Avoir la date de prescription renseignée.

Le terme « âgé » a été utilisé pour désigner l'ensemble des sujets âgés d'au moins 75 ans.

4.2.3. Critère d'évaluation

La variable « co-prescription » a été calculée sur la base d'une prescription réalisée pour un patient, à la même date, **par le même prescripteur**, d'au moins deux médicaments tels que définis par chaque indicateur. Chaque indicateur de co-prescriptions inappropriées a ainsi été

recensé dans la population d'étude sur l'ensemble de la période d'étude, annuellement et mensuellement.

La prévalence de ces six indicateurs a été calculée sur base des dates de prescriptions de médicaments remboursés par l'Assurance Maladie.

Ainsi pour chaque indicateur, ont été estimées :

- **la prévalence de sujets exposés à la co-prescription inappropriée** : elle correspond pour chaque indicateur à l'effectif de sujets âgés présentant l'indicateur au cours de l'ensemble de la période d'étude ou de l'année calendaire ou du mois rapporté à l'effectif de la population d'étude sur la même période (ensemble de la période d'étude, année calendaire ou mois). Un sujet avec plusieurs occurrences d'un même indicateur au cours de la période étudiée n'est comptabilisé qu'une seule fois au cours de cette période ;
- **la prévalence d'ordonnances comportant la co-prescription inappropriée** : elle correspond pour chaque indicateur au nombre d'ordonnances comportant la co-prescription inappropriée au cours de l'ensemble de la période d'étude ou de l'année calendaire rapporté au nombre total d'ordonnances réalisées sur la même période (ensemble de la période d'étude ou année calendaire).

Pour chaque sujet inclus, la date de la première prescription de l'indicateur identifiée au cours de l'ensemble de la période d'étude a été considérée comme la date de référence.

4.2.4. Données extraites

L'extraction des données de l'EGB a fourni 15 tables SAS et plus de 150 variables. Il y avait initialement 787129 patients et 33709320 remboursements de médicaments.

Pour chaque sujet, les données suivantes ont été extraites :

- L'identifiant crypté du bénéficiaire ;
- Des données relatives à l'affiliation ou non au régime général de l'Assurance Maladie ;
- Des données sociodémographiques (sexe, année de naissance, année et mois de décès, département de résidence, affiliation à la CMU) ;
- Des données relatives aux remboursements de médicaments (dates de prescriptions et de délivrances, codes CIP et ATC, libellés en clair, nom de spécialité et quantité de boîtes délivrées, spécialité médicale du prescripteur) ;
- Des données relatives aux ALD (numéros et libellés de l'ALD, codes CIM-10 associés, dates de début et de fin de l'ALD) ;
- Des données relatives aux hospitalisations (dates de début et de fin des hospitalisations de type MCO et HAD, codes CIM-10 des diagnostics principaux et diagnostics associés).

La première date d'affiliation au régime général au cours de la période d'étude a été considérée pour chaque sujet.

4.2.5. Analyse statistique

La gestion et l'analyse des données ont été effectuées sous le logiciel SAS® version 9.4 (SAS Institute Inc., North Carolina, USA) pour la partie statistique descriptive et sous le logiciel R version 3.3.2 pour la partie statistique analytique à l'aide des packages *forecast*, *lmtree* et *nlme*. Les variables qualitatives ont été décrites en termes d'effectif et de fréquence. Les variables quantitatives ont été décrites en termes d'effectif, de moyenne, d'écart-type, de médiane, ainsi que les valeurs extrêmes minimales et maximales.

4.2.5.1. *Statistiques descriptives*

4.2.5.1.1. Description de la population d'étude en 2007 et en 2015

Les principales caractéristiques sociodémographiques et médicales de la population d'étude ont été décrites pour la première et dernière année de la période d'étude : sexe, âge au cours de l'année étudiée, existence d'une ALD, type d'ALD, existence d'une hospitalisation MCO ou HAD, et diagnostic principal d'hospitalisation.

Les diagnostics principaux (DP) d'hospitalisation identifiés étaient pour les hospitalisations MCO le DP du Résumé de Sortie Standardisé et pour les hospitalisations HAD le DP du mode de prise en charge principal.

4.2.5.1.2. Description de la prévalence des indicateurs de co-prescriptions inappropriées

4.2.5.1.2.1. Sur l'ensemble de la période d'étude (2007 à 2015)

Pour chacun des six indicateurs de co-prescription, ont été estimées :

- **la prévalence de sujets exposés à la co-prescription inappropriée** : il s'agit de l'effectif de sujets âgés présentant l'indicateur au cours de l'ensemble de la période d'étude rapporté à l'effectif de la population d'étude sur la même période (2007-2015);
- **la prévalence d'ordonnances comportant la co-prescription inappropriée** : il s'agit du nombre d'ordonnances comportant la co-prescription inappropriée au cours de l'ensemble de la période d'étude rapporté au nombre d'ordonnances réalisées sur l'ensemble de la période d'étude ;
- **la géolocalisation des sujets exposés à la co-prescription inappropriée par région** : il s'agit de l'effectif de sujets présentant l'indicateur par région au cours de l'ensemble de la période d'étude rapporté à l'effectif de sujets par région ayant eu au moins un remboursement de médicament sur l'ensemble de la période d'étude ;
- **la spécialité médicale des prescripteurs** : il s'agit du nombre de co-prescriptions réalisées selon les spécialités médicales pour chaque indicateur rapporté au nombre de co-prescriptions totales réalisées pour chaque indicateur ;
- **une extrapolation des données à la France en 2007 et 2015** : l'ordre de grandeur du nombre de sujets âgés exposés à l'indicateur dans la population âgée française a été estimé en 2007 et 2015 à partir des données d'extrapolation de l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE). Il s'agit de coefficients pondérés chaque année en fonction de l'âge, permettant ainsi de pallier aux fluctuations d'échantillonnage. Ces nombres sont donnés à titre d'illustration et ne peuvent être considérés comme des estimations exactes puisque l'échantillon analysé ne représente pas la totalité de l'EGB. Les sujets exposés plusieurs fois à l'indicateur la même année ne sont comptabilisés qu'une seule fois.

4.2.5.1.2.2. Par année calendaire

Pour chacun des six indicateurs de co-prescription, ont été estimées :

- **la prévalence annuelle de sujets exposés à la co-prescription inappropriée** : elle correspond à l'effectif de sujets âgés présentant l'indicateur au cours de l'année rapporté à l'effectif de la population d'étude de la même année,
- **la prévalence annuelle d'ordonnances comportant la co-prescription inappropriée** : elle correspond au nombre d'ordonnances comportant la co-prescription inappropriée au cours de l'année rapporté au nombre total d'ordonnances réalisées la même année.

Cette description annuelle a été réalisée de façon globale mais aussi selon l'âge en classes : [75-84 ans] et ≥ 85 ans.

4.2.5.2. *Statistiques analytiques*

4.2.5.2.1. Description de la prévalence mensuelle des indicateurs de co-prescriptions inappropriées

Pour chacun des six indicateurs de co-prescriptions inappropriées, la **prévalence mensuelle de sujets exposés à la co-prescription inappropriée** de 2007 à 2015 a été estimée. Elle correspond à l'effectif de sujets âgés présentant l'indicateur au cours du mois rapporté à l'effectif de la population d'étude du même mois. A l'issue de cette étape, une série chronologique était disponible pour chacun des indicateurs de co-prescriptions inappropriées.

4.2.5.2.2. Evaluation de la tendance des séries chronologiques

Une description des séries chronologiques a été réalisée pour chaque indicateur de co-prescriptions inappropriées. Cette étape a consisté en la décomposition des séries chronologiques selon leurs 3 composantes par l'utilisation de la moyenne mobile (fonction *decompose* du package *forecast*) :

- la tendance : correspond à la forme générale de la série,
- la composante saisonnière : correspond aux fluctuations régulières autour de la tendance se répétant d'une période à l'autre sur la même durée à chaque fois,
- la composante résiduelle : correspond à la partie aléatoire de la série.

Un modèle de décomposition additif ou multiplicatif a été utilisé après évaluation graphique de chaque indicateur supposant soit dans le premier cas que l'amplitude des composantes saisonnière et résiduelle était constante au cours du temps, soit dans le second cas qu'elle variait proportionnellement à la tendance.

Au vu de l'objectif, un ajustement saisonnier a été effectué afin d'éliminer les variations liées à la saisonnalité par l'utilisation de la moyenne mobile (fonction *seasadj* du package *forecast*). Le but in fine était de modéliser la tendance des séries chronologiques pour chaque indicateur.

4.2.5.2.3. Evaluation de l'impact de recommandations sur la prévalence de sujets exposés aux indicateurs de co-prescriptions inappropriées

Secondairement, pour certains des indicateurs de co-prescriptions inappropriées pour lesquels la date précise de communication d'une recommandation a été mise en évidence, un modèle de régression segmentée de type Interrupted Time Series (ITS) a été réalisé (60). Ce modèle permet d'explorer l'impact longitudinal d'un changement de politique ou d'une intervention (dans ce cas, la publication d'une recommandation) sur des données de séries temporelles, c'est-à-dire des mesures répétées d'un résultat donné à des intervalles réguliers (mensuels ou trimestriels) (60,61).

Seules deux interventions (recommandations) ont été retenues par indicateur. Si un même indicateur de co-prescription inappropriée était recensé par plusieurs communications au cours de la période d'étude, les communications publiées en France sous forme de références opposables et les communications courtes ont été privilégiées (les fiches de bon usage du médicament plutôt que les rapports faisant un état des lieux, ont été considérées comme plus adaptées à la pratique des cliniciens).

Sur chaque série chronologique, **l'impact de deux interventions a été analysé**. Il est important de noter que cette analyse exige que le moment de l'événement soit spécifié *a priori*. **L'hypothèse émise au préalable était l'absence d'impact des recommandations sur la prévalence de sujets exposés aux indicateurs de co-prescriptions inappropriées.**

La fonction *generalized least squares* (*gls* du package *nlme*) a été utilisée. Il s'agit d'une estimation par les moindres carrés généralisés, qui contrairement aux moindres carrés permet de prendre en compte l'autocorrélation pouvant exister au sein des données, sans biais sur l'estimation des erreurs standards des paramètres du modèle.

Chaque série chronologique a été divisée en 2 parties : segments pré et post-intervention dont les niveaux de base (intercepts) et les tendances (pentes) ont été estimés. Une modification significative de ces paramètres correspondait à un effet de l'intervention. Il a pu ainsi être évalué si :

- L'intervention était associée à un changement significatif de niveau de la prévalence de l'indicateur de co-prescription inappropriée le mois de l'intervention ;
- Un changement significatif de pente post-intervention de la prévalence était mis en évidence.

Afin d'estimer au mieux la tendance de chaque série chronologique en fonction des interventions, elle a été représentée dans le modèle de manière paramétrique grâce à des polynômes d'ordre 1, 2 et 3. Ainsi pour chaque indicateur de co-prescriptions inappropriées, trois modèles ont été construits avec 3 tendances (modélisées par des fonctions linéaire, quadratique et cubique) afin de comparer les prédictions de chaque modèle avec les données observées.

Cette modélisation a permis de choisir *a priori* le polynôme pour représenter la tendance qui ajuste au mieux les données en fonction des interventions à partir de l'évaluation graphique. La confirmation *a posteriori* par le Bayesian Information Criterion (BIC) a aussi été utilisée afin de sélectionner le meilleur modèle, c'est-à-dire celui qui minimise le BIC. Le critère d'Akaike a été utilisé afin de corroborer les résultats obtenus.

Une vérification *a posteriori* de l'autocorrélation des résidus du modèle a été réalisée, notamment via l'utilisation du test de Durbin-Watson (fonction *dwttest* package *lmtest*). L'hypothèse nulle (H0) était « il n'y a pas d'autocorrélation entre les résidus » et l'hypothèse alternative (H1) « il existe une autocorrélation des résidus ».

Le cas échéant, si une autocorrélation des résidus était présente, alors elle a été prise en considération par l'ajout de termes « ARIMA » au modèle (fonction *auto.arima* package *forecast*). Cette fonction renvoie le meilleur modèle ARIMA adapté aux données selon la valeur du BIC, du critère d'Akaike (AIC) ou de l'AIC corrigé (62).

L'absence d'autocorrélation à la suite de cette étape a été vérifiée par le test de Ljung-Box. L'hypothèse nulle (H0) était « il n'y a pas de corrélation entre les résidus » et l'hypothèse alternative (H1) « il existe une autocorrélation des résidus ».

Enfin, l'adéquation du modèle final a été vérifiée (normalité et homoscédasticité des résidus, évolution des résidus au cours du temps).

4.3. Résultats

4.3.1. Statistiques descriptives

4.3.1.1. Population d'étude 2007-2015

4.3.1.1.1. Diagramme de flux

Dans l'EGB, suite à l'extraction des données, 91446 sujets étaient âgés d'au moins 75 ans de 2007 à 2015 et parmi eux seuls 67520 étaient affiliés au régime général de l'Assurance Maladie. Puis 6037 sujets ont été exclus (5520 sujets n'ont pas eu de remboursement de médicament au cours de leur suivi et 517 sujets n'avaient soit pas d'identifiant prescripteur, soit une date de prescription hors de la période d'affiliation). Au total, 61483 sujets ont été inclus constituant la population d'étude de 2007 à 2015 (Figure 1).

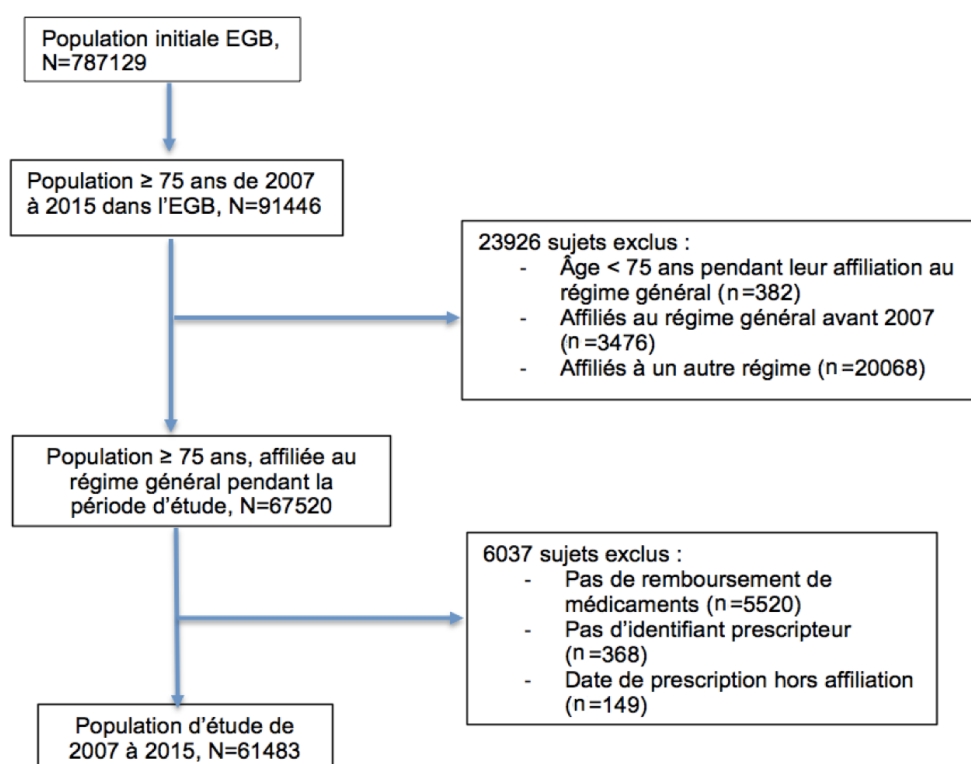


Figure 1 : Diagramme de flux de la population d'étude des sujets âgés d'au moins 75 ans issue de l'EGB de 2007 à 2015, France

4.3.1.1.2. Description de la population d'étude en 2007 et 2015

La population des sujets de l'EGB éligible pour les analyses correspondait à un échantillon de l'EGB sélectionné selon les critères d'inclusion. L'effectif de cet échantillon a augmenté au cours des années passant d'un peu plus de 32600 sujets en 2007 à un peu plus de 41000 en 2015, ce qui correspond à une augmentation de 25,7% (Tableau 2).

Une relative stabilité des caractéristiques de l'âge de la population d'étude entre 2007 et 2015 a été observée. La classe d'âge la plus représentée est celle des [75-84 ans] quelle que soit l'année même si il existe une diminution relative entre 2007 (74,3%) et 2015 (67,2%).

Plus des deux tiers des sujets étaient de sexe féminin (66% en 2007 contre 63,3% en 2015). Quelle que soit l'année, plus de la moitié des sujets bénéficiaient d'au moins une ALD exonérante, soit 54,8% des sujets en 2007 contre 61% en 2015, témoignant d'une augmentation de 6% en 9 ans.

Plus d'un tiers de sujets ont bénéficié d'au moins une hospitalisation, 33,2% en 2007 contre 34,9% en 2015 témoignant d'une légère hausse des hospitalisations. Il s'agissait d'hospitalisations en MCO en très grande majorité.

Tableau 2 : Description des caractéristiques de la population d'étude en 2007 et 2015, en France

Caractéristiques	Année 2007	Année 2015
	Population totale n=32632	Population totale n=41029
Age (en années)		
Moyenne (écart-type)	81,5 (5,2)	82,4 (5,5)
Age médian	80	82
[Min-Max]	75-111	75-108
[Q1-Q3]	77-85	78-86
Age, n (%)		
[75-84 ans]	24234 (74,3)	27592 (67,2)
≥ 85 ans	8398 (25,7)	13437 (32,8)
Sexe, n (%)		
Homme	11085 (34,0)	15041 (36,7)
Femme	21547 (66,0)	25988 (63,3)
Au moins 1 ALD, n (%)	17898 (54,8)	25041 (61,0)
Au moins 1 hospitalisation, n (%)	10831 (33,2)	14327 (34,9)
MCO	10822 (33,2)	14317 (34,9)
HAD	100 (0,3)	124 (0,3)

Les ALD les plus représentées étaient « Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique » (14,2% en 2007 et 16,5% en 2015), « Hypertension artérielle sévère » (12,1% en 2007 et 8,9% en 2015), « Diabète de type 1 et diabète de type 2 » (11,1% en 2007 et 16,1% en 2015), « Maladie coronaire » (10% en 2007 vs 11,5% en 2015) et « Insuffisance cardiaque grave, cardiopathies vasculaires graves, troubles du rythme graves, cardiopathies congénitales graves » (8,2% en 2007 et 13,5% en 2015) (Figure 2 et Annexe 7). Ainsi les types d'ALD les plus fréquentes restent identiques entre 2007 et 2015, cependant leur prévalence est plus importante en 2015 sauf pour l'ALD « Hypertension artérielle sévère » qui est moindre, en lien avec la suppression de cette ALD de la liste des ALD exonérantes depuis 2011. Ces ALD sont pour la plupart en lien avec les indicateurs retenus.

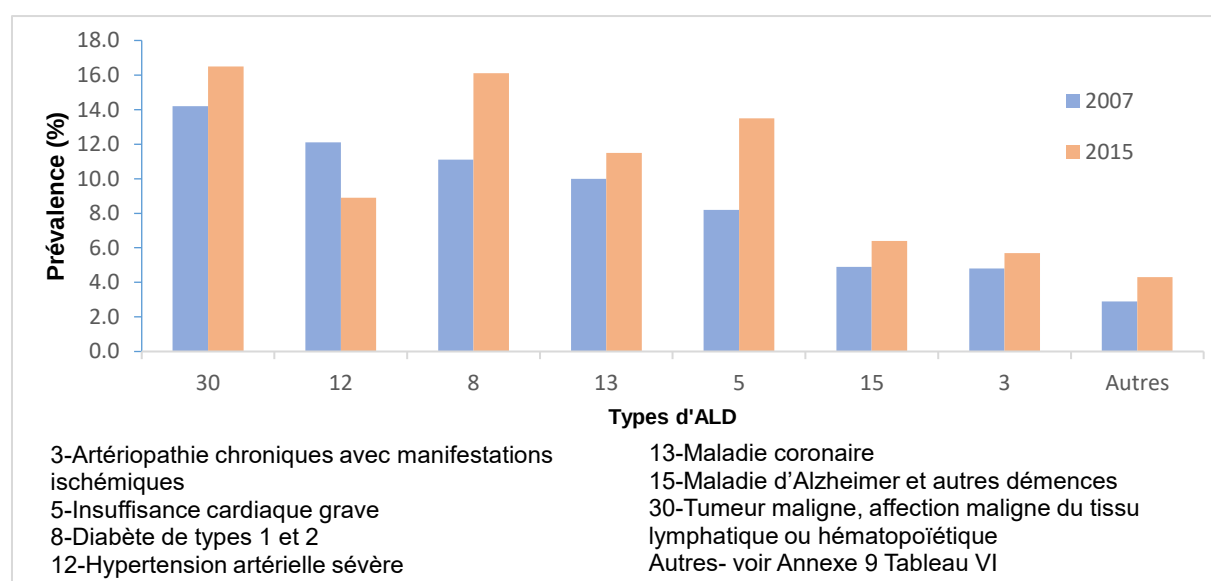


Figure 2 : Prévalence des ALD chez les sujets âgés en 2007 et 2015, dans la population d'étude, en France

En termes d'hospitalisations, les diagnostics principaux d'hospitalisation étaient les « Maladies de l'appareil circulatoire » (9% en 2007 et 9,3% en 2015), les « Facteurs influant sur l'état de santé et motifs de recours aux services de santé » (5,8% en 2007 et 7,5% en 2015), les « Maladies de l'œil et de ses annexes » (5,3% en 2007 et 5,4% en 2015) ainsi que les « Maladies de l'appareil digestif » (5,2 % en 2007 et 2015). Ainsi, en fonction des diagnostics principaux d'hospitalisation, la prévalence entre 2007 et 2015 augmente ou reste stable. Aucune décroissance n'est constatée. (Figure 3 et Annexe 8).

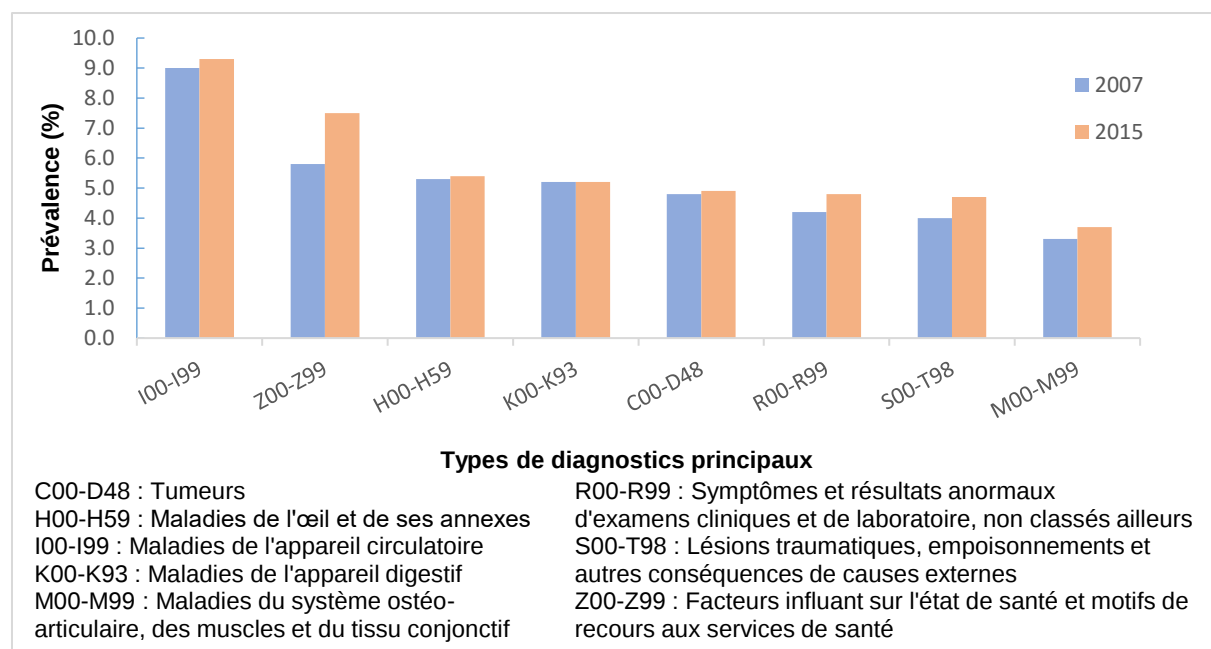


Figure 3 : Prévalence des types de diagnostics principaux d'hospitalisations chez les sujets âgés en 2007 et 2015, dans la population d'étude, en France

Parmi les deux types d'hospitalisations distinguées, plus de 30% des sujets ont eu au moins une hospitalisation MCO (33,2% en 2007 et 34,9% en 2015) contre seulement 0,3% en HAD en 2007 et 2015. Concernant les hospitalisations MCO, les deux diagnostics principaux d'hospitalisation les plus représentés étaient en 2007 et en 2015 les « Maladies de l'appareil circulatoire » (respectivement 9% et 9,2%), les « Facteurs influençant sur l'état de santé et motifs de recours aux services de santé » (5,8% en 2007 et 7,4% en 2015). Concernant les diagnostics principaux d'hospitalisation HAD, les plus représentés étaient les « Tumeurs » (0,1%) quelle que soit l'année, puis les « Maladies de l'appareil circulatoire » (<0,1%), en 2007 alors qu'en 2015 ont été retrouvés les « Symptômes, signes et résultats anormaux d'examens cliniques et de laboratoire, non classés ailleurs » (0,1%) (Annexe 8).

4.3.1.2. Description de la prévalence des indicateurs de co-prescriptions inappropriés

4.3.1.2.1. Sur l'ensemble de la période d'étude (2007 à 2015)

4.3.1.2.1.1. Estimation des prévalences

Sur l'ensemble de la période d'étude, 30% des sujets étudiés (18713 sujets) ont été exposés à une co-prescription inappropriée d'au moins 1 des 6 indicateurs, ce qui correspond à 4,5% des ordonnances délivrées. La prévalence de sujets exposés à la co-prescription inappropriée diminuait avec le nombre d'indicateurs coexistants sur l'ordonnance : 25,8% des sujets ont fait l'objet d'une ordonnance comportant un seul indicateur contre 0,65% des sujets avec un

maximum de 3 indicateurs. Aucun sujet n'a été exposé à une ordonnance comportant plus de 4 indicateurs de co-prescriptions coexistants.

On observe d'autre part qu'un certain nombre d'ordonnances comportaient plusieurs indicateurs de co-prescriptions inappropriées. Plus le nombre d'indicateurs coexistants sur la même ordonnance était élevé, plus la prévalence d'ordonnances diminuait. Aucune ordonnance ne comportait plus de 4 indicateurs de co-prescription (Tableau 3).

Tableau 3 : Prévalence de sujets exposés et prévalence d'ordonnances selon le nombre d'indicateurs de co-prescriptions inappropriées coexistant sur la même ordonnance, sur l'ensemble de la période d'étude, 2007 à 2015, France

Nombre d'indicateurs coexistants	Prévalence de sujets exposés n=18713		Prévalence d'ordonnances n=155680	
	n	%*	n	%**
1 indicateur	15861	25,8	140399	4,05
2 des indicateurs	2434	3,96	13458	0,39
3 des indicateurs	401	0,65	1765	0,05
4 des indicateurs	17	0,03	58	<0,01
5 des indicateurs	0	0	0	0
tous les indicateurs, soit 6	0	0	0	0

* calculé avec pour dénominateur la population d'étude de 2007 à 2015 (N=61483)

** calculé avec pour dénominateur le nombre total d'ordonnances réalisées dans la population d'étude de 2007 à 2015 (N=3462876)

Le tableau 4 décrit pour chaque indicateur sur l'ensemble de la période d'étude, la prévalence de sujets exposés à la co-prescription inappropriée et la prévalence d'ordonnances comportant la co-prescription inappropriée.

Les indicateurs de co-prescription les plus fréquents sur l'ensemble de la période d'étude étaient par ordre décroissant l'indicateur D « co-prescription d'un AINS et d'un IEC ou ARA2 » (21,5% des sujets exposés), l'indicateur E « association d'au moins deux anticholinergiques » (5,5% des sujets) et l'indicateur B « association de metformine et d'un AINS » (3,8% des sujets). Les autres indicateurs avaient une prévalence moindre avec moins de 3% des sujets exposés.

La prévalence d'ordonnances comportant la co-prescription inappropriée était faible pour cinq des six indicateurs analysés (en moyenne de 0,5% des ordonnances totales réalisées sur la période d'étude pour tous les indicateurs hormis l'indicateur D dont la prévalence était de 2,7% des ordonnances).

Tableau 4: Prévalence par indicateur des sujets exposés à la co-prescription inappropriée et prévalence par indicateur d'ordonnances comportant la co-prescription inappropriée dans la population d'étude de 2007 à 2015, en France (N=61483)

Indicateurs de co-prescriptions inappropriées		Prévalence de sujets exposés*		Prévalence d'ordonnances**	
		n	%	n	%
A	Association d'au moins trois antidiabétiques oraux	1696	2,8	20665	0,6
B	Association de metformine et d'un AINS	2319	3,8	12771	0,4
C	Association d'un anticoagulant oral et d'un AINS	1660	2,7	9811	0,3
D	Association d'un IEC ou ARA2 et d'un AINS	13247	21,5	94013	2,7
E	Association d'au moins deux anticholinergiques à visée systémique	3374	5,5	17557	0,5
F	Association d'un anticholinestérasique et d'un médicament bradycardisant	1365	2,2	18025	0,5

* Dénominateur = population d'étude entre 2007 et 2015 (N= 61483)

** Dénominateur = nombre total d'ordonnances réalisées dans la population d'étude (N=3462876)

4.3.1.2.1.2. Géolocalisation des sujets exposés à la co-prescription inappropriée par région

Les cartes ci-dessous représentent pour chaque indicateur de co-prescription inappropriée, la prévalence de sujets exposés à la co-prescription inappropriée par région (Figure 4 et Annexe 9).

Pour les indicateurs A, C et F, la prévalence de sujets exposés était faible (< 4%) quelle que soit la région entre 2007 et 2015.

Concernant l'indicateur B, la prévalence était la plus haute pour la région Hauts-de-France avec 6,2% des sujets exposés. Cette prévalence était moindre (entre 4 et 6%) dans les régions Grand Est, Centre-Val de Loire, Nouvelle Aquitaine, Occitanie, PACA et Corse.

Pour l'indicateur E, quelle que soit la région, la prévalence de sujets exposés était supérieure à 4%. Les régions Hauts-de-France (7,3%), Bourgogne-Franche-Comté (6,3%), Nouvelle Aquitaine (6,0%) et PACA (6,3%) étaient les plus exposées à la co-prescription de l'indicateur. Pour l'indicateur D, la prévalence de sujets exposés était de loin la plus élevée dans la région Hauts-de-France avec 31,3% de sujets. La région la moins touchée était la Bretagne avec 17,8% des sujets exposés.

La géolocalisation des sujets exposés à la co-prescription était hétérogène en fonction des indicateurs et selon les régions. Pour trois indicateurs B, D et E, la région Hauts-de-France atteignait le seuil supérieur de la prévalence de sujets exposés.

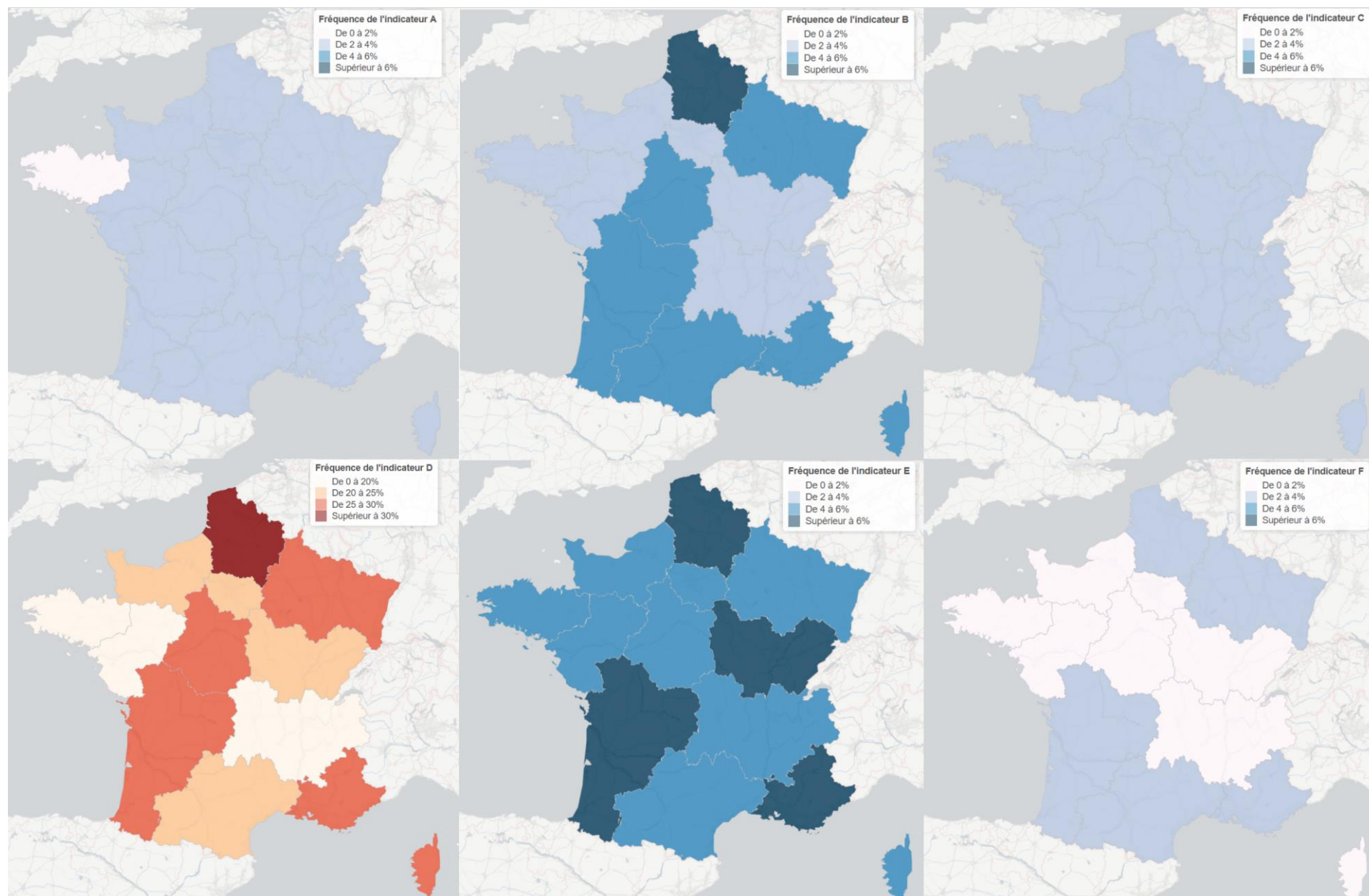


Figure 4 : Géolocalisation pour chaque indicateur des sujets exposés à la co-prescription inappropriée selon les régions, de 2007 à 2015, en France

4.3.1.2.1.3. Spécialités médicales des prescripteurs

Quel que soit l'indicateur de co-prescription inappropriée analysé, plus de 92% des co-prescriptions inappropriées ont été réalisées par des spécialistes de médecine générale entre 2007 et 2015. Toutefois d'autres spécialités étaient retrouvées de façon notable selon les indicateurs (Annexe 10).

Sur la période d'étude, pour l'indicateur A, 95,8% des co-prescriptions étaient réalisées par des spécialistes de médecine générale et 2,7% par des endocrinologues. Pour l'indicateur E, 92,3%, des co-prescriptions étaient effectuées par des spécialistes de médecine générale, 4,1% par des psychiatres et 2% par des pneumologues.

Les co-prescriptions des indicateurs B, C, D et F étaient réalisées en quasi-totalité par des médecins généralistes (>98%).

4.3.1.2.1.4. Extrapolation des données à la population française en 2007 et 2015

Seuls les affiliés au régime général (couvrant environ 85% de la population) ont été considérés au sein de l'EGB (échantillon au 1/97^{ème} de la population couverte par l'Assurance Maladie). En 2015, 41029 sujets âgés ont été inclus dans l'analyse. Parmi eux, 2877 sujets avaient été exposés à au moins une co-prescription de l'indicateur D, soit une prévalence de co-prescription de 7% (IC95% : 6,7 - 7,2). Cette prévalence apparaissait diminuée par rapport à la prévalence estimée en 2007 (10,7% ; IC95% 10,4 - 11,0), pour laquelle 3484 sujets âgés ont été identifiés parmi les 32632 sujets éligibles pour l'analyse (Tableau 5).

L'extrapolation des résultats à partir de ces fractions d'échantillonnage ferait estimer à 454550 sujets le nombre de sujets âgés en France exposés au moins une fois à la co-prescription de l'indicateur D en 2015 contre un peu plus de 493300 en 2007 et à 158704 sujets pour l'indicateur A en 2015 contre seulement 35996 sujets en 2007.

Tableau 5 : Prévalence de sujets exposés à la co-prescription et estimation d'extrapolation à la population française de l'effectif de sujets âgés exposés pour chaque indicateur en 2007 et 2015 dans l'EGB

Indicateurs	Au moins une co-prescription de l'indicateur en 2007			Extrapolation 2007	Au moins une co-prescription de l'indicateur en 2015			Extrapolation 2015
	n	%*	IC95%	n	n	%**	IC95%	n
A	251	0,8	(0,7 - 0,9)	35996	764	1,9	(1,8 - 2,0)	158704
B	418	1,3	(1,2 - 1,4)	158704	522	1,3	(1,2 - 1,4)	96440
C	332	1	(0,9 - 1,1)	46914	275	0,7	(0,6 - 0,8)	48041
D	3484	10,7	(10,4 - 11,0)	493306	2877	7,0	(6,7 - 7,2)	454550
E	834	2,6	(2,4 - 2,8)	117761	431	1,1	(1,0 - 1,2)	65897
F	409	1,3	(1,2 - 1,4)	57225	288	0,7	(0,6 - 0,8)	41611

* calculé avec pour dénominateur la population d'étude en 2007 (n=32632)

** calculé avec pour dénominateur la population d'étude en 2015 (n=41029)

4.3.1.2.2. Par année calendaire

4.3.1.2.2.1. Prévalence annuelle de sujets exposés à la co-prescription inappropriée

Les principaux résultats de la prévalence annuelle des sujets exposés à la co-prescription inappropriée sont présentés ci-dessous dans la figure 5. L'indicateur D était le plus fréquent chez les sujets âgés quelle que soit l'année, suivi de l'indicateur E sur la période 2007 à 2015. Hormis l'indicateur A pour lequel une augmentation de prévalence au fur et à mesure du temps chez les sujets âgés était observée, pour les autres indicateurs la prévalence était relativement stable ou diminuait au cours du temps.

La prévalence de sujets exposés à l'indicateur A a été multipliée par deux en 9 ans passant de 0,8% en 2007 à 1,9% en 2015.

La prévalence de sujets exposés aux indicateurs E et F diminuait. Pour l'indicateur E, elle diminuait de plus de la moitié passant de 2,6% en 2007 à 1,1% en 2015, et pour l'indicateur F la prévalence était de 1,3% en 2007 contre 0,7% en 2015.

La prévalence de sujets exposés aux indicateurs B et C restait relativement stable au cours du temps, oscillant entre 1,3 et 1,6% pour l'indicateur B et entre 1,2% et 0,9% pour l'indicateur C sauf en 2015 où elle diminuait à 0,7%.

L'indicateur D avait la plus forte prévalence chez les sujets âgés. Elle oscillait entre 10,7% et 11,1% entre 2007 et 2010, puis diminuait jusqu'à 7% en 2015 (Annexe 11).

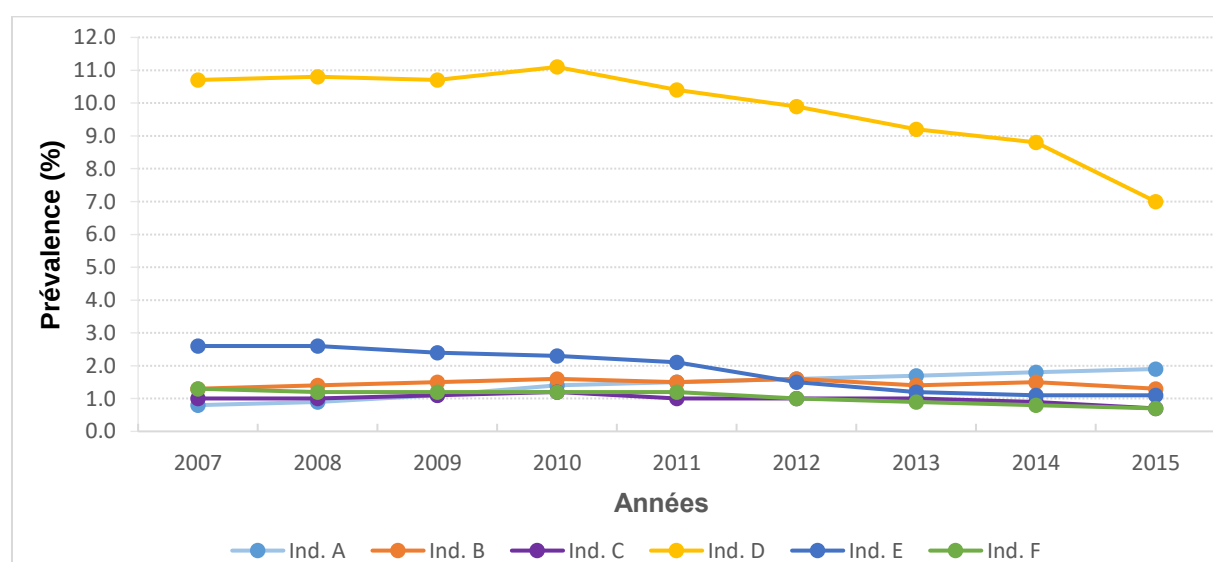


Figure 5 : Prévalence annuelle par indicateur des sujets exposés à la co-prescription inappropriée dans la population d'étude de 2007 à 2015, en France

4.3.1.2.2.2. Prévalence annuelle d'ordonnances comportant la co-prescription inappropriée

La prévalence annuelle d'ordonnances comportant la co-prescription inappropriée pour chacun des indicateurs est représentée dans la figure 6. Elle est relativement faible puisque pour l'ensemble des indicateurs, elle était inférieure à 1% des ordonnances réalisées chaque année, à l'exception de l'indicateur D où la prévalence atteignait 3% des ordonnances en 2007 et diminuait jusqu'à atteindre 1,3% en 2015.

La prévalence d'ordonnances comportant la co-prescription inappropriée diminuait pour les indicateurs D, E et F. Pour l'indicateur E elle passait de 0,7% en 2007 à 0,3% en 2015 et l'indicateur F de 0,6% à 0,4%.

Pour les indicateurs B et C, la prévalence était stable (respectivement 0,4% et 0,3% des prescriptions chaque année) avec une légère baisse en 2015.

Tandis que pour l'indicateur A, elle a doublé au cours du temps chez les sujets âgés passant de 0,3% des ordonnances en 2007 dans la population d'étude à 0,8% des ordonnances réalisées en 2015 (Annexe 11).

Pour chaque indicateur analysé, l'évolution dans le temps de la prévalence du nombre d'ordonnances comportant la co-prescription inappropriée était quasi similaire à l'évolution de la prévalence des sujets exposés à la co-prescription inappropriée.

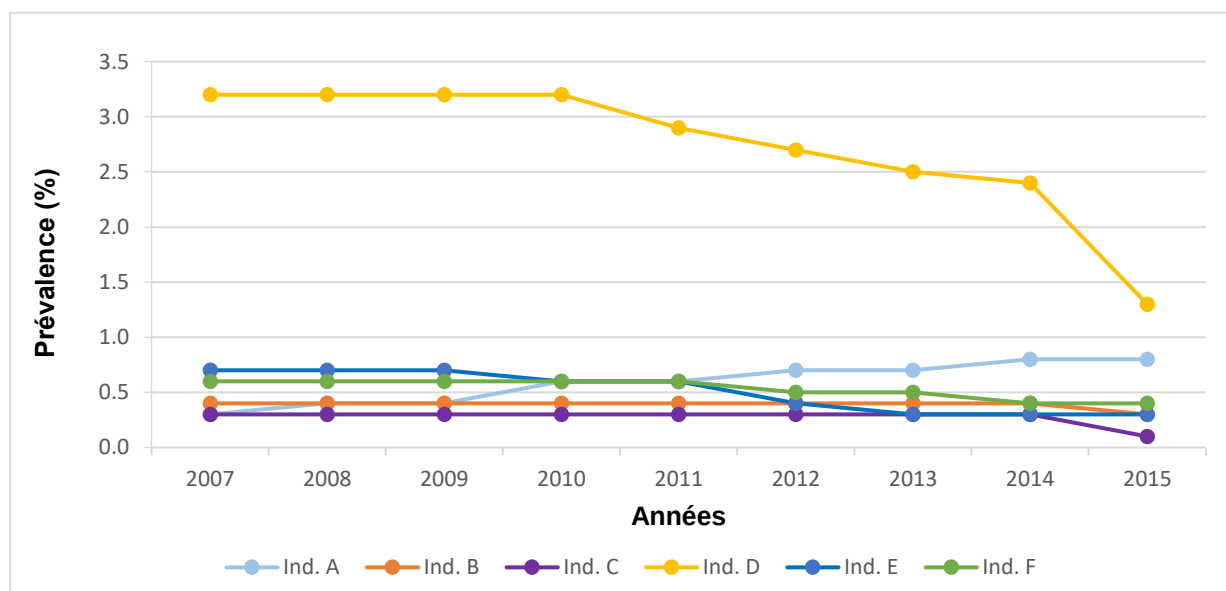


Figure 6 : Prévalence annuelle par indicateur d'ordonnances comportant la co-prescription inappropriée dans la population d'étude de 2007 à 2015, en France

4.3.1.2.2.3. Stratification selon l'âge

Selon l'âge, la prévalence annuelle de sujets exposés aux indicateurs de co-prescriptions inappropriées A, B et D était plus élevée chez les sujets âgés de 75 à 84 ans comparativement aux sujets de 85 ans et plus. Pour l'indicateur A, une différence de prévalence a été observée qui s'est accentuée entre les deux classes d'âges passant de 0,8% en 2007 à 1,6% en 2015. Pour l'indicateur B, la différence de prévalence entre les deux classes d'âges était à peu près stable au cours de la période d'étude avec un écart moyen de 1,2%. Pour l'indicateur D, l'écart de prévalence entre les deux classes d'âge diminuait au cours du temps passant de 3,5% en 2007 à 2,6% en 2015.

L'indicateur F quant à lui était plus prévalent chez les sujets de 85 ans et plus comparativement à ceux de la classe d'âge de 75 à 84 ans. La différence de prévalence entre les deux classes d'âge diminuait légèrement au cours du temps passant de 1,1% en 2007 à 0,7% en 2015.

La prévalence annuelle des sujets exposés aux indicateurs C et E était quasiment similaire entre les deux classes d'âge. En effet quelle que soit la classe d'âge pour l'indicateur C, la prévalence moyenne était de 1% de 2007 à 2015, et pour l'indicateur E elle était de 1,8%. (Figure 7 et Annexe 12).

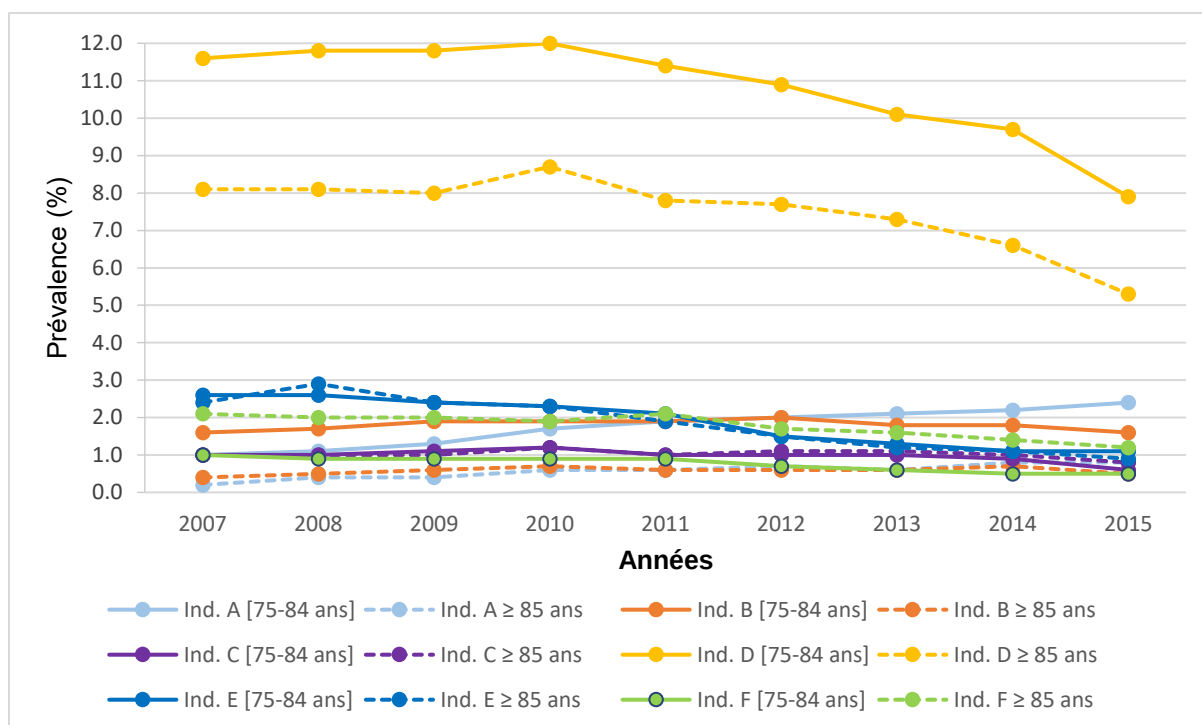


Figure 7 : Prévalence annuelle par indicateur des sujets exposés à la co-prescription inappropriée dans la population d'étude en fonction de l'âge de 2007 à 2015, en France

Concernant la prévalence d'ordonnances comportant la co-prescription inappropriée en fonction des 2 classes d'âge, elle était la plus élevée pour l'indicateur D quelle que soit la classe d'âge, pour l'indicateur F chez les sujets de 85 ans et plus ainsi que pour l'indicateur A chez les sujets âgés de 75 à 84 ans à partir de 2011.

La prévalence d'ordonnances comportant les indicateurs A, B et D était plus fréquente chez les sujets âgés de 75 à 84 ans que chez les sujets de 85 ans et plus. Pour l'indicateur D, la différence de prévalence entre les deux classes d'âge était importante (1,2% en 2007) et tendait à diminuer au fil du temps (0,7%) en 2015, tandis que pour l'indicateur B elle était à peu près stable avec une différence de prévalence moyenne de 0,3% entre les classes d'âge. Pour l'indicateur A, l'écart de prévalence entre les deux classes d'âge tendait à s'accroître au fil du temps puisque la prévalence augmentait chez les sujets âgés de 75 à 84 ans passant de 0,4% en 2007 à 1,1% en 2015 alors que chez les plus de 85 ans elle passait de 0,1% à 0,3%. L'indicateur F est le seul pour lequel la prévalence d'ordonnances était plus élevée en moyenne de 0,5% chez les sujets d'au moins 85 ans par rapport aux sujets âgés de 75 à 84ans.

L'indicateur C était prescrit de façon similaire quelle que soit la classe d'âge et pour l'indicateur E une différence moyenne de prévalence de l'ordre de 0,1% entre les deux classes d'âge a été observée au cours du temps (Figure 8 et Annexe 12).

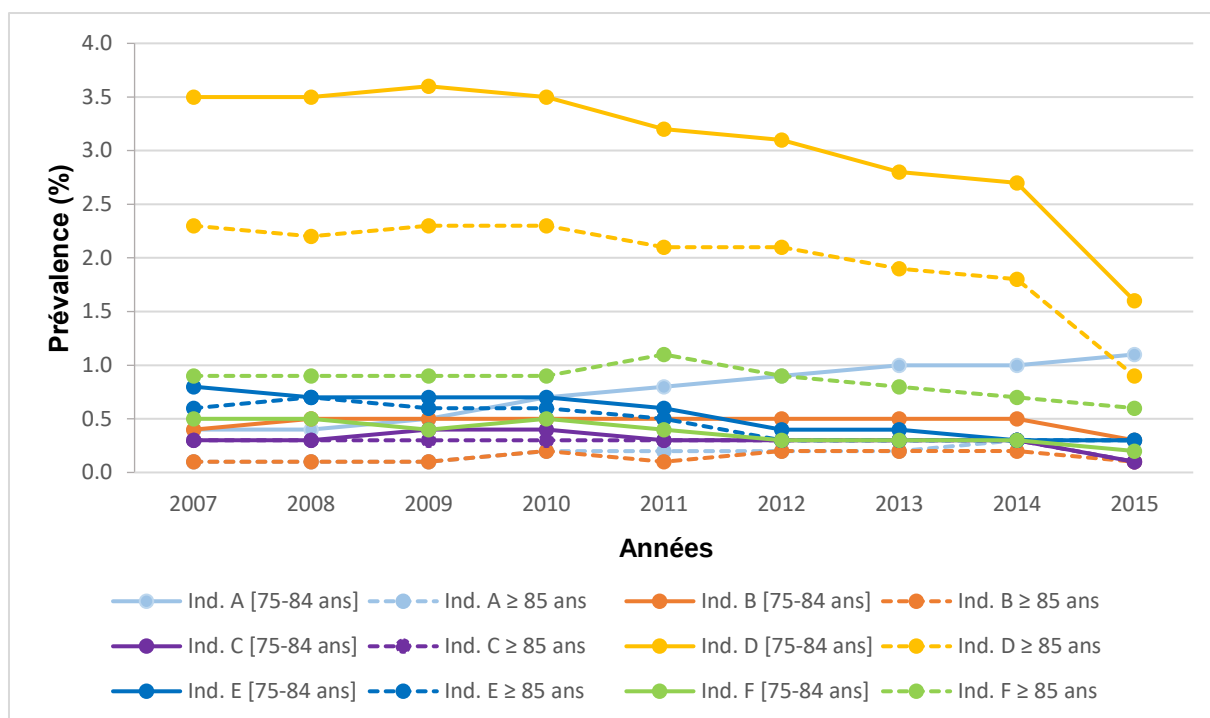


Figure 8: Prévalence annuelle par indicateur d'ordonnances comportant la co-prescription inappropriée dans la population d'étude en fonction de l'âge de 2007 à 2015, en France

4.3.2. Statistiques analytiques

4.3.2.1. Analyse des séries chronologiques

Une composante saisonnière périodique de 12 mois a été mise en évidence pour chaque indicateur, liée à l'utilisation de données mensuelles. Cette composante peut aussi s'expliquer *a priori* par le renouvellement d'ordonnance, les périodes annuelles d'affluence ou non des consultations des sujets âgés chez les médecins ou par les vacances et périodes de fêtes.

Les séries chronologiques obtenues pour chaque indicateur à partir de la prévalence de sujets exposés mensuellement au moins une fois à l'indicateur de co-prescription sont présentées ci-dessous (Figure 9) ainsi que leur décomposition afin d'évaluer la tendance (Figure 10).

La série chronologique obtenue pour l'indicateur A témoignait d'une tendance à la hausse de la prévalence de sujets exposés entre janvier 2007 et décembre 2015 (passant d'environ 0,4% à plus de 1%). Cette tendance positive continue a été confirmée par la décomposition de la série.

Pour l'indicateur B, plusieurs modifications de la tendance sur la période d'étude ont été observées. De 2007 à 2013, la prévalence paraissait globalement stable, oscillant entre 0,3 et 0,6%, témoignant d'une absence de tendance représentée sur la décomposition de la série. A partir de 2013, une tendance négative en 2 phases a été mise en évidence avec une première phase de baisse des prévalences mensuelles jusqu'en 2014 puis une accentuation de cette baisse en 2015 (entre 0,1 et 0,3%).

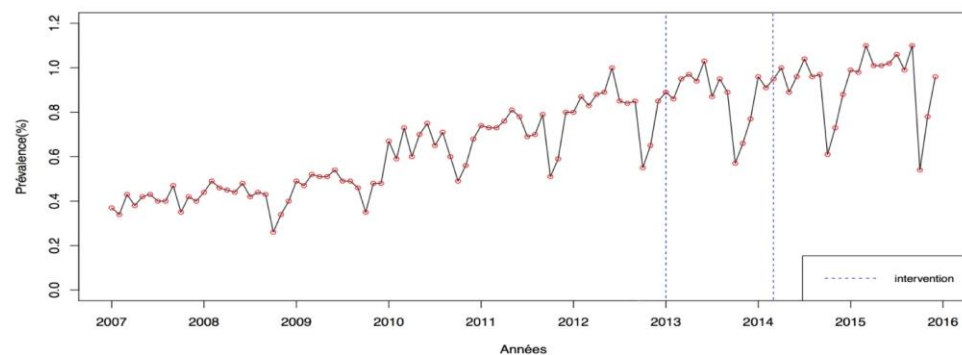
Pour l'indicateur C, globalement la prévalence semblait stable de 2007 à 2014 oscillant entre 0,3 et 0,5% hormis une augmentation vers 2010. Ceci était reflété sur la décomposition de la série par l'absence de tendance jusqu'en 2014 hormis un épisode de tendance positive puis négative entre 2009 et 2011. En 2015, une tendance négative était observée avec diminution des prévalences mensuelles vers 0,1%.

Sur la série obtenue, la prévalence de l'indicateur D était stable de 2007 à 2010, témoignant d'une absence de tendance (prévalence d'environ 4%). A partir de 2010, une tendance négative était observée avec baisse de la prévalence de l'indicateur jusqu'à la fin de l'étude.

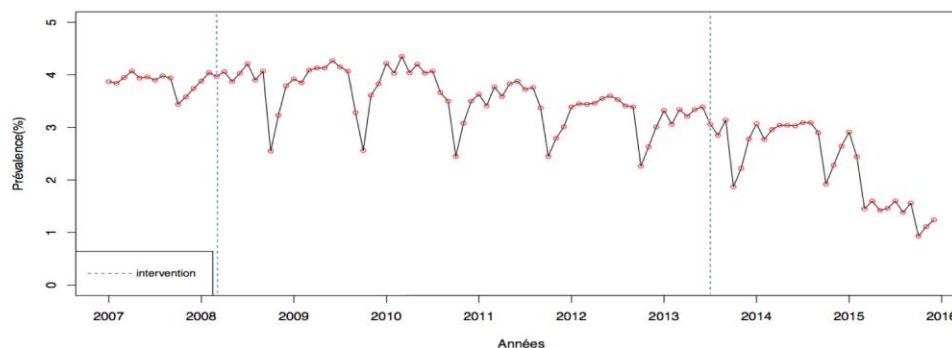
Une accentuation de cette tendance était notée en début d'année 2015 comme peuvent en témoigner les prévalences mensuelles (entre 1 et 1,5%).

Globalement, de 2007 à 2015, la prévalence de l'indicateur E tendait à diminuer (passant environ de 0,9% à 0,2%). Entre 2011 et 2013, la tendance négative s'était accentuée puis stabilisée jusqu'à la fin de l'étude avec une absence de tendance visible.

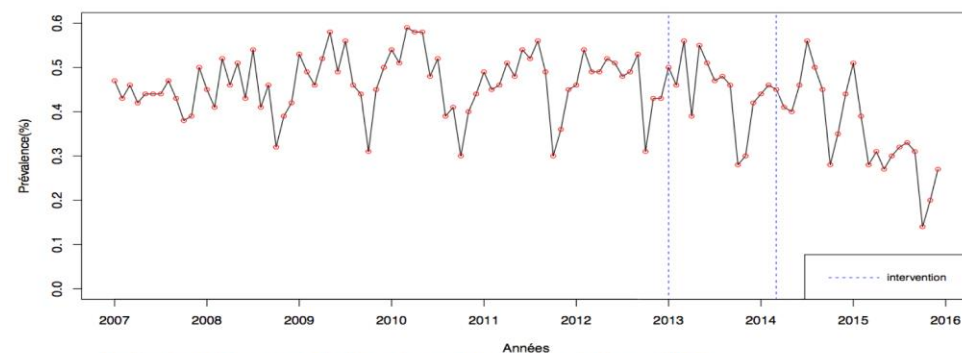
Pour l'indicateur F, il a été mis en évidence une tendance négative continue de la prévalence à partir de 2011 jusqu'à la fin de l'étude. Avant 2011, la prévalence semblait stable malgré une faible diminution de prévalence entre 2007 et 2009.



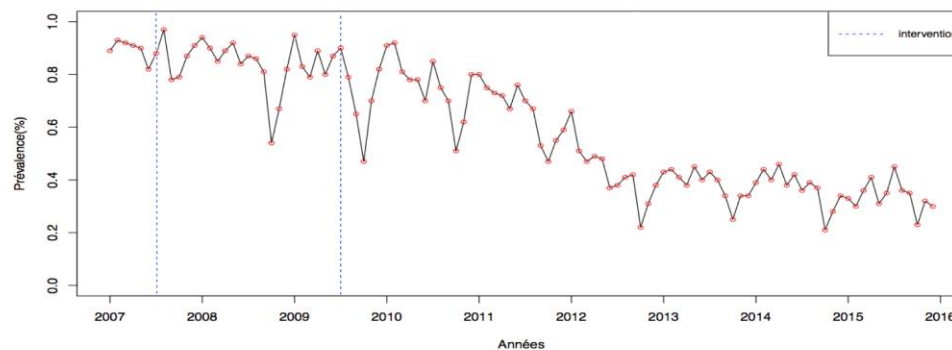
Indicateur A : association d'au moins trois antidiabétiques oraux



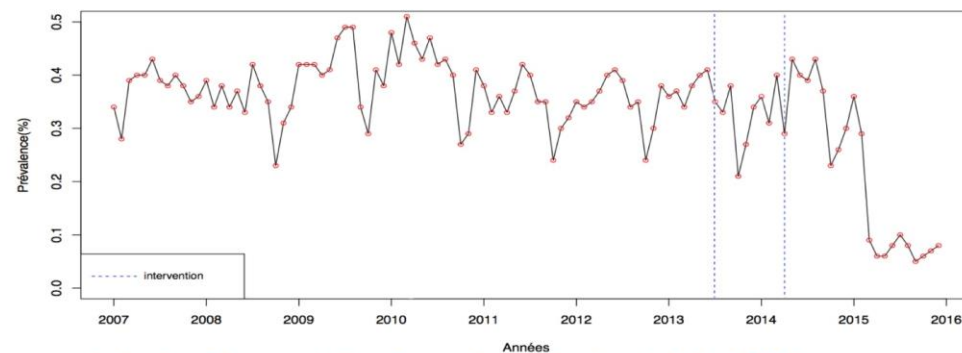
Indicateur D : association d'un IEC ou ARAI et d'un AINS



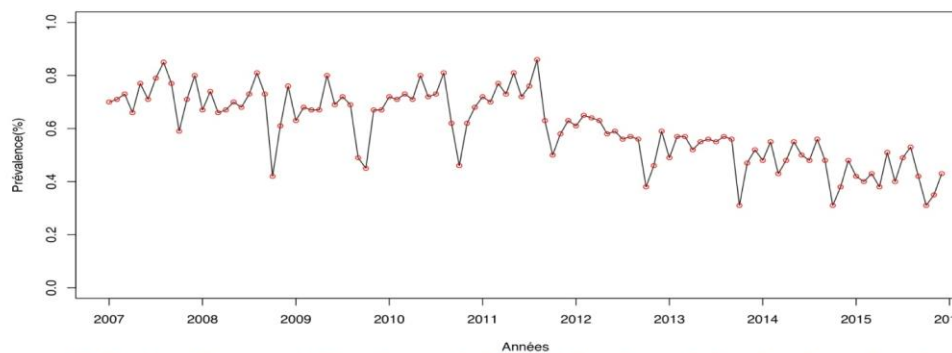
Indicateur B : association de metformine et d'un AINS



Indicateur E : association d'au moins deux anticholinergiques

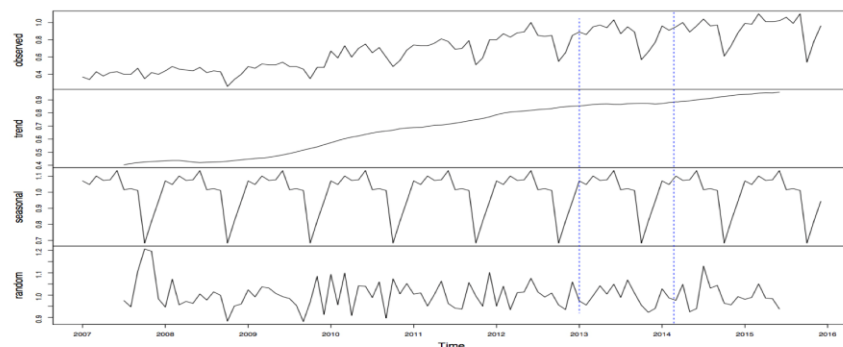


Indicateur C : association d'un anticoagulant oral et d'un AINS

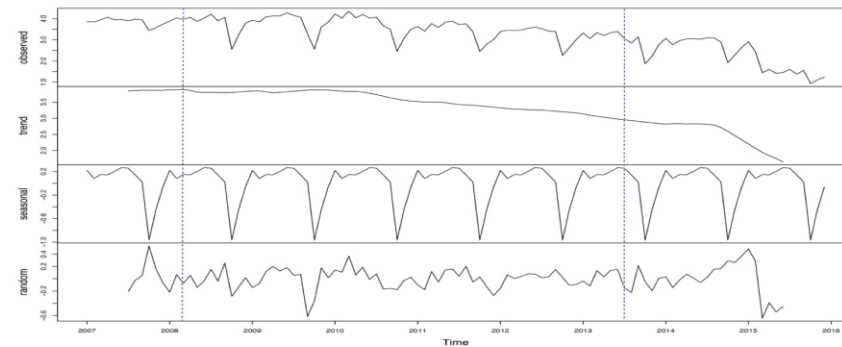


Indicateur F : association d'un anticholinestésique et d'un bradycardisant

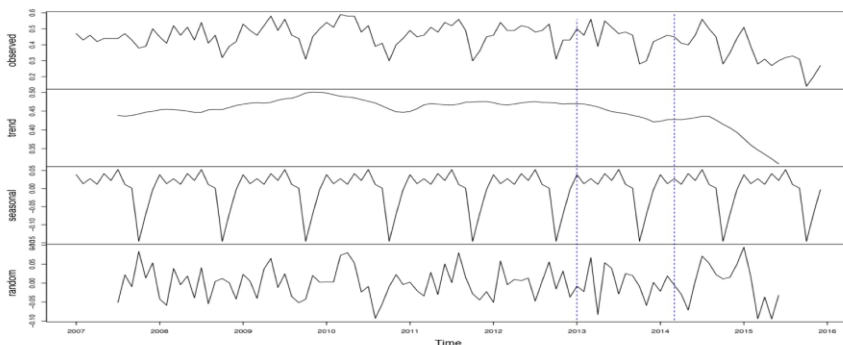
Figure 9 : Prévalence mensuelle par indicateur de sujets exposés à la co-prescription inappropriée dans la population d'étude des sujets âgés de 75 ans et plus entre 2007 et 2015, en France



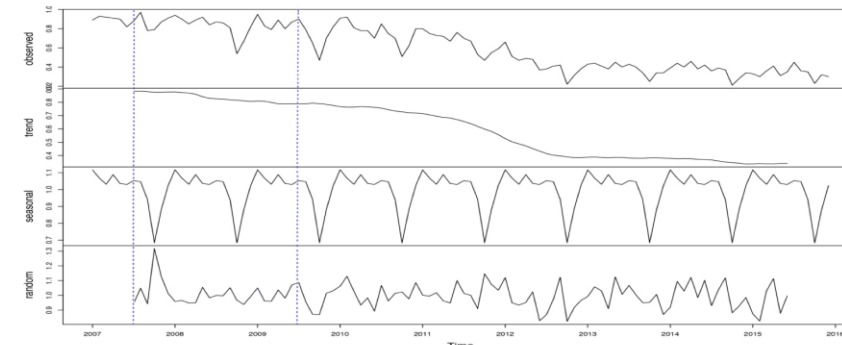
Indicateur A : association d'au moins trois antidiabétiques oraux



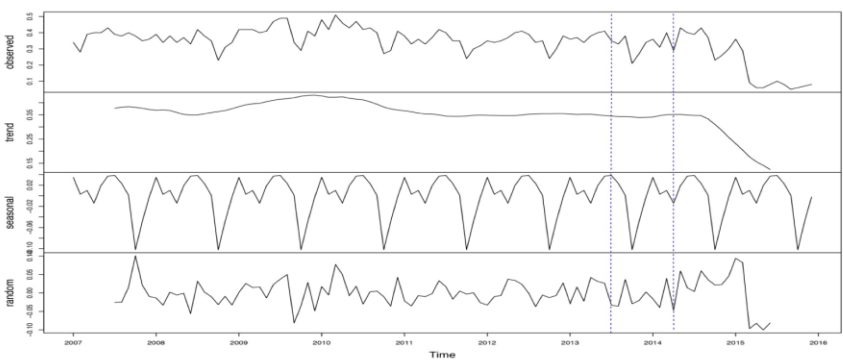
Indicateur D : association d'un IEC ou ARAI et d'un AINS



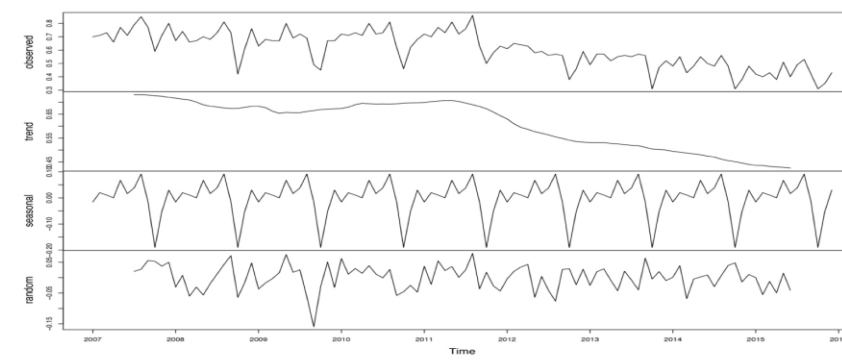
Indicateur B : association de metformine et d'un AINS



Indicateur E : association d'au moins deux anticholinergiques



Indicateur C : association d'un anticoagulant oral et d'un AINS



Indicateur F : association d'un anticholinestérasique et d'un bradycardisant

Figure 10 : Décomposition des séries chronologiques de la prévalence mensuelle de sujets exposés à la co-prescription inappropriée pour chaque indicateur dans la population d'étude des sujets de 75 ans et plus entre 2007 et 2015, en France

4.3.2.2. *Impact cumulé de deux recommandations publiées sur certains des indicateurs de co-prescriptions inappropriées*

Des interventions ont été retrouvées au cours de la période d'étude pour les indicateurs A à E. Les interventions retenues pour chaque indicateur sont présentées sur les graphiques dans la section précédente et dans le tableau 6 (46,63,36,37,64,57,58).

Pour prendre en compte un effet potentiellement lié des interventions entre elles, les deux interventions ont été analysées dans le même modèle pour chaque indicateur. Ainsi, 3 modèles ont été testés. En se basant sur la valeur du BIC, le modèle linéaire a été sélectionné comme étant le plus judicieux pour modéliser la tendance de la prévalence en fonction d'interventions. Les informations issues du critère d'Akaike coïncidaient avec les résultats du BIC. Les résultats issus des autres modèles étaient inférieurs pour toutes les interventions analysées et les coefficients des termes polynomiaux ajoutés étaient généralement non significatifs. C'est pourquoi seuls les résultats obtenus avec le modèle linéaire sont présentés.

$$Y_t = \beta_0 + \beta_1 \cdot \text{Temps} + \beta_2 \cdot \text{Intervention1}_t + \beta_3 \cdot \text{Intervention2}_t + \beta_4 \cdot (\text{Temps} - T_{\text{Intervention}}) \cdot \text{Intervention1}_t + \beta_5 \cdot (\text{Temps} - T_{\text{Intervention}}) \cdot \text{Intervention2}_t + \varepsilon_t$$

Les graphiques représentant la modélisation des tendances par des polynômes d'ordre 1 à 3 après ajustement saisonnier pour chacun des indicateurs en fonction des recommandations sont présentés dans les annexes (Annexe 13).

Pour chacun des modèles, le test de Ljung-Box réalisé était en faveur d'une absence d'autocorrélation des résidus. L'adéquation de chacun des modèles a permis de confirmer que les modèles étaient valides, puisque la normalité et l'homoscédasticité des résidus étaient vérifiées.

Le tableau 7 ci-dessous présente les résultats. Quel que soit l'indicateur analysé, aucune intervention n'avait entraîné de changement immédiat du niveau de la prévalence de sujets âgés exposés le mois de l'intervention.

Pour les indicateurs A et B, quelle que soit l'intervention analysée, aucune n'entraînait de changement de pente post-intervention significatif de la prévalence de sujets exposés à l'indicateur (pour l'indicateur A $p=0,210$ et $p=0,687$; pour l'indicateur B $p=0,301$ et $p=0,160$).

Pour les indicateurs C et D, seule l'intervention 2 entraînait un changement de pente post-intervention significatif avec une diminution de -0,024% de la prévalence de sujets exposés chaque mois après l'intervention pour l'indicateur C (IC95% [-0,043 ; -0,006] - $p=0,010$) et une diminution de -0.042% pour l'indicateur D (IC95% [-,062 ; -0,022] - $p<0.001$).

Ainsi pour l'indicateur C la seconde communication, qui fait état d'une synthèse sur l'usage des anticoagulants semble avoir eu plus d'impact qu'un court communiqué sur le rappel du bon usage des AINS.

Pour l'indicateur D, l'intervention 1 n'entraînait pas de changement de pente post-intervention significatif. Ainsi l'impact post-intervention observé différait selon l'intervention alors qu'il s'agit du même type de communiqué publié pour les deux interventions (36,64).

Concernant l'indicateur E, quelle que soit l'intervention, aucun changement de tendance post-intervention n'a été mis en évidence ($p=0,631$ et $p=0,545$).

Tableau 6 : Dates et types des deux interventions retenues pour les indicateurs de co-prescriptions A à E entre 2007 et 2015, en France

Publication de recommandations	Intervention 1			Intervention 2	
	Date	Libellé	Date	Libellé	
Indicateurs A et B	Janvier 2013	HAS Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2	Mars 2014	HAS Guide Parcours de soins diabète de type 2 de l'adulte	
Indicateur C	Juillet 2013	ANSM Rappel des règles de bon usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	Avril 2014	ANSM Les anticoagulants en France 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance	
Indicateur D	Mars 2008	AFSSAPS Rappel des règles de bon usage des AINS	Juillet 2013	ANSM Rappel des règles de bon usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	
Indicateur E	Juillet 2007	Critères de Laroche : Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list	Juillet 2009	Critères de Laroche : Médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées : intérêt d'une liste adaptée à la pratique médicale française	

Tableau 7: Estimation des changements de prévalence de chaque indicateur de co-prescriptions inappropriées en fonction des deux interventions par un modèle de régression linéaire segmentée

Indicateurs de co-prescriptions	β1			β2			β3			β4			β5		
	pente avant intervention			changement de niveau de prévalence le mois de l'intervention 1			changement de niveau de prévalence le mois de l'intervention 2			changement de pente résultant de l'intervention 1			changement de pente résultant de l'intervention 2		
	Estimation	IC95%	p-value	Estimation	IC95%	p-value	Estimation	IC95%	p-value	Estimation	IC95%	p-value	Estimation	IC95%	p-value
Indicateur A	0,007	[0,006; 0,009]	<0,001	-0,02	[-0,083; 0,048]	0,597	0,008	[-0,064; 0,080]	0,825	-0,005	[-0,013; 0,003]	0,210	0,002	[-0,008; 0,012]	0,687
Indicateur B	0,001	[0,000; 0,001]	0,137	-0,015	[-0,077; 0,046]	0,625	0,039	[-0,040; 0,117]	0,332	-0,004	[-0,011; 0,003]	0,301	-0,006	[-0,015; 0,002]	0,160
Indicateur C	<0,001	[-0,001; 0,000]	0,649	-0,057	[-0,133; 0,019]	0,140	-0,039	[-0,132; 0,054]	0,411	0,010	[-0,005; 0,025]	0,206	-0,024	[-0,043; -0,006]	0,010
Indicateur D	0,028	[-0,021; 0,078]	0,260	-0,062	[-0,471; 0,347]	0,767	-0,071	[-0,417; 0,275]	0,686	-0,041	[-0,092; 0,010]	0,114	-0,042	[-0,062; -0,022]	<0,001
Indicateur E	0,004	[-0,030; 0,038]	0,814	0,047	[-0,074; 0,167]	0,447	0,011	[-0,086; 0,109]	0,818	-0,009	[-0,046; 0,028]	0,631	-0,002	[-0,010; 0,005]	0,545

5. Partie 3 : Etude de la co-prescription inappropriée d'un AINS avec un IEC ou un ARA2

L'indicateur de co-prescription inappropriée association d'un AINS et d'un IEC ou d'un ARA2 ayant été identifié comme de loin le plus fréquent dans nos précédentes analyses, un complément d'étude a été réalisé pour analyser les modalités de cette co-prescription au cours du temps et son impact potentiel en termes d'hospitalisations.

En effet cette co-prescription est déconseillée chez les sujets âgés en raison d'un risque de dégradation de la fonction rénale et de survenue d'une insuffisance rénale aiguë (IRA). L'IRA se définit par une baisse rapide de la fonction rénale survenant sur plusieurs heures ou plusieurs jours, caractérisée par des perturbations métaboliques qui, si elles sont majeures, peuvent rapidement avoir des conséquences en terme de morbi-mortalité (65). La définition actuelle est basée sur la classification KDIGO 2012 (Kidney Diseases Improving Global Outcomes) (66) (Annexe 14). L'IRA est favorisée par des situations cliniques telles que l'hypovolémie, l'insuffisance cardiaque de bas débit, un état de choc ou une maladie réno-vasculaire mais aussi par certains médicaments modifiant l'hémodynamique rénale ou un âge avancé (les changements physiologiques rénaux liés au vieillissement diminuent la capacité d'autorégulation et augmentent la susceptibilité aux dommages) (67–71).

L'hypoperfusion rénale stimule la sécrétion de rénine par l'appareil juxtaglomérulaire, et donc la formation d'angiotensine II et la sécrétion d'aldostérone, mais aussi le système sympathique périphérique et la sécrétion d'hormone antidiurétique (ADH). Au niveau des glomérules, une vasoconstriction post-glomérulaire de l'artériole efférente est observée afin de maintenir la pression de filtration malgré la chute du débit sanguin rénal. Cependant, au-delà d'une certaine limite, la compensation n'est plus possible, la pression de filtration chute faisant apparaître une IRA. Au niveau des tubules, la réabsorption tubulaire proximale est facilitée par la baisse de pression hydrostatique dans les capillaires péri-tubulaires ; la réabsorption distale de sodium s'accroît sous l'effet de l'aldostérone, l'excrétion urinaire de potassium augmente ainsi que la réabsorption d'eau sous l'effet de l'ADH. Une oligurie est alors souvent présente, pauvre en sodium, riche en potassium, acide, et très concentrée en osmoles (particulièrement en urée). La réabsorption d'eau par le tubule collecteur s'accompagne d'une réabsorption passive d'urée, expliquant l'augmentation plus importante de l'urée plasmatique que de la créatinine au cours des IRA fonctionnelles (70,72).

Dans le cadre de cette co-prescription, l'IRA est fonctionnelle ou pré-rénale, en lien avec une diminution du flux sanguin rénal et de la pression de perfusion (la vasoconstriction de l'artériole efférente par l'angiotensine II est empêchée par les bloqueurs du système rénine angiotensine (IEC, ARA2) et la vasodilatation de l'artériole afférente (dépendante de la synthèse de prostaglandines) est rendue impossible par la prise d'AINS) (68,69). Le parenchyme rénal reste généralement intact.

Un risque de diminution de l'effet antihypertenseur est aussi à prendre en compte, avec un risque cardio-vasculaire accru (cardiopathies ischémiques, AVC, IC congestive ou maladie artérielle périphérique) (69).

Parfois, l'IRA peut-être sévère, s'accompagnant d'une hyperkaliémie ou d'une acidose métabolique surtout chez des sujets âgés déshydratés, mais en général, elle régresse rapidement après correction des anomalies hémodynamiques et l'arrêt des médicaments à risque (70,72).

La figure 11 ci-dessous représente les différentes populations d'études de la partie 3.

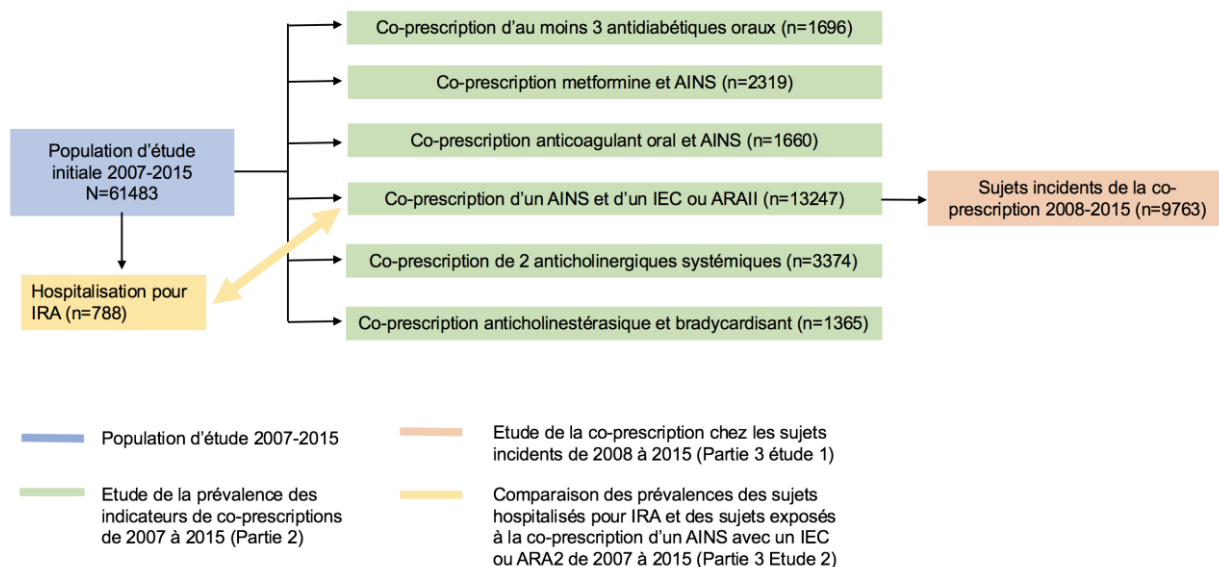


Figure 11 : Populations d'études analysées dans les différentes parties, à partir de la population d'étude initiale des sujets âgés d'au moins 75 ans issus de l'EGB entre 2007 et 2015, France

5.1. Etude 1 : Etude des cas incidents de la co-prescription

Pour cette étude, l'hypothèse de recherche émise était que la co-prescription d'un AINS avec un IEC ou un ARA2 en France chez les sujets âgés était récurrente au cours du temps et engendrait la survenue d'hospitalisations pour IRA. La question de recherche qui en a découlé était : « Quelles sont les modalités de co-prescription d'un AINS avec un IEC ou un ARA2 au cours du temps ainsi que la survenue d'hospitalisations pour IRA entre 2008 et 2015 pour les cas incidents de co-prescription ? ».

5.1.1. Objectifs

L'objectif principal de l'étude était de décrire, entre 2008 et 2015, les cas incidents de la co-prescription d'un AINS avec un IEC ou un ARA2 en France chez les sujets âgés, ainsi que les modalités de cette co-prescription au cours du temps.

L'objectif secondaire était de décrire la survenue d'hospitalisations pour IRA entre 2008 et 2015 suite à la co-prescription d'un AINS avec un IEC ou un ARA2.

5.1.2. Méthode

5.1.2.1. Schéma et période d'étude

Une étude de cohorte historique menée à partir des données de l'EGB a été réalisée sur la période comprise entre le 1^{er} janvier 2008 et le 31 décembre 2015.

5.1.2.2. Population de l'étude

Les critères d'inclusion de la population de l'étude étaient :

- Etre âgé d'au moins 75 ans dans l'année considérée ;
- Etre vivant au premier jour de l'année considérée ;
- Etre affilié au régime général de l'Assurance Maladie ;
- Avoir été exposé à une première co-prescription d'un AINS avec un IEC ou ARA2
- Etre présent dans l'EGB pendant l'intégralité de l'année précédant la première co-prescription.

5.1.2.3. Critères d'évaluation

Pour chaque sujet inclus, la première co-prescription d'un AINS avec un IEC ou ARA2 a été identifiée. La date de cette première co-prescription a été considérée comme la date de référence. Les sujets incidents de la co-prescription d'intérêt ont été définis comme les sujets n'ayant pas eu la co-prescription d'intérêt durant l'année précédant la date de référence.

Le but était de disposer d'une antériorité suffisante avant la date de référence pour considérer les sujets comme incidents de la co-prescription. Une marge d'un an avant la date de référence a été considérée. La période d'identification des sujets a ainsi débuté le 1^{er} janvier 2007 et s'est achevée le 31 décembre 2015.

Les sujets incidents ont été suivis à partir de la date de référence, soit jusqu'à la fin de la période d'étude, soit jusqu'à la date de décès.

La co-prescription d'un AINS et d'un IEC ou d'un ARA2 chez les sujets incidents a été décrite selon plusieurs modalités : les récurrences de la co-prescription ainsi que la survenue d'hospitalisations pour IRA.

La récurrence était définie comme la survenue de la co-prescription d'intérêt après la date de référence.

Pour les récurrences de la co-prescription, ont été estimés :

- **Le nombre de récurrences moyen par patient-année de suivi** : il est calculé à partir des sujets incidents de la co-prescription entre 2008 et 2015. Il s'agit du rapport entre le nombre de récurrences moyen et la durée de suivi moyenne exprimée en années pour l'ensemble des sujets incidents ;
- **Le nombre de récurrences la première année de suivi** : il s'agit d'une part du nombre de récurrences chez les sujets incidents la première année de suivi à partir de la date de référence mais aussi de l'effectif de sujets incidents exposés à la récurrence selon le nombre de récurrences réalisées pendant la première année de suivi ;
- **La probabilité de survenue de la première récurrence dans un délai de 4 mois après la date de référence** (délai en jours) : il s'agit de la première récurrence de la co-prescription après la date de référence dans un délai de 4 mois ;
- **La proportion de sujets exposés selon le nombre de récurrences de la co-prescription d'intérêt de 2008 à 2015** : il s'agit de l'effectif de sujets incidents exposés à la co-prescription de 2008 à 2015 en fonction du nombre de récurrences rapporté au nombre de sujets incidents total ;
- **La proportion de sujets exposés à la récurrence de la co-prescription en fonction du suivi trimestriel à partir de leur date de référence pendant la période 2008-2015** : il s'agit de l'effectif de sujets incidents ayant présenté au moins une récurrence de la co-prescription au cours du trimestre rapporté à l'effectif à risque du même trimestre ;
- **La proportion de sujets exposés à une récurrence de la co-prescription chaque trimestre en fonction de leur durée de suivi (en années)** : il s'agit de l'effectif de sujets incidents ayant présenté au moins une récurrence de la co-prescription chaque

trimestre en fonction du nombre d'années de suivi, rapporté à l'effectif à risque pendant la même période de suivi (en années).

Pour le calcul des proportions de sujets exposés à la récurrence de la co-prescription selon le suivi trimestriel, **l'effectif à risque correspond à l'effectif de sujets incidents suivis chaque trimestre pendant leur durée de suivi, à partir de leur date de référence.**

Pour les hospitalisations pour IRA, ont été estimés :

- **Le nombre d'hospitalisations pour IRA dans le mois suivant la co-prescription ;**
- **L'effectif de sujets âgés hospitalisés pour IRA dans le mois suivant la co-prescription.**

Pour chaque sujet incident, l'ensemble des co-prescriptions réalisées entre 2008 et 2015 à partir de la date de référence a été considéré. Si un sujet était hospitalisé à plusieurs reprises avec un diagnostic d'IRA dans le mois suivant la co-prescription, il n'a été comptabilisé qu'une seule fois. Par contre, l'ensemble des hospitalisations survenant dans le mois suivant la co-prescription a été considéré.

5.1.2.4. *Données extraites*

Les données extraites pour chaque sujet étaient les mêmes que celles extraites pour la partie 2 (données socio-démographiques, données relatives aux médicaments, données relatives aux hospitalisations et données relatives aux ALD) (cf. chapitre 4.2.4).

5.1.2.5. *Analyse statistique*

La gestion et l'analyse des données ont été réalisées avec le logiciel SAS® version 9.4 (SAS Institute Inc., North Carolina, USA). Pour l'analyse descriptive, les variables qualitatives ont été décrites en terme d'effectif et de fréquence, et les variables quantitatives en terme de moyenne, d'écart-type, de médiane, de 1er et 3ème quartile ainsi que les valeurs extrêmes.

5.1.2.5.1. Description des sujets incidents de la co-prescription entre 2008 et 2015

Les principales caractéristiques sociodémographiques et médicales pour des comorbidités d'intérêt ont été décrites : sexe et âge à la date de référence, comorbidités associées à la co-prescription (diabète, pathologies cardio-vasculaires, rénales ou rhumatismales) estimées à travers les données d'ALD et d'hospitalisations au cours des 6 mois précédant la date de référence. Pour l'estimation du diabète, les remboursements de médicaments dans les 6 mois précédant la date de référence ont aussi été utilisés, et pour les pathologies rénales les actes CCAM thérapeutiques sur le rein (Annexe 14).

5.1.2.5.2. Récurrences de la co-prescription d'intérêt

Pour les récurrences de la co-prescription, ont été calculés :

- **Le nombre de récurrences moyen par patient-année de suivi :**
 - o nombre de récurrences ;
 - o durée de suivi en années ;
 - o rapport entre le nombre de récurrences et la durée de suivi.
- **Le nombre de récurrences la première année de suivi :**
 - o effectif et fréquence de sujets incidents ayant eu au moins une récurrence la première année de suivi ;

- nombre de récurrences la première année de suivi ;
- effectif et fréquence de sujets incidents selon le nombre de récurrences par classe (<2 ; [2-5[; [5-10[; ≥10) au cours de la première année de suivi.
- **La probabilité de survenue de la première récurrence dans un délai de 4 mois après la date de référence** (délai en jours) : une analyse de survie par la méthode de Kaplan-Meier a été réalisée. L'évènement était la survenue de la première récurrence après la date de référence dans un délai de 4 mois en jours. Les sujets ont été censurés à la date de survenue de l'évènement ou à la date de décès. Le décès n'a pas été pris en compte comme un risque compétitif puisqu'il ne s'agissait pas d'une analyse de gravité. De plus, il n'a pas été effectué de rapprochement entre les données relatives aux décès et les épisodes de récurrence de la co-prescription d'intérêt.
- **La proportion de sujets exposés selon le nombre de récurrences de la co-prescription d'intérêt de 2008 à 2015 :**
 - Effectif et fréquence de sujets incidents exposés à la co-prescription de 2008 à 2015 selon le nombre de récurrences.
- **La proportion de sujets exposés à la récurrence de la co-prescription en fonction du suivi trimestriel à partir de leur date de référence pendant la période 2008-2015 :**
 - Effectif et fréquence de sujets non exposés à une récurrence de la co-prescription au cours de chaque trimestre de 2008 à 2015 ;
 - Effectif et fréquence de sujets exposés à au moins une récurrence de la co-prescription au cours de chaque trimestre de 2008 à 2015 ;
 - Effectif à risque au cours de chaque trimestre.
- **La proportion de sujets exposés à une récurrence de la co-prescription chaque trimestre en fonction de leur durée de suivi** (en années) :
 - Effectif et fréquence des sujets incidents exposés à au moins une récurrence de la co-prescription chaque trimestre en fonction du nombre d'années de suivi ;
 - Effectif à risque pendant la même période de suivi en années.

5.1.2.5.3. Hospitalisations pour IRA

Le nombre d'hospitalisations pour IRA ainsi que l'effectif et la fréquence de sujets âgés hospitalisés pour IRA dans le mois suivant une co-prescription ont été calculés. Les hospitalisations pour IRA ont été estimées à travers les données d'hospitalisations à partir des DP, DR et DAS. Les codes CIM-10 utilisés étaient R39.2 et N17.

5.1.3. Résultats

Sur les 13247 sujets âgés présentant au moins une co-prescription d'un AINS avec un IEC ou un ARA2 entre 2007 et 2015, seuls 9763 sujets ont été identifiés comme incident de la co-prescription entre 2008 et 2015, ce qui correspond à 51036 co-prescriptions. N'ont pas été inclus 3484 sujets qui avaient été exposés à la co-prescription d'intérêt durant l'année précédant leur date de référence.

5.1.3.1. *Description des sujets incidents de la co-prescription entre 2008 et 2015*

L'âge moyen des sujets incidents de la co-prescription d'intérêt était de 79,4 ans avec une très large majorité des sujets dans la classe d'âge des sujets de 75 à 84 ans (83,6%). 66,4% des sujets étaient de sexe féminin.

Concernant les principales comorbidités d'intérêt, 21,2% des sujets incidents de la co-prescription avaient un diabète, 31,4% une pathologie cardio-vasculaire, 0,6% une pathologie

rénale et 1,7% une pathologie rhumatismale pouvant favoriser une atteinte rénale ou justifiant la prescription d'AINS.

Parmi les sujets ayant une pathologie rénale, 0,5% avaient une insuffisance rénale dans les 6 mois précédant la date de référence et moins de 0,1% des sujets ont nécessité une dialyse.

Seuls 2,2% des sujets ont été hospitalisés pour une comorbidité d'intérêt dans les 6 mois précédant la date de référence (Tableau 8).

Tableau 8 : Principales caractéristiques sociodémographiques et médicales concernant des comorbidités d'intérêt chez les sujets incidents de la co-prescription d'intérêt entre 2008 et 2015, en France (n=9763)

Caractéristiques	Sujets incidents (n=9763)	
Age (en années)		
Moyenne (écart-type)	79,4 (4,8)	
Age médian	78	
Etendue	75 - 104	
Q1-Q3	75 - 82	
	n	%
Age en classes		
[75 - 84 ans]	8163	83,6
≥ 85 ans	1600	16,4
Sexe		
Homme	3282	33,6
Femme	6481	66,4
Comorbidités d'intérêt*		
Diabète	2065	21,2
Pathologies cardio-vasculaires	3062	31,4
Pathologies rénales	61	0,6
<i>Glomérulopathie</i>	2	<0,1
<i>Maladies rénales tubulo-interstitielles</i>	5	0,1
<i>Insuffisance rénale</i>	45	0,5
<i>Dialyse</i>	4	<0,1
<i>Autres**</i>	8	0,1
Pathologies rhumatismales (<i>nécessitant des AINS ou à l'origine d'une atteinte rénale</i>)	170	1,7
Au moins 1 ALD dans les 6 mois précédant l'inclusion pour les comorbidités d'intérêt	4016	41,1
Au moins 1 hospitalisation dans les 6 mois précédents l'inclusion pour les comorbidités d'intérêt	210	2,2

*Présence d'une comorbidité si au cours des 6 mois précédant l'inclusion, au moins une ALD associée aux codes CIM-10 ou au moins une hospitalisation avec un diagnostic principal de codes CIM-10 ou au moins une délivrance d'un médicament de code ATC ou au moins un acte de code CCAM

**Lithiases urinaires, Autres affections du rein et de l'uretère

5.1.3.2. Récurrences de la co-prescription

5.1.3.2.1. Nombre de récurrences moyen par patient-année de suivi

Le suivi des sujets incidents était de 4,1 ans en moyenne et le nombre de récurrences de 4,2 en moyenne pour la période de 2008 à 2015 (Tableau 9). Ainsi, 1 récurrence en moyenne (écart-type 3,3) par patient-année de suivi à partir de la date de référence était mise en évidence. Au maximum, 10 récurrences par patient-année de suivi ont été mises en évidence.

Tableau 9 : Caractéristiques du suivi moyen et du nombre de récurrences moyen des sujets incidents de la co-prescription d'intérêt entre 2008 et 2015, en France (n=9763)

Caractéristiques	Nombre de récurrences	Suivi en années	Nombre de récurrences par patient-année de suivi
Moyenne	4,2	4,1	1,0
Ecart-type	7,3	2,2	3,3
Minimum	0,0	<0,1	0,0
Maximum	83,0	8,0	10,4

5.1.3.2.2. Nombre de récurrences la première année de suivi

Parmi les 9763 sujets incidents, 50,3% étaient exposés à une récurrence de la co-prescription la première année de suivi après la date de référence. Ces sujets incidents étaient exposés pendant leur première année de suivi à 2,9 récurrences en moyenne (écart-type 2,3) (Tableau 10). L'exposition maximale était de 13 récurrences de la co-prescription. L'effectif de sujets exposés à la récurrence de la co-prescription d'intérêt tendait à diminuer à partir de 5 récurrences réalisées la première année de suivi. Il a été observé lors de la première année de suivi, entre 2 à 4 récurrences de la co-prescription chez plus de 24% des sujets incidents, entre 5 à 9 récurrences chez 7,3% des sujets et 10 récurrences ou plus chez 1,4% des sujets.

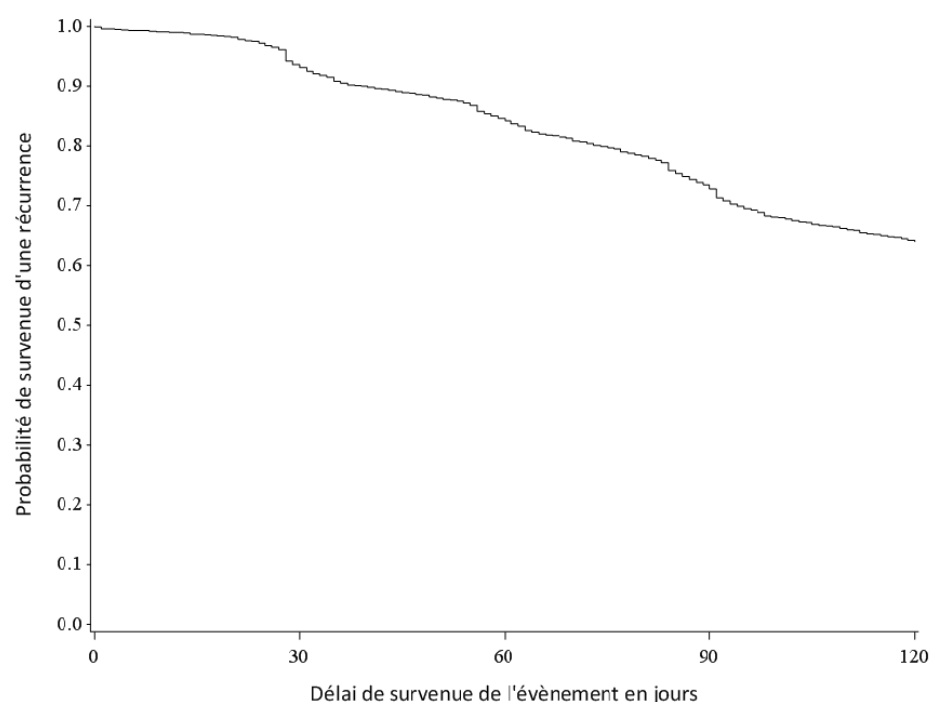
Tableau 10 : Caractéristiques de la première année de suivi des sujets incidents entre 2008 et 2015 concernant le nombre de récurrences de la co-prescription effectuées et l'effectif de sujets exposés selon le nombre de récurrences réalisées, en France (n=9763)

Caractéristiques de la première année de suivi	Sujets incidents (n=9763)	
	n	%
Au moins une récurrence	4911	50,3
Nombre de récurrences		
Moyenne (écart-type)	2,9 (2,3)	
Médiane	2,0	
[Min-Max]	1-13	
[Q1-Q3]	1-4	
Effectif de sujets selon le nombre de récurrences		
<2	1694	17,4
[2-5[	2375	24,3
[5-10[	710	7,3
≥10	132	1,4

5.1.3.2.3. Probabilité de survenue de la première récurrence dans un délai de 4 mois après la date de référence

Le risque de survenue de la première récurrence après la date de référence (1^{ère} co-prescription) était d'environ 8% à 30 jours, de 17% à 60 jours, 28% à 90 jours et atteignait 35% à 120 jours (Figure 12). Le nombre de cas censurés était faible, de l'ordre de 60 au bout de 120 jours et 3507 événements ont été observés.

Quatre paliers d'augmentation du risque de survenue de la première récurrence ont été mis en évidence à 28, 56, 84 et 90 jours coïncidant avec les renouvellements d'ordonnances mensuels (boîtes de médicaments pour 28 jours) et trimestriel (boîtes de médicaments pour 90 jours).



Temps d'évènement	0	30	60	90	120
Nombre d'évènements depuis t0	15	674	1548	2649	3507
Nombre de censures depuis t0	0	15	27	45	60
Effectif à risque (n)	9763	9121	8231	7132	6216

Figure 12 : Analyse de survie par méthode de Kaplan-Meier concernant la probabilité de récurrence de la co-prescription dans un délai de 4 mois (en jours) après la date de référence chez les sujets incidents entre 2008 et 2015, en France (n=9763)

5.1.3.2.4. Proportion de sujets exposés selon le nombre de récurrences de la co-prescription d'intérêt de 2008 à 2015

De 2008 à 2015, environ 37% des sujets incidents n'avaient jamais été exposés à la récurrence de la co-prescription suite à la date de référence (Figure 13). L'effectif de sujets âgés exposés diminuait avec l'augmentation du nombre de récurrences de la co-prescription : 16% des sujets présentaient 1 récurrence, moins de 5% des sujets présentaient 4 récurrences, et moins de 2% plus de 8 récurrences. Cependant, de 2008 à 2015, entre 15 et 83 récurrences ont été observées chez 7,8% des sujets incidents (Annexe 15).

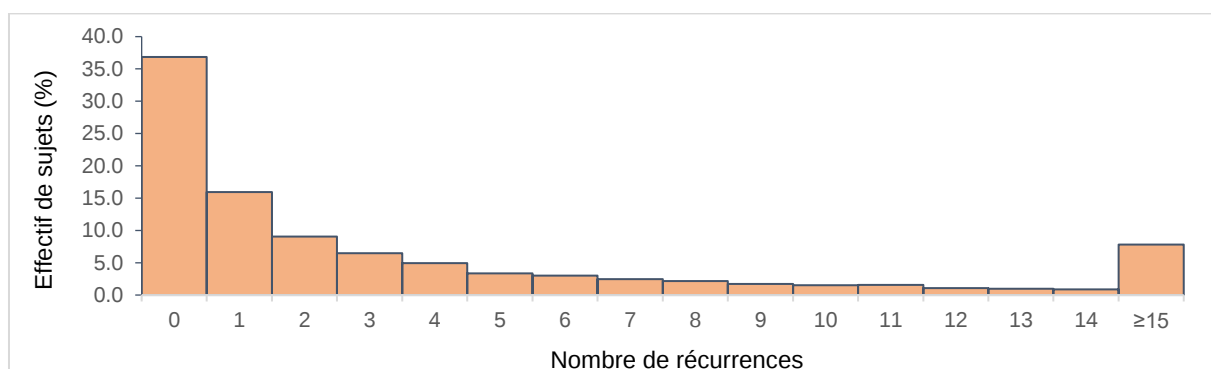


Figure 13 : Proportion de sujets incidents exposés à la co-prescription d'intérêt en fonction du nombre de récurrences à partir de la date de référence de 2008 à 2015, en France (n=9763)

5.1.3.2.5. Proportion de sujets exposés à la récurrence de la co-prescription en fonction du suivi trimestriel à partir de leur date de référence pendant la période de 2008 à 2015

Pendant la période d'étude de 2008 à 2015, la proportion de sujets incidents exposés à la récurrence de la co-prescription d'intérêt, à partir de leur date de référence, diminuait au cours du suivi trimestriel. En effet, à 12 mois de suivi, 24,8% des sujets incidents ont été exposés à au moins une récurrence, contre 17% des sujets incidents à 36 mois de suivi, 12,1% à 60 mois et 2% à 96 mois (Figure 14 et Annexe 16).

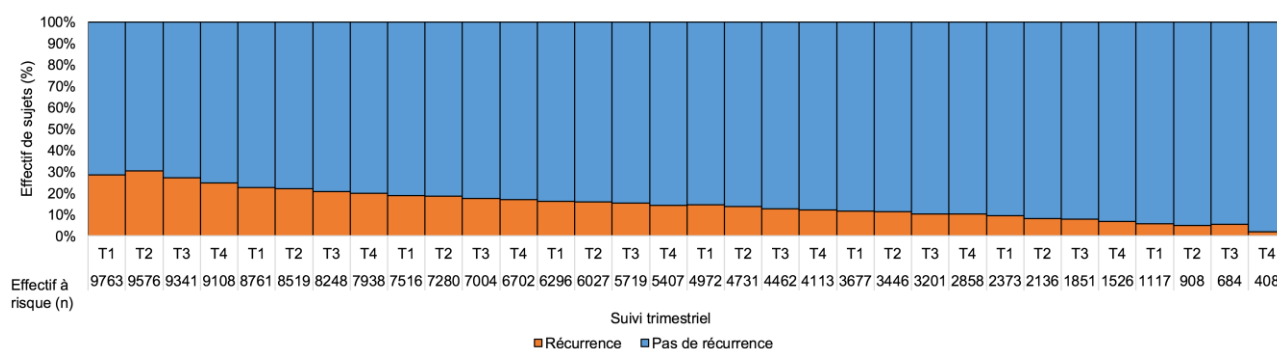


Figure 14 : Proportion de sujets incidents exposés à une récurrence de la co-prescription d'intérêt en fonction du suivi trimestriel à partir de leur date de référence, en France (n=9763)

5.1.3.2.6. Proportion de sujets exposés à une récurrence de la co-prescription d'intérêt chaque trimestre en fonction de leur durée de suivi (en années)

La proportion de sujets incidents suivis pendant 1 an trimestriellement exposés à au moins une récurrence chaque trimestre était de 9,3 %. La proportion de sujets exposés à la récurrence de la co-prescription chaque trimestre diminuait avec le nombre d'années de suivis. Cependant, 4,6% des sujets incidents étaient exposés à la récurrence de la co-prescription chaque trimestre lors d'un suivi de 2 ans, 1,7% des sujets lors d'un suivi de 4 ans et 0,5% des sujets lors d'un suivi pendant 7 ans (Tableau 11).

Tableau 11 : Proportion de sujets incidents exposés à une récurrence de la co-prescription d'intérêt chaque trimestre à partir de leur date de référence en fonction de leur durée de suivi (en années), en France

Durée de suivi à partir de la date de référence (en années)	Proportion de sujets exposés à une récurrence chaque trimestre		Effectif à risque*
	n	%	
1 an	843	9,3	9108
2 ans	362	4,6	7938
3 ans	179	2,7	6702
4 ans	90	1,7	5407
5 ans	42	1,0	4113
6 ans	18	0,6	2858
7 ans	8	0,5	1526

*correspond à l'effectif de sujets suivis chaque trimestre à partir de leur date de référence pendant 1 à 7 ans

5.1.3.3. Hospitalisations pour IRA

Parmi les 9763 sujets incidents exposés à la co-prescription d'intérêt, 0,65% ont été hospitalisés dans le mois suivant la co-prescription avec un DP, DAS ou DR d'IRA et parmi eux seuls 0,11% étaient hospitalisés avec un DP d'IRA.

Dans le mois suivant la co-prescription, 68 décès parmi les sujets incidents ont été constatés dont 12 lors d'une hospitalisation avec un DP, DAS ou DR d'IRA. Parmi les 11 sujets hospitalisés avec un DP d'IRA, 3 étaient décédés pendant l'hospitalisation. Le nombre d'hospitalisations légèrement plus élevé que le nombre de sujets hospitalisés pour IRA témoigne de sujets hospitalisés plusieurs fois après avoir été exposés à la co-prescription (Tableau 12).

Tableau 12 : Nombres d'hospitalisations et effectifs de sujets incidents hospitalisés pour IRA (DP, DR, DAS) dans le mois suivant la co-prescription d'intérêt en France entre 2008 et 2015 (n=9763)

Dans le mois suivant la co-prescription d'intérêt	Nombre d'hospitalisations	Effectif de sujets (n=9763)	
	n	n	%
Hospitalisation IRA			
DP	11	11	0,11
DP + DAS + DR	73	63	0,65
Décès	---	68	0,70
Hospitalisation IRA et décès*			
DP	---	3	0,03
DP + DAS + DR	---	12	0,12

*Effectifs de sujets hospitalisés pour IRA et décédés lors de l'hospitalisation

5.2. Etude 2 : Comparaison des tendances concernant la co-prescription d'un AINS et d'un IEC ou ARA2 et les hospitalisations pour IRA

Cette étude fait suite à l'étude de la prévalence des sujets exposés à la co-prescription d'un AINS avec un IEC ou ARA2, qui avait permis de constater une tendance négative de la prévalence de sujets exposés entre 2007 et 2015 (Partie 2). La prévalence de sujets âgés hospitalisés pour IRA sur la même période a été analysée afin d'étudier si la diminution de la prévalence de sujets exposés à la co-prescription présentait la même tendance au niveau des sujets hospitalisés pour IRA.

5.2.1. Objectif

L'objectif principal était de comparer la prévalence de sujets exposés à la co-prescription d'un AINS et d'un IEC ou un ARA2 avec la prévalence de sujets hospitalisés pour IRA dans la population d'étude de 2007 à 2015.

5.2.2. Méthode

5.2.2.1. Schéma et période d'étude

Une étude transversale répétée selon un rythme trimestriel pour la période comprise entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2015 a été réalisée à partir des données de l'EGB.

5.2.2.2. *Population de l'étude*

Les critères d'inclusion dans la population étaient les mêmes que pour la partie 1 (cf chapitre 4.2.2) :

- Etre âgé d'au moins 75 ans ;
- Etre vivant au premier jour du trimestre ;
- Etre affilié au régime général de l'Assurance Maladie ;
- Avoir été l'objet d'au moins une prescription au cours du mois, associée à un remboursement de médicaments ;
- Avoir l'identifiant du prescripteur renseigné ;
- Avoir la date de prescription renseignée.

5.2.2.3. *Critère d'évaluation*

La co-prescription d'intérêt a été calculée comme étant une prescription réalisée pour un patient, à la même date, par le même prescripteur, d'un AINS et d'un IEC ou ARA2.

La prévalence de sujets exposés trimestriellement à la co-prescription d'intérêt a ainsi été estimée. Elle correspond à l'effectif de sujets âgés exposés à la co-prescription au cours du trimestre rapporté à l'effectif de la population d'étude sur la même période (trimestre). Un sujet exposé plusieurs fois à la co-prescription au cours du trimestre n'a été comptabilisé qu'une seule fois au cours de cette période.

La prévalence de sujets âgés hospitalisés pour IRA trimestriellement entre 2007 et 2015 a aussi été calculée. Elle correspond à l'effectif de sujets âgés hospitalisés avec un DP d'IRA au cours du trimestre rapporté à l'effectif de la population d'étude du même trimestre. Un sujet hospitalisé à plusieurs reprises avec un diagnostic d'IRA au cours du trimestre n'a été comptabilisé qu'une seule fois au cours de cette période. Seuls les sujets hospitalisés avec un DP d'IRA ont été retenus afin d'assurer la spécificité du diagnostic.

5.2.2.4. *Données extraites*

Les données extraites pour chaque sujet étaient les mêmes que celles extraites pour la partie 2 (données sociodémographiques, données relatives aux médicaments, données relatives aux hospitalisations, cf. chapitre 4.2.4).

5.2.2.5. *Analyse statistique*

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SAS® version 9.4 (SAS Institute Inc., North Carolina, USA) et le logiciel R version 3.3.2. Les variables qualitatives ont été décrites en terme d'effectif et de fréquence.

5.2.2.5.1. Description trimestrielle des prévalences de 2007 à 2015

Entre 2007 et 2015, ont été estimées :

- **La prévalence trimestrielle de sujets exposés à la co-prescription d'intérêt** : elle correspond à l'effectif de sujets âgés présentant la co-prescription au cours du trimestre rapporté à l'effectif de la population d'étude du même trimestre.
- **La prévalence trimestrielle de sujets hospitalisés pour IRA** : elle correspond à l'effectif de sujets âgés hospitalisés avec un DP d'IRA au cours du trimestre rapporté à l'effectif de la population d'étude du même trimestre. L'estimation a été réalisée à partir des données d'hospitalisations en DP avec les codes CIM-10 R39.2 et N17.

A l'issue de cette étape, deux séries chronologiques étaient alors disponibles.

5.2.2.5.2. Evaluation de la tendance des séries chronologiques

La décomposition des séries chronologiques selon leurs 3 composantes (tendance, composante saisonnière et composante résiduelle) a été réalisée par l'utilisation de la moyenne mobile (fonction *decompose* du package *forecast*).

Un modèle de décomposition additif a été utilisé après évaluation graphique supposant que l'amplitude des composantes saisonnière et résiduelle était constante au cours du temps.

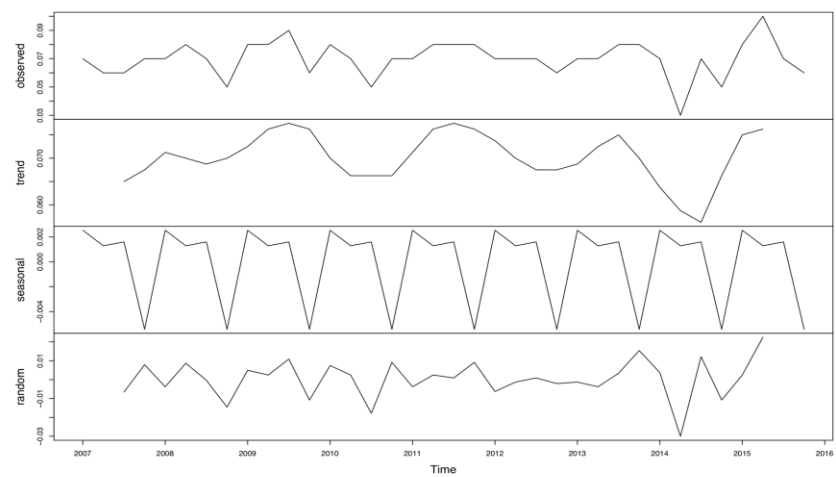
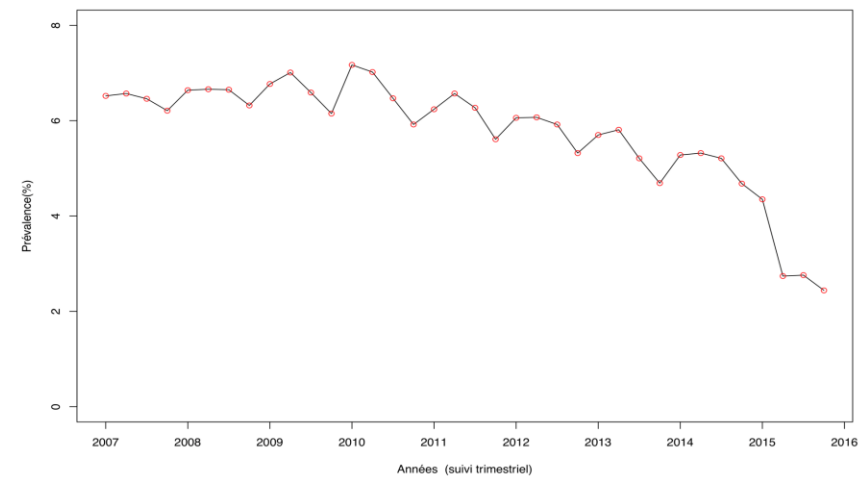
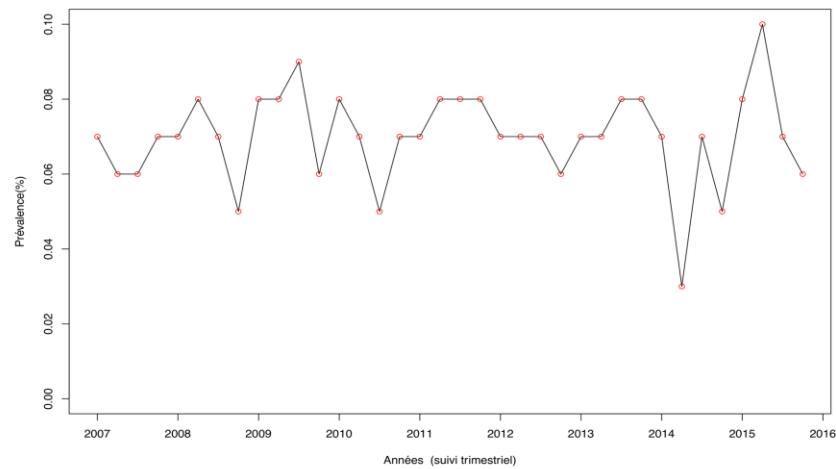
Un ajustement saisonnier a été effectué afin d'éliminer les variations liées à la saisonnalité par l'utilisation de la moyenne mobile (fonction *seasadj* du package *forecast*). Le but in fine était de modéliser la tendance des séries chronologiques.

5.2.3. Résultats

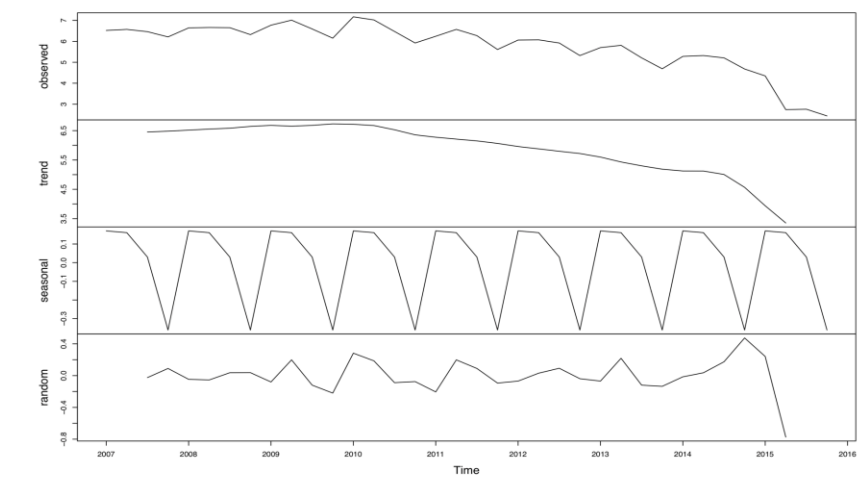
5.2.3.1. *Analyse des séries chronologiques*

Dans la population d'étude initiale, entre 2007 et 2015, la prévalence des sujets âgés hospitalisés avec un DP d'IRA variait entre 0,05% et 0,1% selon les trimestres, tandis que pour les sujets âgés exposés à la co-prescription, la prévalence minimale retrouvée était de 2,4% des sujets selon les trimestres et de 7,1% au maximum (Annexe 17).

Sur les séries chronologiques obtenues, de nombreuses fluctuations de faibles amplitudes pour la prévalence de sujets âgés hospitalisés avec un DP d'IRA entre 2007 et 2015 ont été observées, reflétées sur la décomposition de la série par une absence de tendance. Pour les sujets exposés trimestriellement à la co-prescription d'intérêt, la prévalence était stable de 2007 à 2010 (environ 6,5%) puis diminuait jusqu'en 2015 (2,4%) témoignant d'une tendance négative (Figure 15).



Hospitalisations pour IRA en DP



Co-prescription d'un AINS et d'un IEC ou ARAII

Figure 15 : Prévalences trimestrielles de sujets exposés à la co-prescription d'intérêt et des sujets hospitalisés avec un DP d'IRA dans la population d'étude des sujets âgés de 75 ans et plus, entre 2007 et 2015, en France et décomposition des séries chronologiques de la prévalence trimestrielle

6. Discussion

6.1. Etude de la prévalence des indicateurs de co-prescriptions inappropriées, sélectionnés de 2007 à 2015

Sur l'ensemble de la période d'étude, 30% des sujets âgés d'au moins 75 ans ayant bénéficié d'au moins un remboursement de médicaments ont été sujets à une co-prescription inappropriée selon nos indicateurs. Parmi l'ensemble des ordonnances réalisées, 4,5% présentaient une co-prescription inappropriée d'au moins un des six indicateurs. Certaines ordonnances comportaient plusieurs co-prescriptions inappropriées. Plus le nombre d'indicateurs de co-prescriptions inappropriées coexistants était élevé, plus l'effectif de sujets exposés diminuait. Aucune ordonnance ayant plus de 4 indicateurs de co-prescriptions inappropriées n'a été retrouvée.

La prévalence de sujets exposés à l'indicateur D (association d'un AINS et d'un IEC ou ARA2) était de loin la plus élevée (21,5% des sujets), puis par ordre décroissant les indicateurs E (association d'au moins deux anticholinergiques) avec 5,5% des sujets et B (association de metformine et d'un AINS) avec 3,8% des sujets ont été retrouvés. Les indicateurs A (association d'au moins trois antidiabétiques oraux), C (association d'un anticoagulant oral et d'un AINS) et F (association d'un anticholinestérasique et d'un médicament bradycardisant) présentaient une prévalence inférieure à 3%.

Selon l'âge, la prévalence de sujets exposés aux indicateurs A, B et D était plus élevée chez les sujets de 75 à 84 ans que chez les sujets d'au moins 85 ans alors que pour l'indicateur F l'inverse était observé. La prévalence de sujets exposés aux indicateurs C ou E était similaire dans les 2 classes d'âge.

Il faut noter que la prévalence d'ordonnances comportant une co-prescription inappropriée restait toutefois relativement faible comparée à l'ensemble des ordonnances réalisées sur la période (0,5% des ordonnances totales en moyenne pour tous les indicateurs sauf l'indicateur D ou la prévalence correspondait à 2,7% des ordonnances totales).

La géolocalisation des sujets exposés à la co-prescription était hétérogène. Pour les indicateurs A, C et F, les prévalences étaient faibles quelle que soit la région (< 4%). La région Hauts-de-France avait une prévalence élevée pour les indicateurs B, E (> 6%) et D (> 30%). Quel que soit l'indicateur, la majorité des co-prescriptions (> 92%) était réalisée par des médecins généralistes.

L'extrapolation des données en 2015 à la population française faisait estimer à plus de 454000 le nombre de sujets âgés exposés à la co-prescription de l'indicateur D et à plus de 158000 sujets âgés pour la co-prescription de l'indicateur A.

Concernant les séries chronologiques, l'indicateur A est le seul pour lequel une tendance positive de 2007 à 2015 a été observée. La prévalence des autres indicateurs était stable ou diminuait au cours du temps. Ainsi pour les indicateurs B, C, D et F la prévalence était plutôt stable initialement puis une tendance négative de la prévalence a été mise en évidence. L'indicateur E était le seul à avoir une tendance négative progressive continue sur toute l'étude.

Seules quelques-unes des recommandations publiées et analysées, semblent avoir été suivies d'un effet significatif. Cette variation de prévalence n'était jamais instantanée mais plus ou moins retardée dans le temps. Le changement de pente consécutif à la seconde intervention pour les indicateurs C et D était significatif, relativement faible de l'ordre de -0,024% pour l'indicateur C et de -0,042% pour l'indicateur D en moyenne chaque mois. Les autres interventions n'ont pas été suivies de variations significatives immédiates ou retardées de la prévalence des indicateurs.

D'autres constatations peuvent être faites. Dans cette étude, une intervention à un temps donné peut ne pas avoir d'impact initialement mais être significative à plus long terme. C'est le cas de l'indicateur D pour lequel des communications répétées dans le temps sur le « rappel des règles de bon usage des AINS » apparaissent nécessaires avant d'obtenir un possible impact sur la prévalence des sujets exposés à l'indicateur (36,64). Une évolution de la communication des recommandations aux cliniciens entre 2007 et 2015 pourrait avoir entraîné une évolution des pratiques après la seconde intervention. Les résultats suggèrent une prise de conscience des prescripteurs de l'augmentation des risques liés à l'association d'un AINS et d'un IEC ou ARA2 chez les sujets âgés entre 2007 et 2015 même si la prévalence de cette co-prescription reste importante.

Pour cinq des six indicateurs de co-prescriptions inappropriées, la prévalence des sujets exposés était faible ($\leq 5,5\%$) témoignant d'une conformité satisfaisante aux bonnes pratiques, sans pour autant pouvoir affirmer un lien direct entre cette conformité et la publication de recommandations. En effet, cette conformité pourrait en particulier être due à la formation médicale initiale et continue.

L'impact des recommandations analysées était faible voir nul, ce qui pourrait être expliqué par une prévalence de sujets exposés faible.

La majorité des co-prescriptions était réalisée par des médecins généralistes, acteurs prioritaires dans le renouvellement d'ordonnances. Il n'est cependant pas possible de conclure qu'ils soient à l'origine de la première co-prescription chez ces patients.

Le contexte clinique n'a pas été pris en compte mais certaines situations cliniques pourraient justifier l'utilisation de co-prescriptions inappropriées. De ce fait, il est peu probable que la prévalence des sujets exposés puisse être nulle.

6.2. Etude de la co-prescription inappropriée d'un AINS avec un IEC ou d'un ARA2

Entre 2008 et 2015, 9763 sujets incidents de la co-prescription d'un AINS et d'un IEC ou ARA2 ont été identifiés, ayant pour certains des facteurs de susceptibilité de survenue d'insuffisance rénale (plus de 20% des sujets incidents avaient un diabète, plus de 30% une pathologie cardio-vasculaire, 1,7% une pathologie rhumatismale et 0,6% une pathologie rénale) dans les six mois précédant l'inclusion. La première année de suivi, 50% des sujets incidents ont été exposés à une récurrence de la co-prescription inappropriée. Le nombre de récurrences moyen était de 2,9 (+/- 2,3) et au maximum une exposition à 13 récurrences était retrouvée.

La probabilité de survenue de la première récurrence après la première co-prescription était de 8% à 30 jours contre 28% à 90 jours et correspondait au renouvellement d'ordonnances mensuel (28, 56 et 84 jours) ou trimestriel (90 jours).

Environ 37% des sujets incidents n'ont jamais présenté de récurrence de la co-prescription d'intérêt entre 2008 et 2015 et la proportion de sujets âgés exposés à la co-prescription diminuait avec l'augmentation du nombre de récurrences sur la période (83 récurrences au maximum).

Pendant la période d'étude de 2008 à 2015, la proportion de sujets incidents exposés à la récurrence de la co-prescription, à partir de leur date de référence, diminuait au cours du suivi trimestriel. Cependant, des sujets ont été exposés à la récurrence de la co-prescription d'intérêt chaque trimestre parfois pendant plusieurs années (9,3% des sujets incidents suivis pendant 1 an, 4,6% des sujets incidents suivis pendant 2 ans, 1,7% des sujets suivis pendant 4 ans et 0,5% des sujets suivis pendant 7 ans), ce qui malgré l'absence de prise en compte du contexte clinique évoque un mauvais usage.

Concernant les hospitalisations pour IRA sur la période, 0,65% des sujets âgés incidents ont été hospitalisés dans le mois suivant la co-prescription et parmi eux seuls 0,11% avaient un DP d'IRA. Parmi les sujets hospitalisés avec un DP d'IRA, 0,03% étaient décédés lors de l'hospitalisation. Il est supposé que le faible nombre de sujets mis en évidence est lié à une

sous-estimation des diagnostics d'IRA dans l'outil de recueil PMSI. De plus, il est probable que la majorité des cas d'IRA en milieu ambulatoire passent inaperçus (soit parce qu'ils ne sont pas graves, soit parce qu'aucune mesure biologique de la fonction rénale n'a été réalisée) et que seuls les cas les plus graves seraient ainsi hospitalisés.

Concernant la comparaison des prévalences de sujets hospitalisés avec un DP d'IRA et celle des sujets exposés à la co-prescription dans la population d'étude initiale de 2007 à 2015, la prévalence de sujets hospitalisés pour IRA dans la population d'étude était beaucoup plus faible que la prévalence de sujets exposés à la co-prescription quel que soit le trimestre. Les tendances n'évoluaient pas dans le même sens, avec une tendance négative de la co-prescription d'intérêt dans la population d'étude entre 2007 et 2015 et une absence de tendance pour les sujets hospitalisés avec un DP d'IRA. Ainsi, entre 2008 et 2015, la prévalence de sujets âgés hospitalisés pour IRA était très faible et au vu des tendances des séries, il n'est pas possible d'évoquer que la diminution du mésusage de la co-prescription pourrait être en lien avec une diminution des hospitalisations pour IRA.

6.3. Comparaison à d'autres études

La France, tout comme les pays étrangers, reconnaissant les risques liés à la prescription chez les sujets âgés concernant les interactions médicamenteuses, a publié des recommandations. Toutefois, peu d'études portent sur l'évaluation de leur impact sur les pratiques professionnelles et sur les répercussions des modifications de ces pratiques en termes de morbi-mortalité.

A notre connaissance, très peu d'études s'intéressent à la prévalence des co-prescriptions et des IM chez les sujets âgés. La plupart des études retrouvées analysent des prescriptions inadaptées, des co-délivrances de médicaments pouvant engendrer des IM potentiellement dangereuses et des co-prescriptions de médicaments de même classe thérapeutique chez les sujets âgés, ce qui ne permet pas la comparaison (73–75).

Une étude menée dans la région PACA en 2008 chez des sujets âgés d'au moins 70 ans a étudié plusieurs co-prescriptions dont l'association d'un anti-vitamine K et d'un AINS qui touchait 0,4% des 70-74 ans et 0,7% des sujets d'au moins 85 ans (76). La comparaison est difficile puisque dans notre étude l'indicateur est plus large, (association d'un anticoagulant oral et d'un AINS), les classes d'âges ne sont pas identiques et notre période d'étude est plus étendue. Dans notre étude, en 2008 1% des sujets âgés d'au moins 75 ans avaient une co-prescription d'un anticoagulant oral et d'un AINS. Les nouveaux anticoagulants oraux n'étant pas commercialisés en 2008, nous pouvons considérer notre indicateur en 2008 comme équivalent à celui de l'étude PACA (association d'un anti-vitamine K et d'un AINS). Nos résultats n'apparaissent pas incompatibles avec ces chiffres bien que le rapprochement doit être effectué avec prudence.

Busca et al. ont étudié dans une étude rétrospective en Roumanie, la prévalence de la co-prescription d'un IEC et d'un AINS à la sortie d'un hôpital entre janvier 2013 et juin 2014. 1214 sujets avaient une prescription d'un IEC et parmi eux 40 étaient exposés à un AINS (77). La prévalence de la co-prescription était de 3,13% des sujets mais les sujets étaient plus jeunes que dans notre étude avec un âge moyen de 62 ans.

Une autre étude de cohorte prospective chez les sujets âgés de plus de 75 ans a mis en évidence sur 1500 patients analysés, 12 ayant la co-prescription d'un AINS et d'un IEC et parmi eux 2 sujets ont développé une IRA (l'un est décédé et l'autre s'est rétabli après arrêt de la co-prescription). Quatre sujets avaient une détérioration de la fonction rénale qui s'est normalisée après arrêt d'un des deux traitements. Les patients ayant une détérioration de la fonction rénale étaient plus âgés et plus souvent sous diurétiques (78). La prévalence de la co-prescription est beaucoup plus faible que dans notre étude.

De nombreuses études portent sur le risque de survenue d'une IRA chez des sujets âgés exposés à un AINS et un IEC, mais le plus souvent il ne s'agit pas de co-prescriptions (69,79–81). Une étude à partir de la base nationale de pharmacovigilance française entre 2008 et 2010 mettait en évidence que 4,5% des notifications d'effets indésirables avaient lieu chez des sujets prenant un antihypertenseur oral et un AINS. Dans un quart des cas, l'effet indésirable signalé était lié à une IM entre l'AINS et l'antihypertenseur, et l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était l'IRA (20,7%) suggérant que cette interaction médicamenteuse n'est pas suffisamment prise en compte par les prescripteurs (69).

Huerta et al. dans une étude cas-témoin nichée au Royaume-Uni ont évalué le risque de survenue d'IRA chez des sujets de 50 à 84 ans exposés aux AINS. L'utilisation concomitante de médicaments cardio-vasculaires était associée à une augmentation de 5 fois du risque de survenue d'IRA et de 3,5 fois lors d'une exposition aux IEC (79).

Dreischulte et al. ont évalué dans une étude cas-témoin nichée le risque de survenue d'une IRA dans la communauté lié à l'utilisation d'AINS chez 78 379 sujets exposés aux inhibiteurs du système rénine angiotensine et/ou aux diurétiques. Le risque de survenue d'IRA était quasiment identique pour les AINS utilisés en triple (1,64 (IC95% 1,25-2,14)) ou double combinaison avec les inhibiteurs du système rénine angiotensine (1,60 (IC95% 1,18–2,17)) ou les diurétiques (1,64 (IC95% 1,17-2,29)). Cependant le risque absolu était plus élevé pour les AINS utilisés en combinaison triple que double. Le risque d'IRA était le plus élevé chez les utilisateurs de combinaisons de diurétiques, chez les sujets de plus de 75 ans et chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale (80).

A l'inverse, Lapi et al. quant à eux ont montré que l'utilisation d'une double combinaison associant un diurétique ou un IEC ou un ARA2 avec un AINS n'était pas associée à une augmentation du risque d'IRA. La demi-vie des AINS et la durée d'utilisation de la double combinaison n'influaient pas sur la survenue d'une IRA (81). Cependant cette étude n'était pas spécifique aux sujets âgés.

Plusieurs études s'intéressent à l'évaluation des pratiques professionnelles ainsi qu'à l'impact des recommandations sur la qualité et la pertinence des prescriptions notamment en milieu ambulatoire. En France, elles concernent notamment l'utilisation des psychotropes ou des AINS chez les sujets âgés ainsi que la pertinence des prescriptions d'antibiotiques (82–84). En Ecosse, un essai randomisé a évalué l'effet d'une intervention composite de 48 semaines (formation des professionnels, logiciel d'aide informatique et incitations financières) sur des prescriptions à haut risque ciblées telles que la prescription d'AINS chez un patient insuffisant rénal chronique ou la co-prescription d'un AINS et d'un anticoagulant oral sans gastro-protecteur, chez 34 médecins en soins primaires. Une diminution significative de 3,7% à 2,2% des prescriptions a été mise en évidence entre le début et la fin de l'intervention pouvant témoigner d'un impact de l'intervention lorsqu'un plan d'action a été mis en œuvre (85).

Nous n'avons cependant pas retrouvé *a priori* d'étude chez les sujets âgés quant au respect des recommandations tant en ce qui concerne les co-prescriptions inappropriées, que sur leur occurrence au cours du temps. La comparaison de ces résultats avec ceux d'autres études est donc très limitée.

Pour ce qui est des hospitalisations pour IRA, les études distinguent les IRA acquises à l'extérieur de l'hôpital (communautaires) et celles acquises en milieu hospitalier. Selon les sources, en France, une étiologie fonctionnelle est retrouvée dans environ 25 à 50% des cas d'IRA (70,72). En Chine, une étude de cohorte rétrospective sur 42737 sujets âgés d'au moins 65 ans dont 9773 d'au moins 80 ans, a mis en évidence que l'incidence de l'IRA était de 15,44% chez les patients âgés de 65 à 79 ans (3,89% d'IRA acquises en communauté et 11,55% acquises à l'hôpital) et de 22,22% chez les patients âgés d'au moins 80 ans (6,58% acquises en communauté et 15,64% acquises à l'hôpital). Le taux de mortalité de l'IRA était de 10,3% chez les patients de 65 à 79 ans et de 19,6% chez les sujets d'au moins 80 ans. L'incidence de l'IRA, la mortalité hospitalière et le pourcentage de sujets nécessitant une dialyse ou n'ayant pas de rétablissement de la fonction rénale étaient plus élevés chez les patients âgés (86).

La prévalence de l'IRA acquise en communauté est de plus en plus importante du fait du vieillissement de la population, de la présence de comorbidités et de la multiplicité des traitements potentiellement néphrotoxiques qui en résultent. Une étude rétrospective, a comparé 335 patients ayant développé une IRA acquise dans la communauté à 87 patients ayant une IRA se développant de novo à l'hôpital. Les patients avec une IRA communautaire avaient plus d'insuffisance de type prérenal, moins de maladies chroniques, un séjour hospitalier plus court et une mortalité réduite par rapport à ceux l'ayant développée à l'hôpital (11,5 vs 33,7%). La prise de bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone était présente chez 52% des patients dans cette étude et serait d'ailleurs associée à près de 15% des admissions pour IRA en Angleterre (87). En Turquie, une étude prospective d'un an a mis en évidence que l'incidence d'IRA survenant en milieu ambulatoire nécessitant une hospitalisation était de 11% chez les sujets de plus de 75 ans. Une maladie rénale chronique s'était développée chez 67% dans les 6 mois suivant la sortie de l'hôpital. Le risque d'IRA était plus élevé lors d'associations médicamenteuses (notamment la prise d'AINS, IEC ou ARA2) ou en présence de comorbidités (diabète, HTA, insuffisance cardiaque). Une lésion rénale aiguë se développant à l'extérieur de l'hôpital était associée à une augmentation de la mortalité et de la morbidité mais aussi de ré-hospitalisation à l'origine d'un coût important. L'incidence des IRA nécessitant une hospitalisation était plus élevée chez les sujets de plus de 75 ans que chez les sujets âgés de 65 à 75 ans (88).

Une étude prospective en Suisse sur six semaines en 2013, a mis en évidence que 3,8% des patients admis à l'hôpital avaient une IRA définie selon la classification actuelle KDIGO. Un tiers de ces sujets avait préalablement une insuffisance rénale chronique et l'âge moyen était de 75 ans. Les étiologies des IRA étaient majoritairement : prérenale dans 76% des cas, rénale dans 8% et postrenale dans 7% (89).

La plupart de ces études ne permettent pas la comparaison, analysant l'incidence des hospitalisations pour IRA ou des sujets plus jeunes ou des IRA acquises à l'hôpital. De plus, nous avons des prévalences beaucoup plus faibles probablement liées à un défaut de recueil du PMSI et au fait que nous n'avons pas pris en compte les paramètres biologiques.

Cependant, ces études montrent qu'une attention particulière est nécessaire chez les sujets âgés. Le taux d'incidence de l'IRA est plus élevé chez les personnes âgées et l'âge est un facteur prédictif important de mortalité chez les sujets atteints d'IRA (90). De plus, de nombreuses comorbidités (maladies rénales chroniques, maladies cardio-vasculaires dont l'hypertension et l'insuffisance cardiaque, diabète et septicémie), l'exposition à des médicaments néphrotoxiques, l'hypovolémie ou la chirurgie peuvent expliquer le risque accru de développer une IRA chez les patients âgés (91–93). La combinaison AINS et IEC ou ARA2 est à utiliser avec prudence chez les sujets âgés notamment en présence de comorbidités (79). L'IRA est la plupart du temps réversible après l'arrêt du traitement mais elle peut aussi entraîner des lésions rénales permanentes et parfois la mort. La détection précoce et un traitement efficace de l'IRA chez les patients âgés devrait être primordial (86).

6.4. Avantages et limites

Cette étude a été réalisée à partir de l'EGB, base de données de l'Assurance Maladie représentative de la population générale française. Cette source a permis de disposer d'un échantillon d'étude important, et ainsi d'obtenir des résultats précis et d'assurer la puissance de l'étude.

Une force majeure de l'étude a été d'évaluer les co-prescriptions inappropriées sur la base des médicaments prescrits sur la même ordonnance par le même prescripteur. Elle permet de statuer sur une situation potentielle de mésusage des médicaments en France en ambulatoire, à partir des données de vie réelle concernant certaines co-prescriptions inappropriées.

Les données extraites étaient exhaustives concernant les délivrances en pharmacie de tous les médicaments prescrits et remboursés par l'Assurance Maladie. Comme l'EGB est

représentatif de la population française en termes de sexe et d'âge, les co-prescriptions inappropriées ont pu être évaluées selon l'âge des bénéficiaires.

Cependant, les personnes couvertes par le régime de la Mutualité Sociale Agricole (MSA) et du Régime Social des Indépendants (RSI) n'ont pas été considérées. Ainsi, même si l'EGB est représentatif de la population générale française, ce choix peut être à l'origine d'un potentiel biais de sélection si la représentativité n'est plus optimale. Cela ne représente qu'une faible sous-représentation puisque le Régime Général couvre environ 90% de la population française.

Les indicateurs de co-prescriptions inappropriées analysés ont été choisis à partir des références opposables puis ce choix a été validé par des experts ce qui a permis de conforter l'étude quant à la validité de contenu et de construction des indicateurs. La sélection finale réalisée par les experts cliniciens constitue une force supplémentaire puisqu'elle est basée sur la pertinence clinique. Une corrélation entre les indicateurs sélectionnés et l'objectif d'amélioration de la qualité des soins était assurée. De plus, ces indicateurs ne nécessitent pas d'information clinique permettant ainsi une analyse à partir des bases de données de l'Assurance Maladie.

Plusieurs limites ont été distinguées. La taille du comité était réduite à cinq membres et les modalités de recueil de leurs avis ne se sont pas déroulées de manière standardisée malgré l'outil unique élaboré à cet effet.

Les données relatives aux médicaments utilisés dans un quart des établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) ne sont pas répertoriées dans l'EGB. Il en est de même dans le cas des délivrances réalisées en hospitalisation quel que soit le secteur public ou privé. Cela peut ainsi être à l'origine d'une sous-estimation des co-prescriptions à risques chez les sujets âgés.

De plus, l'hypothèse émise est que la consommation de médicaments est représentée par les délivrances des médicaments remboursés par l'Assurance Maladie. Or, il est possible que certains médicaments soient délivrés mais ne soient pas consommés, ce qui peut être à l'origine d'une surestimation des interactions médicamenteuses inappropriées.

Une autre limite est liée à l'analyse de causalité (statistiques analytiques). Cette étude est observationnelle et donc essentiellement descriptive. Avec les séries chronologiques, les effets des interventions sont des estimations au niveau macroscopique. Les tendances des indicateurs observées en même temps que la publication de recommandations publiées pourraient ainsi être dues à de nombreuses autres causes qui ne peuvent être capturées par le modèle. C'est pourquoi malgré quelques résultats statistiquement significatifs d'interventions, il ne peut être établi de lien causal certain entre la diminution de prévalence et l'intervention. Cette limite des résultats est d'autant plus flagrante lorsque sont étudiées conjointement les deux interventions par indicateur (certaines interventions, analysées isolément avec un impact significatif sur la prévalence de sujets exposés à des co-prescriptions inappropriées, n'apparaissent plus avoir d'impact lorsque les deux interventions sont étudiées conjointement).

De plus, des variations de tendance (notamment à la baisse entre 2007 et 2015) de certains indicateurs ont été observées sur les séries chronologiques en dehors des interventions analysées. A posteriori, il n'a pas été retrouvé de recommandations pendant ces périodes, corroborant ainsi que les changements de tendance seraient liés à d'autres facteurs que les interventions analysées, non capturés par le modèle. En effet, l'acte de prescription d'un clinicien peut être impacté par de nombreuses autres raisons (congrès, conférence, communication télévisée, promotion réalisée par les laboratoires pharmaceutiques, nouveaux logiciels d'aide à la prescription plus exhaustifs concernant des IM chez les sujets âgés, expérience professionnelle, prise en compte du contexte clinique du patient, demandes des patients, etc.).

Il était impossible de recueillir exhaustivement l'ensemble des communications réalisées pour un indicateur sur la période d'étude (2007 à 2015) ayant pu impacter les prescripteurs (articles,

revues publiées spécialisées ou non, congrès, colloques, communications orales ou écrites). Or, il est attendu à ce que l'impact des interventions soit lié dans le temps et cumulatif. Un modèle prenant en compte l'ensemble des recommandations pour un même indicateur n'était ainsi pas réalisable. Se limiter à deux publications constitue ainsi une limite à l'interprétation des résultats.

Le contexte clinique et la symptomatologie des patients ne sont pas disponibles dans l'EGB. L'absence de prise en compte de ces données constitue une limite majeure. Une précaution particulière est nécessaire à l'interprétation des résultats. En effet, certaines co-prescriptions peuvent être justifiées en fonction du contexte clinique et de certaines pathologies. La posologie des médicaments peut aussi impacter sur l'intensité de l'interaction médicamenteuse. Son absence de prise en compte dans cette étude constitue une limite.

Dans l'étude 1 de la partie 3, un délai d'un an au préalable sans co-prescription a été considéré pour définir les sujets comme incidents de la co-prescription. Ce délai ne pouvait pas être allongé puisque les données de l'EGB disponibles pour l'étude l'étaient à partir de 2007. Il n'est pas certain que ces sujets n'aient jamais eu la co-prescription auparavant.

Concernant la survenue d'hospitalisations pour IRA suite à la co-prescription, il s'agit d'une étude observationnelle descriptive ne permettant pas d'établir une relation causale entre la co-prescription et la survenue de l'IRA chez les sujets âgés. Nous n'avons pas distingué la nature des IRA (fonctionnelle, obstructive, organique), or la co-prescription est source d'IRA fonctionnelle majoritairement.

Le délai choisi d'un mois pour la survenue d'une hospitalisation peut être considéré comme trop court pour la détection d'une IRA qui nécessiterait une hospitalisation chez les sujets âgés.

Au vu des faibles effectifs retrouvés, il existe une probable importante sous-estimation du nombre de sujets hospitalisés pour IRA liée à l'absence de recueil des diagnostics d'IRA dans le PMSI. L'hypothèse principale émise est que les sujets âgés ayant une dégradation sévère de leur fonction rénale suite à la co-prescription sont souvent hospitalisés pour un autre motif de prise en charge principal que l'IRA. L'IRA peut alors être codée en DAS ou DR. En DAS, il peut s'agir d'un antécédent retrouvé à chaque hospitalisation sans pour autant qu'il y ait une dégradation de la fonction rénale du patient lors de l'hospitalisation. *A priori*, le plus souvent l'IRA n'est pas renseignée car ce recueil n'est pas connu des services comme valorisant le séjour. De plus, les sujets ne sont pas dialysés car il s'agit d'une IRA fonctionnelle qui s'améliore en général rapidement après arrêt des médicaments néphrotoxiques et réhydratation. En milieu ambulatoire, il est fortement probable qu'un grand nombre de sujets ayant une dégradation de leur fonction rénale passent inaperçus.

Pour s'assurer une meilleure exhaustivité des cas, la prise en compte des paramètres biologiques afin d'identifier l'IRA d'après les critères KDIGO pourrait être une possibilité.

La durée de la co-prescription n'a pas été prise en considération, or la persistance de l'exposition à la co-prescription pourrait entraîner une plus grande susceptibilité à développer une IRA. De plus, d'autres facteurs pouvant favoriser la survenue d'une IRA chez les sujets âgés tels que des modifications climatiques saisonnières (canicule) ou le contexte clinique n'ont pas été pris en compte.

Le choix d'avoir analysé l'erreur de prescription liée à un seul et unique prescripteur n'est pas une limite de l'EGB. Il s'agit d'un versant non exhaustif de l'ensemble des IM pouvant exister chez les sujets âgés. Ces IM auraient probablement une prévalence bien plus importante chez les sujets âgés si les IM en rapport avec l'ensemble des ordonnances prescrites pour un même patient avaient été considérées, cependant il s'agit d'une étude différente.

7. Conclusion et perspectives

Cette étude innovante, utilisant une base de données médico-administrative représentative de la population générale, a permis de dresser l'état en France entre 2007 et 2015 chez les sujets âgés d'au moins 75 ans, de la prévalence de certaines co-prescriptions inappropriées à partir d'indicateurs sélectionnés avec des experts, et de cerner l'impact des recommandations publiées. Elle apporte des informations précises aux autorités de santé et aux professionnels de santé permettant de cibler des actions de prévention possibles.

Selon les indicateurs choisis, 30% des sujets âgés ont été exposés à une co-prescription inappropriée, ce qui correspond à 4,5% des ordonnances réalisées. La prévalence de sujets exposés à la co-prescription d'un AINS et d'un IEC ou ARA2 (indicateur D) est de loin la plus élevée (21,5% des sujets) sur l'ensemble de la période d'étude. Quel que soit l'indicateur, la majorité des co-prescriptions (> 92%) était réalisée par des médecins généralistes et aucune région n'a été prioritairement exposée à la co-prescription hormis les Hauts de France pour certains indicateurs.

La prévalence d'ordonnances comportant une co-prescription inappropriée est relativement faible comparée à l'ensemble des ordonnances réalisées sur la période d'étude. La prévalence de sujets exposés était stable ou diminuait au cours de la période d'étude pour tous les indicateurs, sauf pour la co-prescription d'au moins trois antidiabétiques oraux (indicateur A). Cependant, la tendance négative de ces indicateurs était faible. Il a été démontré que les recommandations analysées n'avaient pas ou peu d'impact sur la prévalence des indicateurs dans cette étude. En 2015, l'extrapolation des données à la population française faisait estimer à plus de 454000 le nombre de sujets âgés exposés à la co-prescription de l'indicateur D.

Les faibles prévalences de sujets exposés de cinq des six indicateurs analysés témoignent de pratiques professionnelles qui paraissent conformes aux bonnes pratiques, qu'elles soient en lien ou non avec la publication des recommandations.

Il faut garder à l'esprit qu'il est parfois difficile de diminuer le nombre de prescriptions chez les sujets âgés au vu des polypathologies présentées. Les prescripteurs doivent constamment adapter leur jugement sur la prescription en fonction d'une balance bénéfice-risque pour le patient et certaines situations cliniques imposent l'utilisation à défaut de co-prescriptions inappropriées. De plus, ces co-prescriptions inappropriées chez le sujet âgé ne sont pas toujours à l'origine d'effets indésirables.

Il sera donc probablement difficile d'améliorer cette situation dans les années à venir puisque la prévalence de sujets exposés est faible et ne sera jamais nulle.

Toutefois pour la co-prescription d'un AINS et d'un IEC ou d'un ARA2, au vu de la récurrence de la co-prescription dans le temps chez les sujets incidents, des actions devraient être engagées. La première année de suivi, 50% des sujets incidents étaient exposés à une récurrence de la co-prescription inappropriée. Les sujets étaient exposés à un peu moins de 3 récurrences en moyenne et le maximum était une exposition à 13 récurrences. Le risque de survenue d'une première récurrence après la première co-prescription était de 8% à un mois contre 28% à 3 mois très fortement évocateur du lien avec le renouvellement d'ordonnance. Entre 2008 et 2015, l'effectif de sujets âgés exposés à la co-prescription diminuait avec l'augmentation du nombre de récurrences et seuls 37% des sujets incidents n'ont jamais eu de récurrence de la co-prescription. Lorsque les sujets sont suivis trimestriellement, de même la proportion de sujets exposés à la récurrence de la co-prescription diminue. Cependant un nombre non négligeable de sujets incidents ont été exposés à la récurrence de la co-prescription trimestriellement parfois pendant plusieurs années (9,3% des sujets suivis pendant 1 an, 1% des sujets suivis pendant 5 ans et 0,5% des sujets suivis pendant 7 ans) évoquant un mauvais usage. Ces sujets incidents avaient souvent des comorbidités d'intérêt (21% un diabète, 31% une maladie cardio-vasculaire, 0,6% une maladie rénale et 1,7% une pathologie rhumatismale).

En plus d'une réévaluation systématique d'ordonnances et du respect des règles de bon usage pour diminuer le risque d'IM chez les sujets âgés, des actions devraient être engagées afin de

diminuer les IM et leurs récurrences, telles qu'une évaluation gériatrique systématique, l'implication des pharmaciens (mise en évidence d'IM lors de la délivrance des médicaments), la formation des prescripteurs aux IM nécessitant une attention particulière (notamment les médecins généralistes qui ont un rôle majeur dans la prise en charge des patients), des outils informatiques d'aide à la prescription plus pertinents mais aussi une amélioration du lien hôpital-ville incluant la conciliation médicamenteuse.

Aujourd'hui nous sommes confrontés à certaines limites quant à l'amélioration du bon usage du médicament en ce qui concerne les pratiques de prescription et la prévention des risques d'IM. En effet, les outils d'aide à la prescription informatisés sont souvent désactivés par les cliniciens du fait d'un nombre d'alertes trop important et d'alertes pas assez discriminantes vis à vis du risque et du contexte clinique. L'application des recommandations par les professionnels de santé est limitée du fait d'une grande variabilité des sources, d'une accessibilité complexe aux recommandations, de la longueur des communiqués non adaptés à la pratique clinique, des formulations non explicites en fonction du contexte clinique. De plus, une limite majeure est l'absence de communication étroite entre le système hospitalier et le système de soin ambulatoire.

A l'issue de cette étude, il paraît essentiel de développer un système d'évaluation systématique des recommandations comprenant plusieurs dimensions telles que leur utilisation par les prescripteurs mais aussi leur utilité pour les prescripteurs, l'impact réel chez les patients, et qu'un retour des praticiens sur les difficultés ou l'impossibilité à respecter ces recommandations soit possible. Le développement d'une source unique de diffusion recensant l'ensemble des recommandations, facile d'accès, adaptée à la pratique clinique (information claire, concise, explicite pour les cliniciens) paraît primordiale. De plus, dans une optique d'amélioration des prescriptions, repenser le système de santé ambulatoire en ce qui concerne la disponibilité des médecins pour chaque patient paraît une priorité. En effet, du fait d'un grand nombre de patients, les médecins généralistes doivent souvent limiter les temps de consultation. Dans le cas de sujets âgés avec de nombreuses comorbidités, il paraît difficile de réaliser dans le temps imparti une prise en charge optimale quant à la balance bénéfice/risque des prescriptions. C'est pourquoi la réflexion autour d'un financement lié à la qualité des prescriptions pourrait être un levier éventuel d'amélioration à envisager.

L'IRA concerne avant tout en milieu ambulatoire des sujets âgés, ayant de multiples comorbidités et traitées par des médicaments potentiellement néphrotoxiques. Pourtant seuls 0,11% des sujets incidents ont été hospitalisés pour IRA dans le mois suivant la co-prescription dont 0,03% sont décédés lors de l'hospitalisation témoignant d'un état clinique critique. L'impact de la co-prescription sur le développement d'une IRA paraît a priori peu élevé au vu des faibles effectifs retrouvés. Mais le sous recueil des diagnostics d'IRA dans le PMSI et un grand nombre d'IRA passant inaperçu en milieu ambulatoire pourraient expliquer ces chiffres. Seuls les cas les plus graves identifiés seraient hospitalisés et ainsi à l'origine d'une morbi-mortalité et de coûts conséquents. Une étude complémentaire prenant en compte les dosages biologiques de la fonction rénale paraît indispensable afin d'assurer une meilleure exhaustivité des cas d'IRA.

La comparaison des prévalences des sujets hospitalisés avec un DP d'IRA et de la co-prescription d'intérêt entre 2007 et 2015 fait penser que la diminution du mésusage de la co-prescription dans la population d'étude ne paraît pas influencer les hospitalisations pour IRA.

Le rôle du médecin généraliste paraît primordial afin de mieux détecter les patients à risque d'IRA ou encore afin d'assurer l'éducation thérapeutique portant sur des mesures préventives (éviter la déshydratation, se peser et mesurer la tension artérielle régulièrement, arrêter les médicaments potentiellement néphrotoxiques jusqu'à résolution de l'épisode intercurrent). Afin d'améliorer la prévention et la prise en charge précoce de l'IRA, la diffusion à grande échelle de ce type d'informations dans la population par des campagnes de prévention pourrait compléter le dispositif de prévention.

Plusieurs projets de grande envergure visent à l'amélioration des pratiques de prescription chez les sujets âgés dans les prochaines années. En France, ces orientations se retrouvent à travers certains aspects de la stratégie nationale de santé 2018-2022. De la même manière, en Europe, le projet paneuropéen SIMPATHY financé par la commission européenne vise les mêmes objectifs. La pertinence des prescriptions devient primordiale dans le but d'améliorer la qualité des soins, et de ce fait diminuer le risque d'effets indésirables et les dépenses de santé inappropriées (3,94).

Dans cette optique, cette étude peut contribuer à un effort d'évaluation plus complet visant à aboutir à la promotion du bon usage des médicaments chez les sujets âgés. Seules les IM liées à un seul et unique prescripteur ont été considérées dans cette étude mais il paraît indispensable d'évaluer le risque d'IM chez les sujets âgés lié à plusieurs prescripteurs. Les médecins généralistes, les gériatres et les pharmaciens auraient alors un rôle très important de coordination pour limiter les situations à risque d'IM liées aux différentes ordonnances pour le patient. En effet, la multiplicité des prescripteurs et la prise en charge pluridisciplinaire sont des facteurs de risque de survenue d'IM. Le renforcement de la formation des médecins et des pharmaciens sur ce sujet serait à envisager. Il serait utile de réfléchir au rôle que pourraient exercer dans l'avenir les centres régionaux de pharmacovigilance dans le domaine de la surveillance notamment dans le traitement des données concernant les IM. Il pourrait être suggéré de leur offrir une place dans l'éducation des professionnels.

Une étude de plus grande envergure prenant en compte les prescriptions hospitalières et ambulatoires serait aussi à envisager. L'avènement du « data mining » pourrait, ces prochaines années, permettre d'identifier plus facilement les interactions médicamenteuses chez les sujets âgés et peut être à terme d'agir en temps réel.

8. Bibliographie

1. Bégaud B, Costagliola D. Rapport sur la surveillance et la promotion du bon usage du médicament en France [Internet]. 2013 sept [cité 31 déc 2016]. Disponible sur: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Begaud_Costagliola.pdf
2. Bégaud B, Polton D, Von Lennep F. Les données de vie réelle, un enjeu majeur pour la qualité des soins et la régulation du système de santé. L'exemple du médicament. [Internet]. France; 2017 mai [cité 2 nov 2017]. Disponible sur: http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_donnees_de_vie_reelle_medicaments_mai_2017vf.pdf
3. Ministère des solidarités et de la santé. Stratégie nationale de santé 2018-2022 [Internet]. France; 2017 [cité 17 déc 2017]. Disponible sur: http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dossier_sns_2017_vdef.pdf
4. Collège National de Pharmacologie Médicale, Collège National des Enseignants de Thérapeutique. Le bon usage du médicament et des thérapeutiques non médicamenteuses [Internet]. 2e édition actualisée. Editions Med-Line; 2016 [cité 15 janv 2017]. Disponible sur: <https://www.decitre.fr/media/pdf/feuilleter/9/7/8/2/8/4/6/7/9782846781879.pdf>
5. Mallet L, Spinewine A, Huang A. The challenge of managing drug interactions in elderly people. *The Lancet*. juill 2007;370(9582):185- 91.
6. Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995–2010. *BMC Med*. déc 2015;13(1).
7. Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother*. déc 2007;5(4):345- 51.
8. Wyles H, Rehman HU. Inappropriate polypharmacy in the elderly. *Eur J Intern Med*. sept 2005;16(5):311- 3.
9. Monégat M, Sermet C, Perronnin M, Rococo E. La polymédication : définitions, mesures et enjeux *Revue de la littérature et tests de mesure* [Internet]. France: Institut de recherche et documentation en économie de la santé IRDES; 2014 déc [cité 7 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.irdes.fr/recherche/questions-d-economie-de-la-sante/204-la-polymedication-definitions-mesures-et-enjeux.pdf>
10. Fried TR, O'Leary J, Towle V, Goldstein MK, Trentalange M, Martin DK. Health Outcomes Associated with Polypharmacy in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review. *J Am Geriatr Soc*. déc 2014;62(12):2261- 72.
11. Haute Autorité de Santé. Prendre en charge une personne âgée polypathologique en soins primaires [Internet]. France: HAS; 2015 mars [cité 10 févr 2017]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-04/note_methodologique_polypathologie_de_la_personne_agee.pdf
12. Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique. Adapter la prescription et l'administration des médicaments à la personne âgée [Internet]. France: OMEDIT région Poitou-Charentes - ARS; 2014 [cité 9 févr 2017]. Disponible sur: https://omedit.sante-lorraine.fr/portail/gallery_files/site/136/740/849/1103.pdf
13. UNAF. Plan National d'action pour une politique du médicament adaptée aux besoins des personnes âgées : concertation sur le projet de loi «Adaptation de la société au vieillissement» [Internet]. France: UNAF; 2014 [cité 22 févr 2017]. Disponible sur: http://www.unaf.fr/IMG/pdf/plan_medicaments__doc_de_concertation_10022014_vdef.pdf
14. Fulton MM, Allen ER. Polypharmacy in the elderly: a literature review. *J Am Acad Nurse Pract*. avr 2005;17(4):123- 32.
15. Pereira KG, Peres MA, Iop D, Boing AC, Boing AF, Aziz M, et al. Polypharmacy among the elderly: a population-based study. *Rev Bras Epidemiol Braz J Epidemiol*. juin 2017;20(2):335- 44.
16. Herr M, Grondin H, Sanchez S, Armaingaud D, Blochet C, Vial A, et al. Polypharmacy and potentially inappropriate medications: a cross-sectional analysis among 451 nursing homes in France. *Eur J Clin Pharmacol*. mai 2017;73(5):601- 8.
17. Hajjar ER, Hanlon JT, Sloane RJ, Lindblad CI, Pieper CF, Ruby CM, et al. Unnecessary drug use in frail older people at hospital discharge. *J Am Geriatr Soc*. sept 2005;53(9):1518- 23.
18. Péhourcq F, Molimard M. [Pharmacokinetics in the elderly]. *Rev Mal Respir*. nov 2004;21(5 Pt 3):8S25-32.
19. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Prévenir la iatrogénèse médicamenteuse chez le sujet âgé [Internet]. France: AFSSAPS; 2005 juin [cité 7 févr 2017]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9641eb3f4a1e67ba18a6b8aecd3f1985.

pdf

20. Chalopin J. Rôle du rein et vieillissement réna [Internet]. France: CHU Besançon; 2011 [cité 27 févr 2017]. Disponible sur: www.chu-besancon.fr/geriatrie/GER/rein_sujet_age.pdf
21. Macquin-Mavier I. Les études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques chez le sujet âgé, apports et limites [Internet]. France; 2007 janv [cité 27 févr 2017]. Disponible sur: <http://geriatrie.idf.vermeil.org/folder.2006-01-13.0220545942/les-etudes-pharmacocinetiques-et-pharmacodynamiques-chez-le-sujet-age-apports-et-limites.pdf/view>
22. Pancrazi M-P. Le sujet âgé et les psychotropes. *Inf Psychiatr*. 2010;86(1):91.
23. Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995-2010. *BMC Med*. 7 avr 2015;13:74.
24. Stoll P, Kopittke L. Potential drug-drug interactions in hospitalized patients undergoing systemic chemotherapy: a prospective cohort study. *Int J Clin Pharm*. juin 2015;37(3):475- 84.
25. Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother*. juill 2008;42(7):1017- 25.
26. Bénard-Larivière A, Miremont-Salamé G, Pérault-Pochat M-C, Noize P, Haramburu F, EMIR Study Group on behalf of the French network of pharmacovigilance centres. Incidence of hospital admissions due to adverse drug reactions in France: the EMIR study. *Fundam Clin Pharmacol*. févr 2015;29(1):106- 11.
27. Hohl CM, Dankoff J, Colacone A, Afilalo M. Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department. *Ann Emerg Med*. déc 2001;38(6):666- 71.
28. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf*. janv 2014;13(1):57- 65.
29. Becker ML, Kallewaard M, Caspers PWJ, Visser LE, Leufkens HGM, Stricker BHC. Hospitalisations and emergency department visits due to drug-drug interactions: a literature review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. juin 2007;16(6):641- 51.
30. Olivier P, Bertrand L, Tubery M, Lauque D, Montastruc J-L, Lapeyre-Mestre M. Hospitalizations because of adverse drug reactions in elderly patients admitted through the emergency department: a prospective survey. *Drugs Aging*. 2009;26(6):475- 82.
31. Haute Autorité de Santé. Consommation Médicamenteuse chez le Sujet Agé : Consommation, Prescription, Iatrogénie et Observance [Internet]. France: HAS; 2005. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pmsa_synth_biblio_2006_08_28__16_44_51_580.pdf
32. Bellon P, Bernon V. Poly-médication des personnes âgées : un enjeu de santé publique [Internet]. France: Caisse Nationale de l'Assurance Maladie; 2003 [cité 19 févr 2017]. Disponible sur: http://framework.agevillage.com/documents/old_images/AgeNet/upload/polymedication_cnam.pdf
33. Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique. Prescription médicamenteuse chez la personne âgée [Internet]. France: OMEDIT; 2014 juin [cité 7 févr 2017]. Disponible sur: http://www.omedit-centre.fr/Formationnouveauxarrivants_web_gen_web/res/LT_PA.pdf
34. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Bon usage des agents antiplaquettaires [Internet]. France: ANSM; 2012 [cité 7 févr 2017]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/31f541bfa5cbe1460f1a25ce11ba6550.pdf
35. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Bon usage des médicaments antivitamin K (AVK) [Internet]. France: ANSM; 2012 juill [cité 7 févr 2017]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6d550a9311848623e57d311cc0ebacbe.pdf
36. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Rappel des règles de bon usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) [Internet]. France: ANSM; 2013 juill [cité 7 févr 2017]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/53960970b52f1b0c30da77518e8c86d7.pdf
37. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Les anticoagulants en France 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance [Internet]. France: ANSM; 2014 avr [cité 8 févr 2017]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/26ed375830c56499badf0014eb3bb81b.pdf
38. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Interaction entre

- clopidogrel et les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) - Lettre aux professionnels de santé [Internet]. France: ANSM; 2009 oct [cité 9 févr 2017]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/04cd55cc79e463dd2aa99a3aa76e227c.pdf
39. Belmin J, Collège national des enseignants de gériatrie (France). Gériatrie. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2014.
 40. Collège national des enseignants de gériatrie. Polypathologie et médicaments, iatropathologie. Enseignement du 2ème cycle. Polycopié national. [Internet]. Université Médicale Virtuelle Francophone; 2009 [cité 8 févr 2017]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/geriatrie/poly-geriatrie.pdf>
 41. Hanon O. Prescriptions médicamenteuses adaptées aux personnes âgées: le guide PAPA. Paris: Frison-Roche; 2015.
 42. Haute Autorité de Santé. Amélioration de la prescription chez le sujet âgé (PMSA): les indicateurs d'alerte et de maîtrise de la iatrogénie (AMI). IPC AMI n°2: coprescription de psychotropes chez le sujet âgé [Internet]. France: HAS; 2012 janv [cité 9 févr 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-05/2_ipc_cop_psy_sa_octobre_2011.pdf
 43. Haute Autorité de Santé. Amélioration de la prescription chez le sujet âgé (PMSA): les indicateurs d'alerte et de maîtrise de la iatrogénie (AMI). IPC AMI n°6: Coprescription de diurétiques chez le sujet âgé. France: HAS; 2012 oct.
 44. Haute Autorité de Santé. Amélioration de la prescription chez le sujet âgé (PMSA): les indicateurs d'alerte et de maîtrise de la iatrogénie (AMI). IPC AMI n°7: Coprescription d'antihypertenseurs chez le sujet âgé. France: HAS; 2012 oct.
 45. Haute Autorité de Santé. Amélioration de la prescription chez le sujet âgé (PMSA): les indicateurs d'alerte et de maîtrise de la iatrogénie (AMI). IPC AMI n°8: Suivi ionogramme si association à risque majoré « diurétique de l'anse + diurétique thiazidique » ou « antialdostérone + inhibiteur du système rénine angiotensine ». France: HAS; 2012 oct.
 46. Haute Autorité de Santé. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 [Internet]. France: HAS; 2013 janv [cité 7 févr 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_reco_diabete_type_2.pdf
 47. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence [Internet]. France: HAS; 2015 juill [cité 8 févr 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14277_PERIDYS-OROPERIDYS_PIC_REEV_RI_Avis2_CT12388&14277&14281.pdf
 48. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Thesaurus des interactions médicamenteuses [Internet]. France: ANSM; 2016 sept [cité 8 févr 2017]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/de444ea9eb4bc084905c917c902a805f.pdf
 49. Haute Autorité de Santé. Elaboration de recommandations de bonne pratique. Méthode « Recommandations par consensus formalisé » [Internet]. France: HAS; 2010 déc [cité 12 févr 2017]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodologique_cf_40_pages_2011-11-03_15-40-2_278.pdf
 50. By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. J Am Geriatr Soc. nov 2015;63(11):2227-46.
 51. 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 Ageing. mars 2015;44(2):213-8.
 52. Lang PO, Dramé M, Guignard B, Mahmoudi R, Payot I, Latour J, et al. Les critères STOPP/START.v2: adaptation en langue française. NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie. 1 déc 2015;15(90):323-36.
 53. Mahony DO, Sullivan DO, Byrne S, Connor MNO, Ryan C, Gallagher P. Corrigendum: STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. Age Ageing. 22 nov 2017;1.
 54. Rognstad S, Brekke M, Fetveit A, Spigset O, Wyller TB, Straand J. The Norwegian General Practice (NORGE) criteria for assessing potentially inappropriate prescriptions to elderly patients. A modified Delphi study. Scand J Prim Health Care. 2009;27(3):153-9.
 55. Kuhn-Thiel AM, Weiß C, Wehling M, FORTA authors/expert panel members. Consensus validation of the FORTA (Fit FOR The Aged) List: a clinical tool for increasing the appropriateness of pharmacotherapy in the elderly. Drugs Aging. févr 2014;31(2):131-40.
 56. Pazan F, Weiss C, Wehling M, FORTA. The FORTA (Fit FOR The Aged) List 2015: Update of a Validated Clinical Tool for Improved Pharmacotherapy in the Elderly. Drugs Aging. juin 2016;33(6):447-9.

57. Laroche M-L, Charmes J-P, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol.* août 2007;63(8):725- 31.
58. Laroche M-L, Bouthier F, Merle L, Charmes J-P. Médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées : intérêt d'une liste adaptée à la pratique médicale française. *Rev Médecine Interne.* juill 2009;30(7):592- 601.
59. Januel J-M. Développement d'Indicateurs de la sécurité des soins (PSI) à partir des bases de données médico-administratives hospitalières. Rapport final n°20 [Internet]. France: DREES; 2011 avr [cité 18 févr 2017]. Disponible sur: http://drees.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/seriesource_method20.pdf
60. Jebb AT, Tay L, Wang W, Huang Q. Time series analysis for psychological research: examining and forecasting change. *Front Psychol.* 2015;6:727.
61. Wagner AK, Soumerai SB, Zhang F, Ross-Degnan D. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. *J Clin Pharm Ther.* août 2002;27(4):299- 309.
62. Hyndman RJ, Athanasopoulos G. Forecasting: principles and practice [Internet]. OTexts.; 2014 [cité 13 mai 2017]. Disponible sur: www.otexts.org/fpp
63. Haute Autorité de Santé. Guide Parcours de soins diabète de type 2 de l'adulte [Internet]. France: HAS; 2014 mars [cité 17 févr 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-04/guide_pds_diabete_t_3_web.pdf
64. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Rappel des règles de bon usage des AINS [Internet]. France: AFSSAPS; 2008 mars [cité 14 févr 2017]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ea2ed3b22b86e5a1fda2c5979c7a5a1a.pdf
65. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet Lond Engl.* 25 août 2012;380(9843):756- 66.
66. Internal Society of Nephrology. Kidney International Supplements : KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. mars 2012 [cité 27 déc 2017];2(1). Disponible sur: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO%20AKI%20Guideline.pdf
67. Packer M. Why do the kidneys release renin in patients with congestive heart failure? A nephrocentric view of converting-enzyme inhibition. *Am J Cardiol.* 1 juill 1987;60(1):179- 84.
68. Baraldi A, Ballestri M, Rapanà R, Lucchi L, Borella P, Leonelli M, et al. Acute renal failure of medical type in an elderly population. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 1998;13 Suppl 7:25- 9.
69. Fournier J-P, Sommet A, Durrieu G, Poutrain J-C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc J-L, et al. Drug interactions between antihypertensive drugs and non-steroidal anti-inflammatory agents: a descriptive study using the French Pharmacovigilance database. *Fundam Clin Pharmacol.* avr 2014;28(2):230- 5.
70. Collège universitaire des enseignants de néphrologie (France), Moulin B, Peraldi M-N. Néphrologie [Internet]. 7e édition. Paris: Ellipses Éd.; 2016. Disponible sur: http://cuen.fr/umvf/IMG/pdf/14_item_343_insuffisance_renale_aigue_ellipses_7e_ed.pdf
71. Anderson S, Eldadah B, Halter JB, Hazzard WR, Himmelfarb J, Horne FM, et al. Acute kidney injury in older adults. *J Am Soc Nephrol JASN.* janv 2011;22(1):28- 38.
72. College Francais Des Urologues, Rouprêt M. Urologie [Internet]. 3e édition. Place of publication not identified: Educa Books; 2015. Disponible sur: <http://www.urofrance.org/congres-et-formation/formation-initiale/referentiel-du-college/insuffisance-renale-aigue-anurie.html>
73. Roughead EE, Kalisch LM, Barratt JD, Gilbert AL. Prevalence of potentially hazardous drug interactions amongst Australian veterans. *Br J Clin Pharmacol.* août 2010;70(2):252- 7.
74. Lechevallier-Michel N, Gautier-Bertrand M, Alpérovitch A, Berr C, Belmin J, Legrain S, et al. Frequency and risk factors of potentially inappropriate medication use in a community-dwelling elderly population: results from the 3C Study. *Eur J Clin Pharmacol.* janv 2005;60(11):813- 9.
75. Laroche M-L, Charmes J-P, Nouaille Y, Picard N, Merle L. Is inappropriate medication use a major cause of adverse drug reactions in the elderly? *Br J Clin Pharmacol.* févr 2007;63(2):177- 86.
76. Jardin M, Bocquier A, Cortaredona S, Nauleau S, Millon C, Savard-Chambard S, et al. Prescriptions médicamenteuses potentiellement inadaptées chez les personnes âgées : une étude en Provence-Alpes-Côte d'Azur à partir des données de remboursements de l'Assurance maladie. *Rev DÉpidémiologie Santé Publique.* avr 2012;60(2):121- 30.
77. Bucsa C, Moga DC, Farcas A, Mogosan C, Dumitrascu DL. An investigation of the concomitant use of angiotensin-converting enzyme inhibitors, non-steroidal anti-inflammatory drugs and diuretics. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* août 2015;19(15):2938- 44.
78. Adhiyaman V, Asghar M, Oke A, White AD, Shah IU. Nephrotoxicity in the elderly due to co-prescription of angiotensin converting enzyme inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J R Soc Med.* oct 2001;94(10):512- 4.

79. Huerta C, Castellsague J, Varas-Lorenzo C, García Rodríguez LA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ARF in the general population. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* mars 2005;45(3):531- 9.
80. Dreischulte T, Morales DR, Bell S, Guthrie B. Combined use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with diuretics and/or renin-angiotensin system inhibitors in the community increases the risk of acute kidney injury. *Kidney Int.* août 2015;88(2):396- 403.
81. Lapi F, Azoulay L, Yin H, Nessim SJ, Suissa S. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ.* 8 janv 2013;346:e8525.
82. Etchepare F. Etude du respect des recommandations de prescription et d'utilisation des médicaments psychotropes chez les sujets âgés en France [Internet]. Université de Bordeaux; 2015 [cité 11 mai 2017]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01299029/document>
83. Gungormez E, Lepoutre B, Bergmann JF, Guillausseau PJ, Mouly S. Comment les médecins généralistes prescrivent-ils les anti-inflammatoires non stéroïdiens chez les patients âgés en ambulatoire ? *Rev Médecine Interne.* 1 juin 2016;37(Supplement 1):A193- 4.
84. Gaillat J. Impact des recommandations sur l'usage des antibiotiques en médecine de ville. *Antibiotiques.* 1 déc 2005;7(4):213- 8.
85. Dreischulte T, Donnan P, Grant A, Hapca A, McCowan C, Guthrie B. Safer Prescribing--A Trial of Education, Informatics, and Financial Incentives. *N Engl J Med.* 17 mars 2016;374(11):1053- 64.
86. Ge S, Nie S, Liu Z, Chen C, Zha Y, Qian J, et al. Epidemiology and outcomes of acute kidney injury in elderly chinese patients: a subgroup analysis from the EACH study. *BMC Nephrol.* 29 sept 2016;17(1):136.
87. Tomlinson LA, Abel GA, Chaudhry AN, Tomson CR, Wilkinson IB, Roland MO, et al. ACE inhibitor and angiotensin receptor-II antagonist prescribing and hospital admissions with acute kidney injury: a longitudinal ecological study. *PloS One.* 2013;8(11):e78465.
88. Turgutalp K, Bardak S, Horoz M, Helvacı I, Demir S, Kiykim AA. Clinical outcomes of acute kidney injury developing outside the hospital in elderly. *Int Urol Nephrol.* janv 2017;49(1):113- 21.
89. De La Fuente V, Stucker F. Community-acquired AKI: A prospective observational study (abstract 45th annual meeting of the SSN). 2013;(143(Suppl. 202)). Disponible sur: https://smw.ch/fileadmin/content/supplements/SMW_Suppl_202.pdf
90. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA.* 17 août 2005;294(7):813- 8.
91. Del Giudice A, Aucella F. Acute renal failure in the elderly: epidemiology and clinical features. *J Nephrol.* 2012;25 Suppl 19:S48-57.
92. Henry D, Page J, Whyte I, Nanra R, Hall C. Consumption of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the development of functional renal impairment in elderly subjects. Results of a case-control study. *Br J Clin Pharmacol.* juill 1997;44(1):85- 90.
93. Griffin MR, Yared A, Ray WA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons. *Am J Epidemiol.* 1 mars 2000;151(5):488- 96.
94. Stewart D, Mair A, Wilson M, Kardas P, Lewek P, Alonso A, et al. Guidance to manage inappropriate polypharmacy in older people: systematic review and future developments. *Expert Opin Drug Saf.* févr 2017;16(2):203- 13.

9. Annexes

Annexe 1 :	71
Stratégie de recherche	
Annexe 2 :	72
<u>Tableau 1 :</u> Nombre d'indicateurs recensés par référence (de mêmes indicateurs sont recensés dans plusieurs références) en fonction des 3 champs pharmaco-thérapeutiques	
Annexe 3 :	73
Grilles de cotation des indicateurs de co-prescriptions inappropriées à remplir par les experts	
Annexe 4 :	77
<u>Tableau 2 :</u> Indicateurs présélectionnés pour le système neurologique et la psychiatrie, effets indésirables et nombre de références les recensant	
<u>Tableau 3 :</u> Indicateurs présélectionnés pour le système cardiovasculaire et les anticoagulants, effets indésirables et nombre de références les recensant	
<u>Tableau 4 :</u> Indicateurs présélectionnés pour le système digestif, métabolisme et le diabète, effets indésirables et nombre de références les recensant	
Annexe 5 :	80
<u>Tableau 5 :</u> Moyenne du score de pertinence clinique pour chaque indicateur de co-prescription inappropriée présélectionné pour le système neurologique et la psychiatrie en fonction des réponses des experts	
<u>Tableau 6 :</u> Moyenne du score de pertinence clinique pour chaque indicateur de co-prescription inappropriée présélectionné pour le système cardiovasculaire incluant les anticoagulants en fonction des réponses des experts	
<u>Tableau 7 :</u> Moyenne du score de pertinence clinique pour chaque indicateur de co-prescription inappropriée présélectionné pour le système digestif incluant le diabète en fonction des réponses des experts	
Annexe 6 :	82
<u>Tableau 8 :</u> Liste des principes actifs ou classes thérapeutiques constituant les 6 indicateurs de co-prescriptions inappropriées retenus	
Annexe 7 :	85
<u>Tableau 9 :</u> Description des types d'ALD chez les sujets âgés dans la population d'étude en 2007 et 2015, en France	
Annexe 8 :	86
<u>Tableau 10 :</u> Description des types de diagnostics principaux d'hospitalisation, chez les sujets âgés dans la population d'étude en 2007 et 2015, et selon les types d'hospitalisation, en France	
Annexe 9 :	87
<u>Tableau 11 :</u> Géolocalisation pour chaque indicateur des sujets exposés à la co-prescription inappropriée en fonction des régions, de 2007 à 2015, en France	
Annexe 10 :	88
<u>Tableau 12 :</u> Spécialités médicales des prescripteurs concernant l'ensemble des co-prescriptions réalisées pour chaque indicateur de 2007 à 2015, en France	
Annexe 11 :	89
<u>Tableau 13 :</u> Prévalence annuelle par indicateur des sujets exposés à la co-prescription inappropriée, dans la population d'étude de 2007 à 2015, en France	
<u>Tableau 14 :</u> Prévalence annuelle par indicateur d'ordonnances comportant la co-prescription inappropriée, dans la population d'étude de 2007 à 2015, en France	
Annexe 12 :	90
<u>Tableau 15 :</u> Prévalence annuelle par indicateur des sujets exposés à la co-prescription inappropriée, dans la population d'étude en fonction de l'âge, de 2007 à 2015, en France	
<u>Tableau 16 :</u> Prévalence annuelle par indicateur d'ordonnances comportant la co-prescription inappropriée, dans la population d'étude en fonction de l'âge, de 2007 à 2015, en France	
Annexe 13 :	91

Figure 1 : Ajustements polynomiaux d'ordre 1 à 3 de la tendance pour la prévalence mensuelle des indicateurs de co-prescription A à E, après ajustement saisonnier entre 2007 et 2015 en France en fonction des interventions 1 et 2

Annexe 14 : 92

Tableau 17 : Définition de l'IRA d'après les critères KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 2012

Tableau 18 : Définition des comorbidités d'intérêt (facteurs prédisposants) pour la survenue d'une IRA

Annexe 15 : 94

Tableau 19 : Proportion de sujets incidents exposés à la co-prescription d'un AINS et d'un IEC ou ARA2 en fonction du nombre de récurrences à partir de la date de référence de 2008 à 2015, en France (n=9763)

Annexe 16 : 95

Tableau 20 : Proportion de sujets incidents exposés à une récurrence de la co-prescription d'un AINS et d'un IEC ou ARA2 en fonction du suivi trimestriel à partir de leur date de référence, en France (n=9763)

Annexe 17 : 96

Tableau 21 : Prévalences trimestrielles de sujets exposés à la co-prescription d'intérêt et des sujets hospitalisés avec un DP d'IRA dans la population d'étude des sujets âgés de 75 ans et plus, entre 2007 et 2015, en France (N=61483)

Annexe 1 :

Stratégie de recherche

Des IM inappropriées spécifiques aux sujets âgés ont été recensées à partir d'une revue de la littérature dans trois grands champs pharmaco-thérapeutiques (le système neurologique et la psychiatrie, le système cardiovasculaire (incluant les anticoagulants) et le système digestif et troubles du métabolisme (incluant le diabète)).

La stratégie de recherche réalisée était basée sur :

1. Les recommandations officielles françaises
 - a. Le guide de prescriptions médicamenteuses adaptées aux personnes âgées (41)
 - b. HAS avec :
 - i. Indicateurs de bonne pratique clinique (programme PMSA (Prescription Médicamenteuse chez le Sujet Agé) et programme AMI – Alzheimer (Alerte et Maîtrise de la Iatrogénie des Neuroleptiques dans la Maladie d'Alzheimer)) (42–45)
 - ii. Recommandations de bonne pratique (46,47,63)
 - c. ANSM avec :
 - i. Fiches de bon usage du médicament (19,34–36,38,64)
 - ii. Thésaurus des Interactions Médicamenteuses (48)
 - d. Collège National des Enseignants de Gériatrie (40)
2. Les recommandations internationales gériatriques
 - a. PubMed pour les outils d'aide à la prescription
 - i. Liste de Beers (50)
 - ii. Critères de Laroche (57,58)
 - iii. Critères STOPP (Screening Tool of Older Persons' Prescriptions) (52)
 - iv. Liste Fit for The Aged (FORTA) (51–53)
 - v. Liste Norwegian General Practice (NORGE) (54)
3. Observatoire du médicament, des Dispositifs Médicaux et de l'Innovation Thérapeutique (12,33)

Les principaux mots clés utilisés étaient : « sujets âgés », « interaction médicamenteuse », « co-prescription », « recommandations », « médicaments potentiellement inadaptés » associés ou non en fonction des différents champs pharmaco-thérapeutiques et associés si besoin à des principes actifs, des classes thérapeutiques ou à des pathologies.

Annexe 2 :

Tableau 1 : Nombre d'indicateurs recensés par référence (de mêmes indicateurs sont recensés dans plusieurs références) en fonction des trois champs pharmaco-thérapeutiques

Champs pharmaco-thérapeutiques	HAS	ANSM	PAPA	Thésaurus	BEERS	STOPP-START	LAROCHE	NORGE	Collège enseignant gériatrie	Autres*	Total	Nombre d'indicateurs distincts dénombrés
Système neurologique et psychiatrie	1	12	8	11	8	8	6	3	2	12	71	33
Système cardio-vasculaire et anticoagulants	4	28	8	17	3	6	0	5	6	14	91	49
Système digestif, métabolisme et diabète	5	4	2	6	0	0	0	1	0	9	27	15

* Autres : PubMed, Manuel Merck Gériatrie, OMEDIT (Centre et Poitou-charentes), FORTA

Annexe 3 :

Grilles de cotation des indicateurs de co-prescriptions inappropriées à remplir par les experts

INDICATEURS DE PERTINENCE DE CO-PRESCRIPTIONS INAPPROPRIÉES CHEZ LE SUJET AGE

Réponse attendue avant le 24 février 2017

Pour chaque indicateur, merci de coter dans chaque liste les 10 indicateurs selon leur pertinence clinique : score allant de « 1 » à « 10 » (« 1 » indicateur non pertinent, « 10 » indicateur très pertinent) Et d'indiquer votre jugement sur :

- La capacité de l'indicateur à identifier une situation de co-prescription inappropriée (utilité de l'indicateur) : « OUI » ou « NON »
- La capacité de l'indicateur à identifier une situation de co-prescription exposant le patient à un risque fréquent ou grave (cellule fréquence et gravité) : « OUI » ou « NON »

Par commodité, vos réponses pourront être sélectionnées par liste déroulante dans chaque cellule réponse

N'oubliez pas d'enregistrer vos réponses avant renvoi du document

Nom de l'expert :

Liste des indicateurs : SYSTÈME NEUROLOGIQUE ET PSYCHIATRIE	VOTRE JUGEMENT (sélectionner vos réponses dans les listes déroulantes de chaque cellule)		
INDICATEUR 1	UTILITE	FREQUENCE ET GRAVITE	SCORE
Association d'au moins deux anticholinergiques à visée systémique (ex: amitriptyline, clomipramine, hydroxyzine, clozapine, scopolamine, prométhazine, atropine,...)			
Avez-vous des précisions à apporter pour cet indicateur ?			
INDICATEUR 2	UTILITE	FREQUENCE ET GRAVITE	SCORE
Association d'au moins trois psychotropes (anxiolytiques, hypnotiques, neuroleptiques, antipsychotiques et antidépresseurs)			
Avez-vous des précisions à apporter pour cet indicateur ?			
INDICATEUR 3	UTILITE	FREQUENCE ET GRAVITE	SCORE
Association d'un anticholinergique et d'un anticholinestérasique			
Avez-vous des précisions à apporter pour cet indicateur ?			
INDICATEUR 4	UTILITE	FREQUENCE ET GRAVITE	SCORE
Association d'au moins deux benzodiazépines ou apparentées (zolpidem, zopiclone)			
Avez-vous des précisions à apporter pour cet indicateur ?			
INDICATEUR 5	UTILITE	FREQUENCE ET GRAVITE	SCORE
Association d'au moins deux antidépresseurs			
Avez-vous des précisions à apporter pour cet indicateur ?			
INDICATEUR 6	UTILITE	FREQUENCE ET GRAVITE	SCORE
Association d'au moins deux neuroleptiques (peut comprendre : flunarizine ou métoclopramide)			
Avez-vous des précisions à apporter pour cet indicateur ?			

INDICATEUR 7	UTILITE	FREQUENCE ET GRAVITE	SCORE
Association d'un anticholinestérasique et d'un médicament bradycardisant (béta-bloquant, digoxine, diltiazem, vérapamil...)			
Avez-vous des précisions à apporter pour cet indicateur ?			
INDICATEUR 8	UTILITE	FREQUENCE ET GRAVITE	SCORE
Association d'au moins deux opioïdes morphiniques de principe actif différent (fentanyl, oxycodone, morphine,..)			
Avez-vous des précisions à apporter pour cet indicateur ?			
INDICATEUR 9	UTILITE	FREQUENCE ET GRAVITE	SCORE
Association d'un neuroleptique et de médicaments dépresseurs du système nerveux central (dérivés morphiniques antalgiques, codéine, antihistaminiques de classe 2, autres psychotropes, anticholinergiques)			
Avez-vous des précisions à apporter pour cet indicateur ?			
INDICATEUR 10	UTILITE	FREQUENCE ET GRAVITE	SCORE
Association de lithium et d'un autre médicament parmi : AINS, IEC, ARA2, diurétique, neuroleptique ou carbamazépine			
Avez-vous des précisions à apporter pour cet indicateur ?			
AVEZ-VOUS D'AUTRES PROPOSITIONS D'INDICATEURS ?			
PROPOSITION 1			
PROPOSITION 2			
PROPOSITION 3			

Liste des indicateurs : SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE ET ANTICOAGULANTS		VOTRE JUGEMENT (sélectionner vos réponses dans les listes déroulantes de chaque cellule)		
INDICATEUR 1		UTILITE	FREQUENCE ET GRAVITE	SCORE
Association d'un diurétique anti-aldostérone (ex. spironolactone) et d'un IEC ou ARA2				
Avez-vous des précisions à apporter pour cet indicateur ?				
INDICATEUR 2		UTILITE	FREQUENCE ET GRAVITE	SCORE
Association d'un bêta-bloquant et du diltiazem ou du vérapamil				
Avez-vous des précisions à apporter pour cet indicateur ?				
INDICATEUR 3		UTILITE	FREQUENCE ET GRAVITE	SCORE
Association d'un anticoagulant oral et d'un AINS				
Avez-vous des précisions à apporter pour cet indicateur ?				
INDICATEUR 4		UTILITE	FREQUENCE ET GRAVITE	SCORE
Association d'un IEC ou ARA2 et d'un AINS				
Avez-vous des précisions à apporter pour cet indicateur ?				
INDICATEUR 5		UTILITE	FREQUENCE ET GRAVITE	SCORE
Association d'au moins deux diurétiques				
Avez-vous des précisions à apporter pour cet indicateur ?				
INDICATEUR 6		UTILITE	FREQUENCE ET GRAVITE	SCORE
Association d'au moins quatre anti-hypertenseurs				
Avez-vous des précisions à apporter pour cet indicateur ?				
INDICATEUR 7		UTILITE	FREQUENCE ET GRAVITE	SCORE
Association d'un anti-vitamine K et d'un antiagrégant plaquettaire				
Avez-vous des précisions à apporter pour cet indicateur ?				
INDICATEUR 8		UTILITE	FREQUENCE ET GRAVITE	SCORE
Association d'un diurétique hypokaliémiant et d'un laxatif				
Avez-vous des précisions à apporter pour cet indicateur ?				
INDICATEUR 9		UTILITE	FREQUENCE ET GRAVITE	SCORE
Association d'un anticoagulant oral direct (AOD) et d'un médicament modifiant son métabolisme (inducteurs ou inhibiteurs du cytochrome 3A4 ou de la glycoprotéine P : carbamazépine, phénytoïne, inhibiteur de protéase, antifongiques azolés, millepertuis,...)				
Avez-vous des précisions à apporter pour cet indicateur ?				
INDICATEUR 10		UTILITE	FREQUENCE ET GRAVITE	SCORE
Association d'héparine (HBPM ou HNF) et d'un antiagrégant plaquettaire				
Avez-vous des précisions à apporter pour cet indicateur ?				
AVEZ-VOUS D'AUTRES PROPOSITIONS D'INDICATEURS ?				
PROPOSITION 1				
PROPOSITION 2				
PROPOSITION 3				

Liste des indicateurs : SYSTÈME DIGESTIF, METABOLISME ET DIABETE		VOTRE JUGEMENT (sélectionner vos réponses dans les listes déroulantes de chaque cellule)		
INDICATEUR 1	UTILITE	FREQUENCE ET GRAVITE	SCORE	
Association de metformine et d'un diurétique				
Avez-vous des précisions à apporter pour cet indicateur ?				
INDICATEUR 2	UTILITE	FREQUENCE ET GRAVITE	SCORE	
Association d'au moins trois antidiabétiques oraux				
Avez-vous des précisions à apporter pour cet indicateur ?				
INDICATEUR 3	UTILITE	FREQUENCE ET GRAVITE	SCORE	
Association de metformine et d'un IEC ou ARA2				
Avez-vous des précisions à apporter pour cet indicateur ?				
INDICATEUR 4	UTILITE	FREQUENCE ET GRAVITE	SCORE	
Association de metformine et d'un AINS				
Avez-vous des précisions à apporter pour cet indicateur ?				
INDICATEUR 5	UTILITE	FREQUENCE ET GRAVITE	SCORE	
Association d'un IPP et du clopidogrel				
Avez-vous des précisions à apporter pour cet indicateur ?				
INDICATEUR 6	UTILITE	FREQUENCE ET GRAVITE	SCORE	
Association d'oméprazole et de digoxine				
Avez-vous des précisions à apporter pour cet indicateur ?				
INDICATEUR 7	UTILITE	FREQUENCE ET GRAVITE	SCORE	
Association de dompéridone et du diltiazem ou du vérapamil				
Avez-vous des précisions à apporter pour cet indicateur ?				
INDICATEUR 8	UTILITE	FREQUENCE ET GRAVITE	SCORE	
Association de métoclopramide et d'un médicament antiparkinsonien				
Avez-vous des précisions à apporter pour cet indicateur ?				
INDICATEUR 9	UTILITE	FREQUENCE ET GRAVITE	SCORE	
Association de cimétidine et de posaconazole en solution buvable				
Avez-vous des précisions à apporter pour cet indicateur ?				
INDICATEUR 10	UTILITE	FREQUENCE ET GRAVITE	SCORE	
Association d'une statine et d'un médicament modifiant leur métabolisme (inhibiteur du cytochrome 3A4)				
Avez-vous des précisions à apporter pour cet indicateur ?				
AVEZ-VOUS D'AUTRES PROPOSITIONS D'INDICATEURS ?				
PROPOSITION 1				
PROPOSITION 2				
PROPOSITION 3				

Annexe 4 :

Tableau 2 : Indicateurs présélectionnés pour le système neurologique et la psychiatrie, effets indésirables et nombre de références les recensant

SYSTÈME NEUROLOGIQUE ET PSYCHIATRIE			
Indicateurs	Libellé	Effets indésirables	Nombre de références
1	Association d'au moins deux anticholinergiques à visée systémique	Augmente le risque de déclin cognitif. Risque de toxicité anticholinergique	5
2	Association d'au moins trois psychotropes	Risque augmenté de chute et majoration des effets indésirables	6
3	Association d'un anticholinergique et d'un anticholinestérasique	Risque d'effet anticholinergique augmenté et diminution de l'efficacité des anticholinestérasiques	5
4	Association d'au moins deux benzodiazépines ou apparentées	Pas d'amélioration de l'efficacité et majoration du risque d'effets indésirables	5
5	Association d'au moins deux antidépresseurs	Pas d'amélioration de l'efficacité et majoration du risque d'effets indésirables	5
6	Association d'au moins deux neuroleptiques	Pas d'amélioration de l'efficacité et majoration du risque d'effets indésirables	4
7	Association d'un anticholinestérasique et d'un médicament bradycardisant	Risque sévère de troubles de la conduction cardiaque et de syncope	3
8	Association d'au moins deux opioïdes morphiniques de principe actif différent	Risque d'effets indésirables morphiniques majorés	1
9	Association d'un neuroleptique et de médicaments dépresseurs du système nerveux central (dérivés morphiniques antalgiques, codéine, antihistaminiques de classe 2, autres psychotropes, anticholinergiques)	Risque d'effets anticholinergiques	2
10	Association de lithium et d'un autre médicament parmi : AINS, IEC, ARA2, diurétique, neuroleptique ou carbamazépine	Risque d'augmentation de la lithémie par diminution de l'excrétion rénale et d'apparition de signes neuropsychiques évocateurs d'un syndrome malin des neuroleptiques ou d'une intoxication au lithium	3

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens, ARA2 : antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2, IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Tableau 3 : Indicateurs présélectionnés pour le système cardiovasculaire et les anticoagulants, effets indésirables et nombre de références les recensant

SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE ET ANTICOAGULANTS			
Indicateurs	Libellé	Effets indésirables	Nombre de références
1	Association d'un diurétique anti-aldostérone et d'un IEC ou ARA2	Risque d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie sévère	8
2	Association d'un bêta-bloquant et du diltiazem ou du vérapamil	Risque de trouble du rythme cardiaque : bradycardie, bloc de conduction	6
3	Association d'un anticoagulant oral et d'un AINS	Risque accru d'hémorragie gastro-intestinale (agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS).	9
4	Association d'un IEC ou ARA2 et d'un AINS	Risque d'insuffisance rénale aiguë (diminution de la filtration glomérulaire par inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux AINS). Diminution de l'effet antihypertenseur.	7
5	Association d'au moins deux diurétiques	Risque d'hypotension, de troubles hydro électrolytiques graves (dysnatrémies, dyskaliémies) ou altération de la fonction rénale	3
6	Association d'au moins quatre antihypertenseurs	Risque d'hypotension, de troubles hydro électrolytiques et d'altération de la fonction rénale	3
7	Association d'un anti-vitamine K et d'un antiagrégant plaquettaire	Majoration du risque hémorragique notamment gastro-intestinale	3
8	Association d'un diurétique hypokaliémiant et d'un laxatif	Risque de déplétion potassique sévère avec trouble du rythme cardiaque	3
9	Association d'un AOD et d'un médicament modifiant son métabolisme (inducteurs ou inhibiteurs du cytochrome 3A4 ou de la glycoprotéine P)	Modification de concentration	2
10	Association d'héparine (HBPM ou HNF) et d'un antiagrégant plaquettaire	Majoration du risque hémorragique notamment gastro-intestinale (inhibition fonction antiagrégant plaquettaire)	3

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens, AOD : anticoagulant oral direct, ARA2 : antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2, IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Tableau 4 : Indicateurs présélectionnés pour le système digestif, métabolisme et le diabète, effets indésirables et nombre de références les recensant

SYSTÈME DIGESTIF, METABOLISME ET DIABETE			
Indicateurs	Libellé	Effets indésirables	Nombre de références
1	Association de metformine et d'un diurétique	Risque d'altération de la fonction rénale : survenue d'une insuffisance rénale aiguë (IRA), +/- d'une acidose lactique (acidose lactique due à la metformine, déclenchée par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée aux diurétiques de l'anse)	4
2	Association d'au moins trois antidiabétiques oraux	Augmente le risque d'altération de la fonction rénale, d'hypoglycémie et de dénutrition	2
3	Association de metformine et d'un IEC ou ARA2	Risque d'altération de la fonction rénale avec survenue d'une IRA +/- acidose lactique	3
4	Association de metformine et d'un AINS	Risque d'altération de la fonction rénale avec survenue d'une IRA +/- acidose lactique	3
5	Association d'un IPP et du clopidogrel	Diminution de l'exposition au métabolite actif et de l'activité antiagrégant plaquettaire. Augmentation du risque de thrombose	2
6	Association d'oméprazole et de digoxine	Augmentation modérée de la digoxinémie par majoration de son absorption par l'oméprazole	1
7	Association de dompéridone et du diltiazem ou du vérapamil	Interaction avec certains inhibiteurs modérés du CYP3A4. Augmentation des concentrations plasmatiques de dompéridone par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur	1
8	Association de métoclopramide et d'un médicament antiparkinsonien	Antagonisme réciproque entre les anticholinergiques et le métoclopramide sur la motricité digestive. Contre-indication avec les médicaments dopaminergiques	2
9	Association de cimétidine et de posaconazole en solution buvable	Diminution de l'absorption de l'azolé antifongique, par augmentation du pH intragastrique par l'antisécrétoire	2
10	Association d'une statine et d'un médicament modifiant leur métabolisme (inhibiteur du cytochrome 3A4)	Interaction atorvastatine, simvastatine et inhibiteur puissants du cytochrome 3A4. Majoration des effets indésirables propres à chaque substrat, avec conséquence souvent sévères	3

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens, AOD : anticoagulant oral direct, ARA2 : antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2, IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Annexe 5 :

Tableau 5 : Moyenne du score de pertinence clinique pour chaque indicateur de co-prescription inappropriée présélectionné pour le système neurologique et la psychiatrie en fonction des réponses des experts

Liste des indicateurs : SYSTÈME NEUROLOGIQUE ET PSYCHIATRIE			
Indicateur	Libellé	Moyenne	Experts (n)
1	Association d'au moins deux anticholinergiques à visée systémique (ex: amitriptyline, clomipramine, hydroxyzine, clozapine, scopolamine, prométhazine, atropine,...)	7,8	4
7	Association d'un anticholinestérasique et d'un médicament bradycardisant (béta-bloquant, digoxine, diltiazem, vérapamil...)	7,8	4
2	Association d'au moins trois psychotropes (anxiolytiques, hypnotiques, neuroleptiques, antipsychotiques et antidépresseurs)	7,3	4
4	Association d'au moins deux benzodiazépines ou apparentées (zolpidem, zopiclone)	7,0	4
6	Association d'au moins deux neuroleptiques (peut comprendre : flunarizine ou métoclopramide)	7,0	4
10	Association de lithium et d'un autre médicament parmi : AINS, IEC, ARA2, diurétique, neuroleptique ou carbamazépine	7,0	3
3	Association d'un anticholinergique et d'un anticholinestérasique	6,5	4
8	Association d'au moins deux opioïdes morphiniques de principe actif différent (fentanyl, oxycodone, morphine,...)	6,3	3
5	Association d'au moins deux antidépresseurs	5,3	3
9	Association d'un neuroleptique et de médicaments dépresseurs du système nerveux central (dérivés morphiniques antalgiques, codéine, antihistaminiques de classe 2, autres psychotropes, anticholinergiques)	5,3	3

Tableau 6 : Moyenne du score de pertinence clinique pour chaque indicateur de co-prescription inappropriée présélectionné pour le système cardiovasculaire incluant les anticoagulants en fonction des réponses des experts

Liste des indicateurs : SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE ET ANTICOAGULANTS			
Indicateur	Libellé	Moyenne	Experts(n)
3	Association d'un anticoagulant oral et d'un AINS	9,0	4
4	Association d'un IEC ou ARA2 et d'un AINS	9,0	4
7	Association d'un anti-vitamine K et d'un antiagrégant plaquettaire	8,8	4
1	Association d'un diurétique anti-aldostérone (ex. spironolactone) et d'un IEC ou ARA2	8,3	4
6	Association d'au moins quatre anti-hypertenseurs	8,3	4
2	Association d'un béta-bloquant et du diltiazem ou du vérapamil	8,0	4
5	Association d'au moins deux diurétiques	7,3	4
8	Association d'un diurétique hypokaliémiant et d'un laxatif	7,3	3
10	Association d'héparine (HBPM ou HNF) et d'un anti-aggrégant plaquettaire	7,0	4
9	Association d'un anticoagulant oral direct (AOD) et d'un médicament modifiant son métabolisme (inducteurs ou inhibiteurs du cytochrome 3A4 ou de la glycoprotéine P : carbamazépine, phénytoïne, inhibiteur de protéase, antifongiques azolés, millepertuis,...)	6,3	4

Tableau 7 : Moyenne du score de pertinence clinique pour chaque indicateur de co-prescription inappropriée présélectionné pour le système digestif incluant le diabète en fonction des réponses des experts

Liste des indicateurs : SYSTÈME DIGESTIF, METABOLISME ET DIABETE			
Indicateur	Libellé	Moyenne	Experts(n)
2	Association d'au moins trois antidiabétiques oraux	7,8	4
8*	Association de métoclopramide et d'un médicament antiparkinsonien	6,8	4
4	Association de metformine et d'un AINS	6,0	4
10	Association d'une statine et d'un médicament modifiant leur métabolisme (inhibiteur du cytochrome 3A4)	6,0	3
1	Association de metformine et d'un diurétique	5,0	3
3	Association de metformine et d'un IEC ou ARA2	5,0	4
6	Association d'oméprazole et de digoxine	4,7	3
7	Association de dompéridone et du diltiazem ou du vérapamil	4,7	3
5	Association d'un IPP et du clopidogrel	4,3	4
9	Association de cimétidine et de posaconazole en solution buvable	3,3	3

*Indicateur 8 éliminé : association contre-indiquée avec les antiparkinsoniens dopaminergiques

Annexe 6 :

Tableau 8 : Liste des principes actifs ou classes thérapeutiques constituant les 6 indicateurs de co-prescriptions inappropriées retenus

Classes thérapeutiques constituant les indicateurs de co-prescriptions	Libellé ATC des Classes thérapeutiques ou Dénomination Commune Internationale (DCI)	Codes ATC ou CIP
AINS*	Anti-inflammatoire et anti-rhumatismaux, non stéroïdiens	M01A
ADO*	Anti-diabétiques sauf insulines	A10B
Metformine seule ou en association	Metformine	A10BA02
	Metformine et sulfonylurées	A10BD02
	Metformine et rosiglitazone	A10BD03
	Metformine et pioglitazone	A10BD05
	Metformine et sitagliptine	A10BD07
	Metformine et vidagliptine	A10BD08
	Metformine et saxagliptine	A10BD10
	Metformine et linagliptine	A10BD11
	Metformine et alogliptine	A10BD13
	Metformine et repaglinide	A10BD14
	Metformine et dapagliflozine	A10BD15
	Metformine et canagliflozine	A10BD16
	Metformine et acarbose	A10BD17
	Metformine et gemigliptine	A10BD18
	Metformine et empagliflozine	A10BD20
Anticoagulants oraux	Antivitamines K	B01AA
	Ximelagatran	B01AE05
	Dabigatran etexilate	B01AE07
	Inhibiteurs directs du facteur Xa	B01AF
ARA2* et IEC*	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion non associés	C09A
	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion en association	C09B
	Antagonistes de l'angiotensine II	C09C
	Antagonistes de l'angiotensine II en association	C09D
Médicaments bradycardisants	Beta-bloquants	C07
	Inhibiteurs calciques sélectifs à effets cardiaques directs	C08D
	Glucosides de la digitale	C01AA
	Anti-arythmiques, classe IA	C01BA
	Anti-arythmiques, classe IC	C01BC
	Amiodarone	C01BD01
Anticholinestérasiques	Anticholinestérasiques	N06DA
	Anticholinestérasiques	N07AA
Anticholinergiques à fort pouvoir	Acepromazine	N05AA04
	Acepromazine en association	3400931507284
	Aceprometazine	3400930658567
	Alcaloïdes de la belladone	A03BA04
	Alizapride	A03FA05
	Amitriptyline	N06AA09
	Amoxapine	N06AA17
	Atropine	A03BA01
	Atropine et diphenoxylate	3400930306512
	Benzatropine	N04AC01
	Biperiden	N04AA02
	Brompheniramine	R06AB01
	Brompheniramine en association	3400932433063
	Brompheniramine en association	3400933789282
	Brompheniramine en association	3400934534812
	Butylscopolamine	A03BB01
	Carbinoxamine	R06AA08
	Chlorphenamine	R06AB04
	Chlorphenamine en association	3400931300397
	Chlorphenamine en association	3400932726158
	Chlorphenamine en association	3400932726219
	Chlorphenamine en association	3400933551810
	Chlorpromazine	N05AA01
	Clemastine	R06AA04

Clidinium et psycholeptiques	A03CA02
Clomipramine	N06AA04
Clozapine	N05AH02
Cyamemazine	N05AA06
Cyproheptadine	R06AX02
Darifenacin	G04BD10
Desipramine	N06AA01
Dexchlorpheniramine	R06AB02
Dexchlorpheniramine en association	R06AB52
Dicyclomine	A03AA07
Dihexyverine	A03AA08
Diphenoxylate	A07DA01
Diphenhydramine	R06AA02
Doxepin	N06AA12
Emepromium	G04BD01
Fesoterodine	G04BD11
Flavoxate	G04BD02
Flunarizine	N07CA03
Flupentixol	N05AF01
Fluphenazine	N05AB02
Homatropine	S01FA05
Hydroxyzine	N05BB01
Hyoscyamine	A03BA03
Imipramine	N06AA02
Indoramine	C02CA02
Ipratropium	R03BB01
Ipratropium (voie nasale)	R01AX03
Ipratropium en association	3400933825683
Ipratropium en association	3400934082047
Ipratropium en association	3400934082108
Ipratropium en association	3400936086999
Levomepromazine	N05AA02
Maprotiline	N06AA21
Meclozine	R06AE05
Mepyramine	3400934275494
Mequitazine	R06AD07
Metopimazine	A04AD05
Mizolastine	R06AX25
Niaprazine	N05CM16
Nortriptyline	N06AA10
Orphenadrine	N04AB02
Oxatomide	R06AE06
Oxomemazine	R06AD08
Oxomemazine en association	3400931072010
Oxomemazine en association	3400932544516
Oxybutynin	G04BD04
Perphenazine	N05AB03
Phenyltoloxamine	3400930716380
Phenyltoloxamine	3400930716441
Pimethixene	R06AX23
Pipotiazine	N05AC04
Pizotifene	N02CX01
Procyclidine	N04AA04
Promethazine	R06AD02
Promethazine en association	3400930631072
Promethazine en association	3400930909089
Promethazine en association	3400931605089
Promethazine en association	3400932778775
Propantheline	A03AB05
Propericiazine (= periciazine)	N05AC01
Protriptyline	N06AA11
Pyrilamine	R06AC01
Quinidine	3400934135019

	Quinidine	3400934272134
	Quinidine	3400934272424
	Quinidine	3400934272653
	Quinidine	3400934364884
	Scopolamine	A04AD01
	Solifenacine	G04BD08
	Thioridazine	N05AC02
	Thiothixene	N05AF04
	Tiemonium	A03AB17
	Tiemonium en association	3400930244906
	Tiemonium en association	3400931129233
	Tiemonium en association	3400931129462
	Tizanidine	M03BX02
	Tolterodine	G04BD07
	Trihexyphenidyl	N04AA01
	Trimipramine	N06AA06
	Tropatepine	N04AA12
	Trospium	G04BD09

* AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens, ADO : antidiabétiques oraux, ARA2 : antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2, IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Annexe 7 :

Tableau 9 : Description des types d'ALD chez les sujets âgés dans la population d'étude en 2007 et en 2015, en France

Libellé de l'ALD	Année 2007 n=32632		Année 2015 n=41029	
	n	%	n	%
Au moins 1 ALD	17918	54,9	25041	61,0
1-Accident vasculaire cérébral invalidant	935	2,9	1689	4,1
2-Aplasie médullaire et autres cytopénies chroniques	46	0,1	106	0,3
3-Artériopathie chronique avec manifestations ischémiques	1558	4,8	2324	5,7
5-Insuffisance cardiaque grave, cardiopathies valvulaires graves, troubles du rythme graves, cardiopathies congénitales graves	2677	8,2	5537	13,5
6-Maladies chroniques actives du foie et cirrhoses	121	0,4	230	0,6
7-Déficit immunitaire primitif grave nécessitant un traitement prolongé, infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)	14	<0,1	30	0,1
8-Diabète de type 1 et diabète de type 2	3612	11,1	6622	16,1
9-Formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie), épilepsie grave	193	0,6	345	0,8
10-Hémoglobinopathies, hémolyses, chroniques constitutionnelles et acquises sévères	4	<0,1	15	<0,1
11-Hémophilies et affections constitutionnelles de l'hémostase graves	19	0,1	53	0,1
12-Hypertension artérielle sévère	3959	12,1	3642	8,9
13-Maladie coronaire	3267	10,0	4725	11,5
14-Insuffisance respiratoire chronique grave	827	2,5	1226	3,0
15-Maladie d'Alzheimer et autres démences	1592	4,9	2617	6,4
16-Maladie de Parkinson	401	1,2	636	1,6
17-Maladies métaboliques héréditaires nécessitant un traitement prolongé spécialisé	36	0,1	97	0,2
18-Mucoviscidose	1	<0,1	2	<0,1
19-Néphropathie chronique grave et syndrome néphrotique primitif	176	0,5	589	1,4
20-Paraplégie	34	0,1	35	0,1
21-Périarthrite noueuse, lupus érythémateux aigu disséminé, sclérodermie généralisée évolutive	160	0,5	275	0,7
22-Polyarthrite rhumatoïde évolutive grave	376	1,2	564	1,4
23-Affections psychiatriques de longue durée	779	2,4	1240	3,0
24-Rectocolite hémorragique et maladie de Crohn évolutives	47	0,1	99	0,2
25-Sclérose en plaques	17	0,1	30	0,1
26-Scoliose structurale évolutive (dont l'angle est égal ou supérieur à 25 degrés) jusqu'à maturation rachidienne	11	<0,1	29	0,1
27-Spondylarthrite ankylosante grave	36	0,1	78	0,2
28-Suites de transplantation d'organe	1	<0,1	11	<0,1
29-Tuberculose active (dont lèpre)	21	0,1	19	<0,1
30-Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique	4646	14,2	6769	16,5
99-Autres ALD	941	2,9	1776	4,3

Annexe 8 :

Tableau 10 : Description des types de diagnostics principaux d'hospitalisation, chez les sujets âgés dans la population d'étude en 2007 et 2015, et selon les types d'hospitalisations, en France

Type de diagnostic principal			Année 2007 n=32632						Année 2015 n=41029					
			Total		MCO		HAD		Total		MCO		HAD	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Chapitre	Code CIM-10	Libellé												
Au moins une hospitalisation			10831	33,2	10822	33,2	100	0,3	14327	34,9	14317	34,9	124	0,30
I	A00-B99	Certaines maladies infectieuses et parasitaires	232	0,7	231	0,7	1	<0,1	308	0,8	302	0,7	6	<0,1
II	C00-D48	Tumeurs	1567	4,8	1534	4,7	38	0,1	2018	4,9	1965	4,8	61	0,1
III	D50-D89	Maladies du sang et des organes hématopoïétiques et certains troubles du système immunitaire	280	0,9	280	0,9	0	0,0	384	0,9	382	0,9	2	<0,1
IV	E00-E90	Maladies endocriniennes, nutritionnelles et métaboliques	391	1,2	389	1,2	2	<0,1	494	1,2	473	1,2	23	<0,1
V	F00-F99	Troubles mentaux et du comportement	390	1,2	385	1,2	5	<0,1	637	1,6	622	1,5	15	<0,1
VI	G00-G99	Maladies du système nerveux	616	1,9	610	1,9	7	<0,1	751	1,8	740	1,8	11	<0,1
VII	H00-H59	Maladies de l'œil et de ses annexes	1718	5,3	1718	5,3	0	0,0	2234	5,4	2234	5,4	0	0,0
VIII	H60-H95	Maladies de l'oreille et de l'apophyse mastoïde	38	0,1	38	0,1	0	0,0	84	0,2	84	0,2	0	0,0
IX	I00-I99	Maladies de l'appareil circulatoire	2941	9,0	2931	9,0	12	<0,1	3807	9,3	3780	9,2	31	<0,1
X	J00-J99	Maladies de l'appareil respiratoire	1056	3,2	1052	3,2	5	<0,1	1540	3,8	1528	3,7	13	<0,1
XI	K00-K93	Maladies de l'appareil digestif	1712	5,2	1710	5,2	2	<0,1	2125	5,2	2122	5,2	6	<0,1
XII	L00-L99	Maladies de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané	153	0,5	148	0,5	5	<0,1	240	0,6	229	0,6	17	<0,1
XIII	M00-M99	Maladies du système ostéo-articulaire, des muscles et du tissu conjonctif	1065	3,3	1062	3,3	3	<0,1	1509	3,7	1497	3,6	13	<0,1
XIV	N00-N99	Maladies de l'appareil génito-urinaire	697	2,1	694	2,1	3	<0,1	1031	2,5	1028	2,5	4	<0,1
XVII	Q00-Q99	Malformations congénitales et anomalies chromosomiques	17	0,1	17	0,1	0	0,0	14	0,0	14	<0,1	0	0,0
XVIII	R00-R99	Symptômes, signes et résultats anormaux d'examen cliniques et de laboratoire, non classés ailleurs	1382	4,2	1378	4,2	4	<0,1	1977	4,8	1926	4,7	55	0,1
XIX	S00-T98	Lésions traumatiques, empoisonnements et certaines autres conséquences de causes externes	1315	4,0	1304	4,0	12	<0,1	1940	4,7	1922	4,7	18	<0,1
XX	V01-Y98	Causes externes de morbidité et de mortalité	0	0,0	0	0,0	0	0	1	0,0	0	0,0	1	0,0
XXI	Z00-Z99	Facteurs influant sur l'état de santé et motifs de recours aux services de santé	1891	5,8	1884	5,8	7	<0,1	3075	7,5	3029	7,4	49	0,1

Annexe 9 :

Tableau 11 : Géolocalisation pour chaque indicateur des sujets exposés à la co-prescription inappropriée en fonction des régions, de 2007 à 2015, en France

Nouvelles régions		Indicateur A		Indicateur B		Indicateur C		Indicateur D		Indicateur E		Indicateur F		Effectif de la région*
Numéro	Nom	n	%*	n	%*	n	%*	n	%*	n	%*	n	%*	n
01	Guadeloupe	21	8,0	22	8,4	1	0,4	51	19,4	9	3,4	5	1,9	263
02	Martinique	19	6,1	25	8,1	9	2,9	82	26,5	12	3,9	5	1,6	309
03	Guyane	1	2,9	4	11,8	0	0,0	9	26,5	1	2,9	0	0,0	34
04	Réunion	20	4,9	27	6,6	7	1,7	109	26,7	26	6,4	4	1,0	409
06	Mayotte	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	13
11	Ile-de-France	253	3,1	298	3,6	183	2,2	1735	21,0	398	4,8	154	1,9	8275
24	Centre-Val de Loire	63	2,8	109	4,8	64	2,8	573	25,1	111	4,9	36	1,6	2286
27	Bourgogne-Franche-Comté	88	3,4	94	3,7	85	3,3	623	24,3	161	6,3	44	1,7	2565
28	Normandie	83	2,9	102	3,6	71	2,5	613	21,5	148	5,2	55	1,9	2855
32	Hauts-de-France	154	3,6	263	6,2	155	3,6	1332	31,3	313	7,3	132	3,1	4262
44	Grand Est	169	3,7	212	4,6	164	3,5	1233	26,7	230	5,0	116	2,5	4621
52	Pays de la Loire	67	2,4	86	3,0	65	2,3	554	19,5	130	4,6	45	1,6	2842
53	Bretagne	39	1,6	49	2,0	52	2,1	442	17,8	136	5,5	46	1,9	2482
75	Nouvelle-Aquitaine	140	2,9	203	4,1	162	3,3	1253	25,6	292	6,0	106	2,2	4900
76	Occitanie	142	3,2	207	4,7	136	3,1	1106	24,9	219	4,9	98	2,2	4439
84	Auvergne-Rhône-Alpes	165	2,6	234	3,7	155	2,4	1270	19,9	335	5,3	96	1,5	6375
93	PACA	171	3,5	224	4,6	167	3,4	1225	25,1	308	6,3	107	2,2	4881
94	Corse	8	3,7	12	5,6	7	3,2	57	26,4	11	5,1	4	1,9	216
99	Autres	93	1,0	148	1,6	177	1,9	980	10,4	534	5,6	312	3,3	9456

*calculé avec pour dénominateur l'effectif de sujets dans chaque région ayant eu au moins un remboursement de médicament entre 2007 et 2015

Annexe 10 :

Tableau 12 : Spécialités médicales des prescripteurs concernant l'ensemble des co-prescriptions réalisées pour chaque indicateur de 2007 à 2015, en France

Spécialité Prescripteur	Indicateur A n=20665		Indicateur B n=12771		Indicateur C n=9811		Indicateur D n=94013		Indicateur E n=17557		Indicateur F n=18025	
	n	%*	n	%*	n	%*	n	%*	n	%*	n	%*
Anesthésie/Réanimation	2	<0,1	1	<0,1	1	<0,1	12	<0,1	4	<0,1	2	<0,1
Chirurgie	9	<0,1	5	<0,1	43	0,4	104	0,1	60	0,3	15	0,1
Dermatologie	9	<0,1	1	<0,1	4	<0,1	29	<0,1	13	0,1	5	<0,1
Endocrinologie	563	2,7	23	0,2	2	<0,1	37	<0,1	1	<0,1	3	<0,1
Gastro-entérologie/Hépatologie	2	<0,1	3	<0,1	2	<0,1	35	<0,1	7	<0,1	19	0,1
Génétique médicale	2	<0,1	0	0,0	2	<0,1	0	0,0	4	<0,1	0	0,0
Gériatrie	7	<0,1	55	0,4	0	0,0	63	0,1	0	0,0	13	0,1
Gynécologie	3	<0,1	3	<0,1	2	<0,1	30	<0,1	6	<0,1	4	<0,1
Médecine générale	19799	95,8	12585	98,5	9671	98,6	93046	99,0	16205	92,3	17776	98,6
Médecine interne	73	0,4	7	0,1	3	<0,1	64	0,1	9	0,1	6	<0,1
Médecine physique et réadaptation	0	0,0	1	<0,1	0	0,0	6	<0,1	2	<0,1	0	0,0
Neurologie	3	<0,1	3	<0,1	1	<0,1	49	0,1	22	0,1	50	0,3
Néphrologie	0	0,0	1	<0,1	1	<0,1	14	<0,1	2	<0,1	33	0,2
Oncologie	2	<0,1	1	<0,1	1	<0,1	4	<0,1	3	<0,1	2	<0,1
Ophtalmologie	19	0,1	27	0,2	8	0,1	108	0,1	27	0,2	11	0,1
ORL	4	<0,1	1	<0,1	2	<0,1	8	<0,1	44	0,3	3	<0,1
Pathologie cardio-vasculaire	122	0,6	27	0,2	57	0,6	202	0,2	26	0,2	55	0,3
Pédiatrie	11	0,1	5	<0,1	6	0,1	24	<0,1	8	0,1	3	<0,1
Pneumologie	9	<0,1	0	0,0	2	<0,1	11	<0,1	342	2,0	4	<0,1
Psychiatrie	10	0,1	4	<0,1	1	<0,1	27	<0,1	720	4,1	7	<0,1
Radiodiagnostic/imagerie médicale	7	<0,1	0	0,0	0	0,0	22	0,0	44	0,3	3	<0,1
Rhumatologie	7	<0,1	12	0,1	2	<0,1	67	0,1	7	<0,1	10	0,1
Stomatologie	2	<0,1	4	<0,1	0	0,0	18	0,0	0	0,0	0	0,0
Autres**	0	0,0	2	<0,1	0	0,0	33	0,0	1	<0,1	1	<0,1

*Calculé avec pour dénominateur le nombre total de co-prescriptions réalisées par indicateur

**Autres : médecin directeur de laboratoire, infirmier, médecine nucléaire, sage-femme, pédicure-podologue, pharmacien d'officine, inconnu

Annexe 11 :

Tableau 13 : Prévalence annuelle par indicateur des sujets exposés à la co-prescription inappropriée, dans la population d'étude de 2007 à 2015, en France

Nombre de sujets exposés à au moins une co-prescription	2007		2008		2009		2010		2011		2012		2013		2014		2015	
	n=32632		n=33729		n=36271		n=37454		n=38384		n=39213		n=39993		n=40737		n=41029	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Indicateur A	251	0,8	304	0,9	389	1,1	529	1,4	585	1,5	634	1,6	667	1,7	714	1,8	764	1,9
Indicateur B	418	1,3	477	1,4	552	1,5	581	1,6	572	1,5	612	1,6	577	1,4	604	1,5	522	1,3
Indicateur C	332	1,0	331	1,0	395	1,1	444	1,2	390	1,0	406	1,0	411	1,0	387	0,9	275	0,7
Indicateur D	3484	10,7	3655	10,8	3897	10,7	4156	11,1	3973	10,4	3893	9,9	3692	9,2	3569	8,8	2877	7,0
Indicateur E	834	2,6	892	2,6	877	2,4	863	2,3	789	2,1	576	1,5	498	1,2	444	1,1	431	1,1
Indicateur F	409	1,3	406	1,2	440	1,2	456	1,2	463	1,2	400	1,0	362	0,9	333	0,8	288	0,7

Tableau 14 : Prévalence annuelle par indicateur d'ordonnances comportant la co-prescription inappropriée, dans la population d'étude de 2007 à 2015, en France

Nombre d'ordonnances comportant une co-prescription*	2007		2008		2009		2010		2011		2012		2013		2014		2015	
	n=354570		n=366415		n=381531		n=389716		n=392878		n=396511		n=395060		n=395403		n=390792	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Indicateur A	1175	0,3	1294	0,4	1567	0,4	2170	0,6	2416	0,6	2786	0,7	2922	0,7	3087	0,8	3248	0,8
Indicateur B	1269	0,4	1343	0,4	1537	0,4	1586	0,4	1547	0,4	1578	0,4	1478	0,4	1445	0,4	988	0,3
Indicateur C	1092	0,3	1053	0,3	1309	0,3	1359	0,3	1142	0,3	1162	0,3	1141	0,3	1170	0,3	383	0,1
Indicateur D	11214	3,2	11564	3,2	12146	3,2	12326	3,2	11425	2,9	10873	2,7	9837	2,5	9398	2,4	5230	1,3
Indicateur E	2583	0,7	2553	0,7	2548	0,7	2517	0,6	2226	0,6	1428	0,4	1301	0,3	1245	0,3	1156	0,3
Indicateur F	2177	0,6	2133	0,6	2147	0,6	2341	0,6	2406	0,6	1962	0,5	1784	0,5	1626	0,4	1449	0,4

*prévalence calculée avec pour dénominateur le nombre total d'ordonnances réalisées chaque année dans la population d'étude de 2007 à 2015

Annexe 12 :

Tableau 15 : Prévalence annuelle par indicateur des sujets exposés à la co-prescription inappropriée, dans la population d'étude en fonction de l'âge, de 2007 à 2015, en France

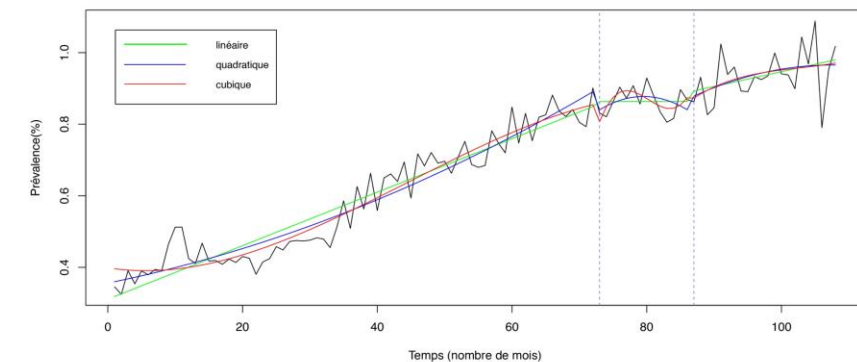
	2007		2008		2009		2010		2011		2012		2013		2014		2015	
	[75-84]	≥ 85	[75-84]	≥ 85	[75-84]	≥ 85	[75-84]	≥ 85	[75-84]	≥ 85	[75-84]	≥ 85	[75-84]	≥ 85	[75-84]	≥ 85	[75-84]	≥ 85
	n=24234	n=8398	n=24728	n=9001	n=26387	n=9884	n=26941	n=10513	n=27320	n=11064	n=27520	n=11693	n=27687	n=12306	n=27919	n=12818	n=27592	n=13437
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
A	236(1,0)	15(0,2)	272(1,1)	32(0,4)	346(1,3)	43(0,4)	468(1,7)	61(0,6)	516(1,9)	69(0,6)	556(2,0)	78(0,7)	588(2,1)	79(0,6)	612(2,2)	102(0,8)	650(2,4)	114(0,8)
B	383(1,6)	35(0,4)	429(1,7)	48(0,5)	491(1,9)	61(0,6)	508(1,9)	73(0,7)	511(1,9)	61(0,6)	538(2,0)	74(0,6)	506(1,8)	71(0,6)	509(1,8)	95(0,7)	453(1,6)	69(0,5)
C	244(1,0)	88(1,0)	239(1,0)	92(1,0)	296(1,1)	99(1,0)	322(1,2)	122(1,2)	275(1,0)	115(1,0)	273(1,0)	133(1,1)	277(1,0)	134(1,1)	255(0,9)	132(1,0)	173(0,6)	102(0,8)
D	2802(11,6)	682(8,1)	2928(11,8)	727(8,1)	3111(11,8)	786(8,0)	3245(12,0)	911(8,7)	3115(11,4)	858(7,8)	2990(10,9)	903(7,7)	2797(10,1)	895(7,3)	2720(9,7)	849(6,6)	2166(7,9)	711(5,3)
E	630(2,6)	204(2,4)	634(2,6)	258(2,9)	635(2,4)	242(2,4)	626(2,3)	237(2,3)	575(2,1)	214(1,9)	402(1,5)	174(1,5)	348(1,3)	150(1,2)	306(1,1)	138(1,1)	306(1,1)	125(0,9)
F	236(1,0)	173(2,1)	226(0,9)	180(2,0)	239(0,9)	201(2,0)	255(0,9)	201(1,9)	233(0,9)	230(2,1)	197(0,7)	203(1,7)	161(0,6)	201(1,6)	153(0,5)	180(1,4)	131(0,5)	157(1,2)

Tableau 16 : Prévalence annuelle par indicateur d'ordonnances comportant la co-prescription inappropriée, dans la population d'étude en fonction de l'âge, de 2007 à 2015, en France

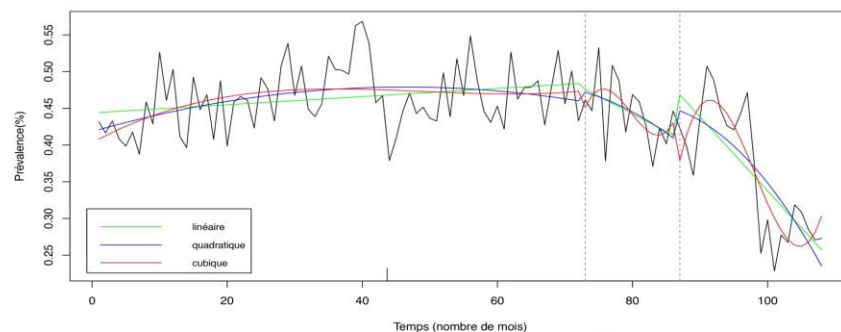
	2007		2008		2009		2010		2011		2012		2013		2014		2015	
	[75-84]	≥ 85	[75-84]	≥ 85	[75-84]	≥ 85	[75-84]	≥ 85	[75-84]	≥ 85	[75-84]	≥ 85	[75-84]	≥ 85	[75-84]	≥ 85	[75-84]	≥ 85
	n=257199	n=97371	n=261727	n=104688	n=270599	n=110932	n=273776	n=115940	n=271736	n=121142	n=269878	n=126633	n=263996	n=131064	n=261541	n=133862	n=253376	n=137416
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
A	1082(0,4)	93(0,1)	1155(0,4)	139(0,1)	1409(0,5)	158(0,1)	1946(0,7)	224(0,2)	2172(0,8)	244(0,2)	2500(0,9)	286(0,2)	2607(1,0)	315(0,2)	2665(1,0)	422(0,3)	2769(1,1)	479(0,3)
B	1145(0,4)	124(0,1)	1192(0,5)	151(0,1)	1377(0,5)	160(0,1)	1408(0,5)	178(0,2)	1380(0,5)	167(0,1)	1387(0,5)	191(0,2)	1274(0,5)	204(0,2)	1230(0,5)	215(0,2)	872(0,3)	116(0,1)
C	817(0,3)	275(0,3)	783(0,3)	270(0,3)	1004(0,4)	305(0,3)	1025(0,4)	334(0,3)	833(0,3)	309(0,3)	797(0,3)	365(0,3)	761(0,3)	380(0,3)	791(0,3)	379(0,3)	249(0,1)	134(0,1)
D	9020(3,5)	2194(2,3)	9241(3,5)	2323(2,2)	9644(3,6)	2502(2,3)	9647(3,5)	2679(2,3)	8824(3,2)	2601(2,1)	8251(3,1)	2622(2,1)	7346(2,8)	2491(1,9)	6944(2,7)	2454(1,8)	3960(1,6)	1270(0,9)
E	1968(0,8)	615(0,6)	1828(0,7)	725(0,7)	1837(0,7)	711(0,6)	1835(0,7)	682(0,6)	1628(0,6)	598(0,5)	1022(0,4)	406(0,3)	948(0,4)	353(0,3)	874(0,3)	371(0,3)	790(0,3)	366(0,3)
F	1256(0,5)	921(0,9)	1195(0,5)	938(0,9)	1102(0,4)	1045(0,9)	1284(0,5)	1057(0,9)	1126(0,4)	1280(1,1)	880(0,3)	1082(0,9)	717(0,3)	1067(0,8)	669(0,3)	957(0,7)	576(0,2)	873(0,6)

*prévalence calculée avec pour dénominateur le nombre total d'ordonnances réalisées chaque année dans la population d'étude de 2007 à 2015 selon l'âge

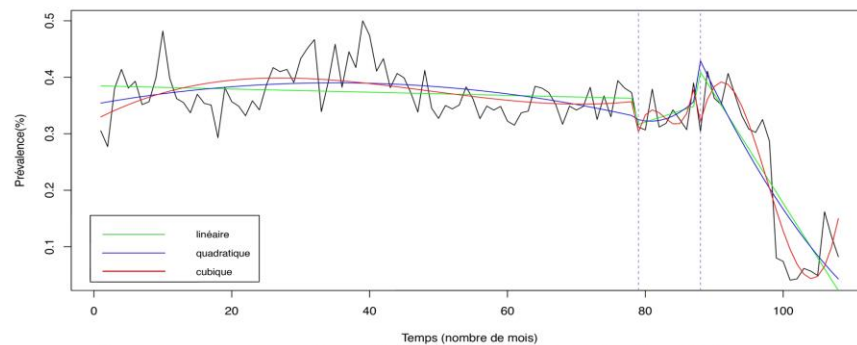
Annexe 13 :



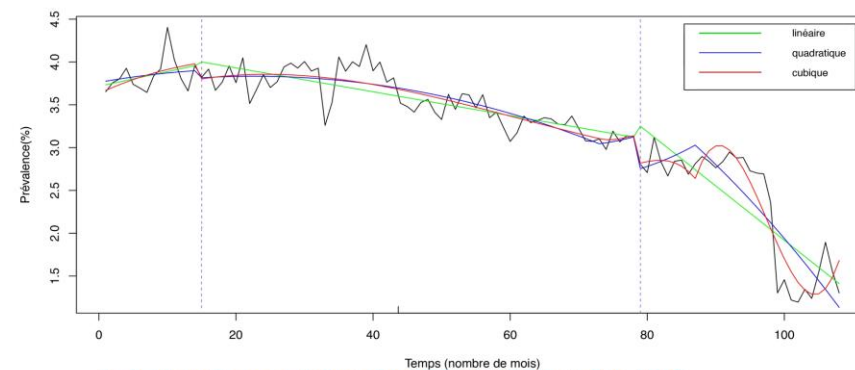
Indicateur A : association d'au moins trois antidiabétiques oraux



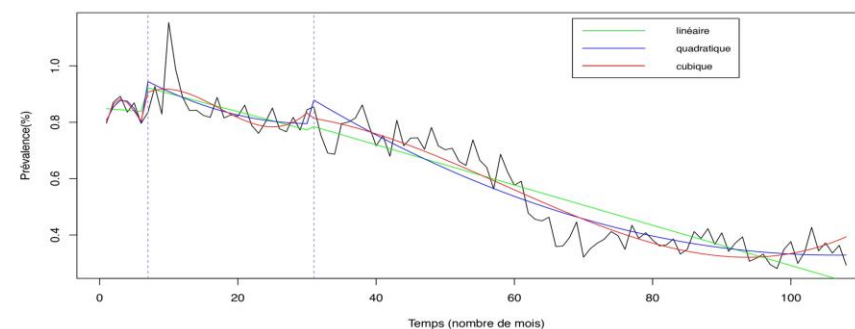
Indicateur B : association de metformine et d'un AINS



Indicateur C : association d'un anticoagulant oral et d'un AINS



Indicateur D : association d'un IEC ou ARAI et d'un AINS



Indicateur E : association d'au moins deux anticholinergiques

Figure 1 : Ajustements polynomiaux d'ordre 1 à 3 de la tendance pour la prévalence mensuelle des indicateurs de co-prescription A à E, après ajustement saisonnier entre 2007 et 2015 en France en fonction des interventions 1 et 2

Annexe 14 :

Tableau 17 : Définition de l'IRA d'après les critères KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) 2012

2.1.1: AKI is defined as any of the following (*Not Graded*):

- Increase in SCr by ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.5 μ mol/l) within 48 hours; or
- Increase in SCr to ≥ 1.5 times baseline, which is known or presumed to have occurred within the prior 7 days; or
- Urine volume < 0.5 ml/kg/h for 6 hours.

2.1.2: AKI is staged for severity according to the following criteria (Table 2). (*Not Graded*)

Table 2 | Staging of AKI

Stage	Serum creatinine	Urine output
1	1.5–1.9 times baseline OR ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.5 μ mol/l) increase	< 0.5 ml/kg/h for 6–12 hours
2	2.0–2.9 times baseline	< 0.5 ml/kg/h for ≥ 12 hours
3	3.0 times baseline OR Increase in serum creatinine to ≥ 4.0 mg/dl (≥ 353.6 μ mol/l) OR Initiation of renal replacement therapy OR, In patients < 18 years, decrease in eGFR to < 35 ml/min per 1.73 m ²	< 0.3 ml/kg/h for ≥ 24 hours OR Anuria for ≥ 12 hours

Tableau 18 : Définition des comorbidités d'intérêt (facteurs prédisposants) pour la survenue d'une IRA

Comorbidités	N° ALD	Chapitre CIM-10	Codes CIM-10	Libellé codes CIM-10	Codes ATC	Codes CCAM	Libellé codes CCAM
Diabète	8	IV	E10-E14	Diabète sucré	A10		
Pathologies cardio-vasculaires	3-5-12-13	IX	I00-I99	Maladies de l'appareil circulatoire			
Pathologies rénales	19	XIV	N00-N08	Glomérulopathies		JVJB001-JVJB002- JVJF002-JVJF003- JVJF004-JVJF005- JVJF008-JVRP004- JVRP007-JVRP008	Séance d'épuration extrarénale
Pathologies rhumatismales	21-22-27	XVIII XXI XIII	N10-N16	Maladies rénales tubulo-interstitielles			
			N17-N19	Insuffisance rénale			
			N20-N23	Lithiases urinaires			
			N25-N29	Autres affections du rein et de l'uretère			
			R392	Urémie extrarénale			
			Z49	Surveillance d'une dialyse			
			M05-M14	Polyarthropathies inflammatoires			
			M30-M36	Affections disséminées du tissu conjonctif			
			M45-M46	Spondylarthrite ankylosante Autres spondylopathies inflammatoires			

Annexe 15 :

Tableau 19 : Proportion de sujets incidents exposés à la co-prescription d'un AINS et d'un IEC ou ARA2 en fonction du nombre de récurrences à partir de la date de référence de 2008 à 2015, en France (n=9763)

Nombre de récurrences	Effectif de sujets exposés selon le nombre de récurrences (n=9763)	
	n	%
0	3599	36,9
1	1557	16,0
2	882	9,0
3	630	6,5
4	482	4,9
5	329	3,4
6	291	3,0
7	238	2,4
8	212	2,2
9	166	1,7
10	149	1,5
11	155	1,6
12	106	1,1
13	94	1,0
14	83	0,9
≥15	790	7,8

Annexe 16 :

Tableau 20 : Proportion de sujets incidents exposés à une récurrence de la co-prescription d'un AINS et d'un IEC ou ARA2 en fonction du suivi trimestriel à partir de leur date de référence, en France (n=9763)

Suivi trimestriel		Effectif de sujets sans récurrence		Effectif de sujets exposés à une récurrence		Effectif à risque
		n	%	n	%	n
T1	0-3mois	6984	71,5	2779	28,5	9763
T2	3-6mois	6658	69,5	2918	30,5	9576
T3	6-9mois	6805	72,9	2536	27,2	9341
T4	9-12mois	6847	75,2	2261	24,8	9108
T1	12-15mois	6771	77,3	1990	22,7	8761
T2	15-18mois	6634	77,9	1885	22,1	8519
T3	18-21mois	6547	79,4	1701	20,6	8248
T4	21-24mois	6360	80,1	1578	19,9	7938
T1	24-27mois	6103	81,2	1413	18,8	7516
T2	27-30mois	5932	81,5	1348	18,5	7280
T3	30-33mois	5787	82,6	1217	17,4	7004
T4	33-36mois	5565	83,0	1137	17,0	6702
T1	36-39mois	5276	83,8	1020	16,2	6296
T2	39-42mois	5071	84,1	956	15,9	6027
T3	42-45mois	4842	84,7	877	15,3	5719
T4	45-48mois	4632	85,7	775	14,3	5407
T1	48-51mois	4248	85,4	724	14,6	4972
T2	51-54mois	4084	86,3	647	13,7	4731
T3	54-57mois	3901	87,4	561	12,6	4462
T4	57-60mois	3617	87,9	496	12,1	4113
T1	60-63mois	3247	88,3	430	11,7	3677
T2	63-66mois	3058	88,7	388	11,3	3446
T3	66-69mois	2872	89,7	329	10,3	3201
T4	69-72mois	2569	89,9	289	10,1	2858
T1	72-75mois	2147	90,5	226	9,5	2373
T2	75-78mois	1963	91,9	173	8,1	2136
T3	78-81mois	1705	92,1	146	7,9	1851
T4	81-84mois	1423	93,3	103	6,8	1526
T1	84-87mois	1054	94,4	63	5,6	1117
T2	87-90mois	863	95,0	45	5,0	908
T3	90-93mois	647	94,6	37	5,4	684
T4	93-96mois	400	98,0	8	2,0	408

Annexe 17 :

Tableau 21 : Prévalences trimestrielles de sujets exposés à la co-prescription d'intérêt et des sujets hospitalisés avec un DP d'IRA dans la population d'étude des sujets âgés de 75 ans et plus, entre 2007 et 2015, en France (N=61483)

Suivi trimestriel	Prévalence de la co-prescription AINS et IEC ou ARA2 (n=13247)		Prévalence d'hospitalisations avec un DP d'IRA (n=788)		Population d'étude trimestrielle*
	n	%	n	%	
2007_1	1951	6,52	20	0,07	29909
2007_2	1939	6,57	17	0,06	29516
2007_3	1838	6,46	16	0,06	28451
2007_4	1855	6,21	20	0,07	29884
2008_1	2051	6,64	21	0,07	30871
2008_2	2031	6,66	23	0,08	30487
2008_3	1941	6,65	19	0,07	29201
2008_4	1956	6,32	15	0,05	30940
2009_1	2156	6,77	25	0,08	31835
2009_2	2228	7,01	26	0,08	31778
2009_3	2101	6,59	29	0,09	31870
2009_4	2019	6,15	21	0,06	32845
2010_1	2442	7,17	27	0,08	34067
2010_2	2355	7,02	25	0,07	33538
2010_3	2099	6,47	16	0,05	32465
2010_4	1991	5,92	22	0,07	33613
2011_1	2179	6,24	23	0,07	34927
2011_2	2258	6,57	29	0,08	34388
2011_3	2087	6,27	27	0,08	33260
2011_4	1939	5,61	29	0,08	34554
2012_1	2160	6,06	25	0,07	35630
2012_2	2120	6,07	24	0,07	34935
2012_3	1988	5,92	25	0,07	33567
2012_4	1885	5,32	22	0,06	35431
2013_1	2057	5,70	27	0,07	36072
2013_2	2057	5,81	24	0,07	35432
2013_3	1776	5,21	26	0,08	34086
2013_4	1691	4,69	29	0,08	36025
2014_1	1937	5,28	25	0,07	36684
2014_2	1918	5,32	11	0,03	36076
2014_3	1803	5,21	24	0,07	34616
2014_4	1712	4,68	20	0,05	36599
2015_1	1600	4,35	28	0,08	36823
2015_2	995	2,74	35	0,10	36347
2015_3	952	2,76	23	0,07	34525
2015_4	898	2,44	21	0,06	36862

*calculée à partir de la population d'étude initiale (N=61483)

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses : que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

TITRE et RESUME en anglais

Inappropriate drug co-prescriptions in elderly patients : study based on French Health Insurance data

Introduction : Polypharmacy and co-morbidities in elderly subjects promote the occurrence of drug interactions. This work analyses inappropriate co-prescriptions in subjects aged 75 years and over in France and measures the impact of published recommendations on the basis of French Health Insurance data.

Methods : The indicators were selected with a committee of experts. The prevalence of elderly subjects exposed to selected co-prescription indicators was calculated monthly from 2007 to 2015. An Interrupted Time Series model allowed to assess the impact of publication of good practice recommendations on the prevalence of these indicators. For the most frequent indicators, a cohort study analysed recurrences and hospitalisations related to co-prescription amongst incidental subjects between 2008 and 2015.

Results : 30% of subjects were exposed to inappropriate co-prescription according to our indicators. From 2007 to 2015, 21.5% of subjects were exposed to the co-prescription of NSAID with ACE inhibitors or ARBs, 5.5% to co-prescription of at least two anticholinergics and 3.8% to the association of metformin and NSAID. Other indicators presented a lower prevalence. All indicators decreased over time except for the combination of at least three oral antidiabetic drugs. Only two interventions were followed by a significant effect on the prevalence of the indicators but delayed over time. The co-prescription of NSAID with ACE inhibitors or ARBs was recurrent over time, sometimes for several years with 0.11% of incident subjects hospitalized for acute renal failure and 0.03% who died during hospitalisation.

Discussion : The low prevalence of subjects exposed for five of the six indicators indicates prescriptions in line with applicable good practices except for the co-prescription of NSAID with ACE inhibitor or ARBs, recurrent over time. Publications of recommendations for good practices seem to be followed by a limited variation on the level of inappropriate co-prescriptions which were evaluated.

RESUME

Introduction : La polymédication et les comorbidités chez les sujets âgés favorisent la survenue d'interactions médicamenteuses. Ce travail étudie des co-prescriptions inappropriées chez les sujets âgés d'au moins 75 ans en France et mesure l'impact de recommandations publiées à partir des données de l'Assurance Maladie française.

Méthodes : Les indicateurs ont été sélectionnés avec un comité d'experts. La prévalence de sujets âgés exposés aux indicateurs de co-prescriptions retenus a été calculée mensuellement de 2007 à 2015. Un modèle « Interrupted Time Series » a permis d'évaluer l'impact de la publication des recommandations sur la prévalence de ces indicateurs. Pour les indicateurs les plus fréquents, une étude de cohorte a analysé entre 2008 et 2015, les récurrences et les hospitalisations liées à la co-prescription chez les sujets incidents.

Résultats : 30% des sujets étudiés ont été exposés à une co-prescription inappropriée selon les indicateurs choisis. De 2007 à 2015, 21,5% des sujets ont été exposés à la co-prescription d'un AINS et IEC ou ARA2, 5,5% à la co-prescription d'au moins deux anticholinergiques et 3,8% à la metformine et un AINS. Les autres indicateurs présentaient une prévalence moindre. Tous les indicateurs décroissaient dans le temps hormis l'association d'au moins trois antidiabétiques oraux. Seules deux interventions ont été suivies d'un effet significatif sur la prévalence des indicateurs mais retardé dans le temps. La co-prescription d'un AINS avec un IEC ou un ARA2 était récurrente dans le temps, parfois pendant plusieurs années avec 0,11% des sujets incidents hospitalisés pour insuffisance rénale aiguë et 0,03% décédés à l'hôpital.

Discussion : Les faibles prévalences de sujets exposés pour cinq des six indicateurs témoignent de pratiques professionnelles paraissant conformes aux bonnes pratiques hormis la co-prescription d'un AINS avec un IEC ou un ARA2 récurrente dans le temps. Les recommandations de bonne pratique émises semblent suivies d'une variation limitée des co-prescriptions étudiées.

MOTS-CLES : Interaction médicamenteuse, sujets âgés, co-prescription, recommandations, séries chronologiques interrompues, récurrence, hospitalisation

Thèse de doctorat en médecine – Spécialité Santé Publique et Médecine Sociale

Service de Pharmacologie Médicale – INSERM U1219 Bordeaux Population Health
Université de Bordeaux – Collège des Sciences de la Santé
146 rue Léo Saignat – 33076 Bordeaux Cedex