

UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2014

2014 TOU3/2069

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

**MEMOIRE**  
du Diplôme d'Etudes Spécialisées d'Innovation Pharmaceutique et Recherche  
Présenté et soutenu publiquement devant le Jury Interrégional du Sud-Ouest

Le lundi 22 septembre 2014 à Toulouse  
par

**Charlène COOL**  
Née le 20 novembre 1984 à Eaubonne

**Prescription médicamenteuse potentiellement  
inappropriée et facteurs associés au sein d'EHPAD  
de Midi-Pyrénées**

**Directeurs de thèse :**

Madame le Docteur Maryse Lapeyre-Mestre et Monsieur le Docteur Philippe CESTAC

**JURY**

Président :	Monsieur le Professeur Daniel CUSSAC
1 <sup>er</sup> assesseur :	Monsieur le Professeur Jean-Louis MONTASTRUC
2 <sup>ème</sup> assesseur :	Monsieur le Professeur Yves ROLLAND
3 <sup>ème</sup> assesseur :	Monsieur le Docteur Jean GRELLET
4 <sup>ème</sup> assesseur :	Madame le Docteur Maryse LAPEYRE-MESTRE
5 <sup>ème</sup> assesseur :	Monsieur le Docteur Philippe CESTAC
6 <sup>ème</sup> assesseur :	Madame le Docteur Cécile LEBAUDY

UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2014

2014 TOU3/2069

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

**MEMOIRE**  
du Diplôme d'Etudes Spécialisées d'Innovation Pharmaceutique et Recherche  
Présenté et soutenu publiquement devant le Jury Interrégional du Sud-Ouest

Le lundi 22 septembre 2014 à Toulouse  
par

**Charlène COOL**  
Née le 20 novembre 1984 à Eaubonne

**Prescription médicamenteuse potentiellement  
inappropriée et facteurs associés au sein d'EHPAD  
de Midi-Pyrénées**

**Directeurs de thèse :**

Madame le Docteur Maryse Lapeyre-Mestre et Monsieur le Docteur Philippe CESTAC

**JURY**

Président :	Monsieur le Professeur Daniel CUSSAC
1 <sup>er</sup> assesseur :	Monsieur le Professeur Jean-Louis MONTASTRUC
2 <sup>ème</sup> assesseur :	Monsieur le Professeur Yves ROLLAND
3 <sup>ème</sup> assesseur :	Monsieur le Docteur Jean GRELLET
4 <sup>ème</sup> assesseur :	Madame le Docteur Maryse LAPEYRE-MESTRE
5 <sup>ème</sup> assesseur :	Monsieur le Docteur Philippe CESTAC
6 <sup>ème</sup> assesseur :	Madame le Docteur Cécile LEBAUDY

## REMERCIEMENTS

**Au président de mon Jury de thèse,**

**Monsieur le Professeur Daniel CUSSAC,**

Professeur des Universités, service de Physiologie de la Faculté de Pharmacie de  
Toulouse

*Vous me faites l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse, je vous en remercie très sincèrement. Merci également de m'avoir accueillie au sein du service de Physiologie de la Faculté. Cette thèse signe le début d'une belle et riche collaboration je l'espère.*

**A mon Jury de thèse,**

**Monsieur le Professeur Jean-Louis MONTASTRUC,**

Membre de l'Académie Nationale de Médecine

Professeur de Pharmacologie Médicale à la Faculté de Médecine de Toulouse

Chef du Service de Pharmacologie Médicale et Clinique des Hôpitaux Universitaires  
de Toulouse

Directeur du Centre Midi-Pyrénées de PharmacoVigilance, de Pharmacoépidémiologie  
et d'Informations sur le Médicament

Responsable du Pharmacopôle Midi-Pyrénées

Responsable de l'Antenne Médicale de Prévention du Dopage et des Conduites  
Dopantes de Midi-Pyrénées (Centre Pierre-Dumas)

*Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de faire partie de mon Jury de thèse et de juger ce travail. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance. Je tiens également à vous remercier pour m'avoir accueillie pendant plus d'un an dans votre service, pour tous les enseignements de pharmacologie dont j'ai pu bénéficier, et surtout pour le partage de votre passion pour cette discipline. Cette année restera une des plus marquantes et riche en émotions de mon internat.*

**Monsieur le Professeur Yves ROLLAND,**  
Professeur des Universités  
Praticien Hospitalier, pôle gériatrie du CHU de Toulouse

*Cher Yves, je souhaite vous exprimer ma profonde gratitude pour m'avoir associée à ce beau projet qu'est IQUARE. Je tiens également à vous remercier pour le partage de votre expertise clinique en gériatrie, vos conseils avisés, mais aussi pour vos qualités humaines et plus particulièrement pour votre enthousiasme communicatif. J'espère vivement pouvoir prolonger cette collaboration.*

**Monsieur le Docteur Jean GRELLET,**  
Maître de Conférences des Universités  
Praticien Hospitalier  
Chef de service de la Pharmacie de l'Hôpital Pellegrin à Bordeaux

*Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail. Permettez-moi de vous témoigner ici l'expression de mon respect le plus sincère.*

**Madame le Docteur Maryse LAPEYRE-MESTRE,**  
Maître de Conférences des Universités  
Praticien Hospitalier

*Chère Maryse, je tiens à vous remercier d'avoir accepté de m'encadrer tout au long de ce travail de recherche, ainsi que pour tous vos précieux conseils. Vous avez grandement contribué à mon apprentissage de la Pharmacoépidémiologie, et je vous en remercie vivement. Je tiens aussi à vous exprimer ma sincère reconnaissance pour la disponibilité et la patience dont vous avez fait preuve à mon égard. Je suis heureuse de pouvoir continuer à apprendre à vos côtés, pendant encore quelques années je l'espère.*

**Monsieur le Docteur Philippe CESTAC,**  
Maître de Conférences des Universités  
Praticien Hospitalier, pôle gériatrie du CHU de Toulouse  
Coordonnateur adjoint du pôle Pharmacie

*Cher Philippe, vous m'avez confié ce travail et me faites l'honneur de le juger. Pour la confiance que vous m'accordez depuis presque quatre ans, pour avoir cru en moi, pour m'avoir permis de débiter une carrière hospitalo-universitaire, pour vos précieux conseils, votre investissement à toute épreuve, votre grande disponibilité, vos encouragements, votre soutien..., MERCI INFINIMENT !*

**Madame le Docteur Cécile LEBAUDY,**  
Praticien Hospitalier, pôle gériatrie du CHU de Toulouse

*Chère Cécile, je tiens à te remercier sincèrement pour tes enseignements dans le domaine de la gériatrie. J'ai beaucoup appris à tes côtés et je t'en suis vraiment reconnaissante. Je tiens également à t'adresser un immense MERCI pour ta contribution, ta grande disponibilité et ton soutien dans la réalisation de ce projet de recherche. J'espère pouvoir continuer à travailler sur des projets comme celui-ci avec toi.*

**A toutes les personnes qui ont participé à ce travail,**

**Aux médecins du pôle de gériatrie,**

*Je tiens à vous remercier pour l'expertise clinique que vous nous avez apportée, et pour votre grande disponibilité.*

**A Charlotte, Laure, Fiona, Flavie, Audrey, Laurie,**

*Merci pour tout le temps passé avec moi à l'analyse des ordonnances de cette étude. C'était très agréable de travailler avec vous !*

**Au Professeur Benoît LEPAGE,**

*Je tiens à vous remercier pour votre contribution à ce travail. Les modèles multiniveaux n'auront bientôt plus de secret pour moi !*

**Au Docteur Philippe DE SOUTO BARRETO,**

*Merci pour ta collaboration et la relecture que tu as faite de l'article.*

**A Céline MATHIEU,**

*Merci pour ta collaboration, ton aide précieuse sur le décryptage des données d'IQUARE et surtout ta patience et ta bonne humeur communicative!*

**Aux informaticiens, Thibault BOUILLIE et Etienne GARDIES,**

*Merci pour l'aide que vous m'avez apportée dans la construction du formulaire Access©.*

**A Paul McCambridge,**

*Merci pour les relectures que tu as faites de l'article.*

**A tous les pharmaciens qui m'ont encadrée au cours de mon internat,**

**A toute l'équipe de Marchant, Laurence BONNET, Marie-Pierre FELICE, Mylène SEGONDS, Chantal DERRIEUX, Anne-Gaëlle, mais aussi toutes les préparatrices et techniciennes de laboratoire avec qui j'ai travaillé,**

*Mon internat a débuté avec vous il y a presque quatre ans. Je tiens sincèrement à vous remercier pour l'accueil chaleureux dont j'ai bénéficié, mais aussi pour tous les nombreux bons moments passés avec vous. Les six mois passés à Marchant resteront les plus beaux de mon internat, grâce à vous ! MERCI !*

**A tous les autres, MERCI !**

**Je tiens également à remercier,**

**Mes parents, Mum et Dad,**

*Pour m'avoir donné le goût des études, du travail et de la persévérance,*

*Pour m'avoir permis de faire toutes ces longues études,*

*Pour avoir été là pour tous ces concours et examens qui n'en finissaient pas,*

*Pour avoir cru en moi,*

*Pour m'avoir soutenu à chaque moment,*

*Pour ce que je suis,*

*Pour ce que vous êtes,*

**MERCI !**

**JE SUIS FIERE DE VOUS ! JE VOUS AIME !**

**Mon Frère, Adrille,**

**Ma sœur, Nanuuu,**

*Pour tous les bons moments passés et à venir,*

*Pour tout le soutien que vous m'avez apporté,*

*Pour être restés mon Adrille et ma Nanuuu malgré l'éloignement physique,*

*Pour ce que vous êtes,*

**MERCI ! JE VOUS AIME !**

**Ma Mamie, Mon Grand-Père,**

*Pour tout l'amour que vous m'avez donné,*

*Pour le soutien à toute épreuve,*

*Pour tes prières à Sainte Rita Mamie ;-),*

*Pour notre complicité,*

**MERCI ! JE VOUS AIME !**

**A Raquel et Timo,**

*Pour tout ce que vous apportez à la famille COOL !*

**MERCI !**

**A ma BELLE belle-famille, Nadine, Alain et Antoine,**

*Pour m'avoir accueillie à bras ouverts, pour tous les bons moments passés et à venir,*

**MERCI !**

**A Aurélie,**

*Pour toutes ces années de fac,*

*Pour tous les moments de la vie passés avec toi,*

*Pour être passée de ta binôme de TP à ta témouine de mariage,*

*Pour bien plus encore,*

**MERCI!**

*You are my best friend! LOVE YOU!*

**A Annelise, Adèle, Titi, à tous mes amis caennais, parisiens et autres expatriés,**

*Pour tous les moments passés avec vous,*

*Pour cette amitié qui persiste malgré la distance,*

*Pour tout ce que vous m'apportez,*

**MERCI ! LOVE YOU !**

**A mes co-internes chouchous et amis, Céline, Lucie, Anne-So, Laure, Flavie, Fiona, Béné, les deux Isa, Clarisse, Laeti, et tous les autres,**

*Pour ces années d'internat qui sans vous n'auraient pas été les mêmes,*

*Pour notre amitié,*

**MERCI !**

**A Val et Laurent,**

*Pour nous avoir permis de vivre en « off » l'arrivée de Juju,*

*Pour cette nouvelle amitié,*

**MERCI !**

**A Florette et Nico, nos amis toulousaings !**

*Florette, merci pour tous les moments passés à Marchant, après Marchant et ceux à venir ;-),*

*Nico, merci de m'avoir initiée aux dérivés du mot « gainage » ! ;-)*

**A tous mes amis et collègues du CEIP, Anne, Gaga, Topée, Potao, Manuela, les deux Emilie, Cécile, Aurore, Julie, Anaëlle, Maud, Ghislaine, Guillaume, Fabien, les deux François, Sylvain,**

*Merci pour ces fous rires partagés, cette belle amitié, et le soutien que vous m'avez apporté !*

**A TOI,**

*Pour notre complicité et notre complémentarité qui me sont si chères et m'apportent tant !*

*Pour ton soutien sans faille,*

*Pour tout le bonheur et l'amour que tu m'apportes,*

*Pour être à mes côtés tout simplement,*

*Pour notre nouvelle vie !*

*MERCI !*

*JE T'AIME MON PETICH !*

*« Vieillir, c'est organiser sa jeunesse au fil des ans »,*

*Paul Eluard.*

# TABLE DES MATIERES

<b>I. INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>I.A Utilisation du médicament chez le sujet âgé .....</b>	<b>2</b>
<b>I.B Outils de détection de la prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée.....</b>	<b>3</b>
I.B.1 Critères explicites .....	4
I.B.2 Critères implicites.....	6
<b>I.C Amélioration de la qualité des soins en EHPAD .....</b>	<b>7</b>
<b>I.D Hypothèses et Objectifs de notre étude .....</b>	<b>9</b>
<b>II. METHODES.....</b>	<b>10</b>
<b>II.A Schéma d'étude.....</b>	<b>10</b>
<b>II.B Population .....</b>	<b>10</b>
II.B.1 Etude IQUARE.....	10
II.B.2 Echantillon d'étude .....	11
<b>II.C Recueil et circuit des données.....</b>	<b>12</b>
II.C.1 Données de l'étude IQUARE .....	12
II.C.2 Analyse de la prescription médicamenteuse des résidents .....	13
<b>II.D Critère de jugement principal : prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée.....</b>	<b>15</b>
II.D.1 Définition .....	15
II.D.2 Codage .....	15
II.D.3 Cas particulier de la prescription des neuroleptiques .....	16
<b>II.E Variables explicatives.....</b>	<b>18</b>
II.E.1 Variables relatives au résident .....	18
II.E.2 Variables relatives à la structure et à l'organisation de l'EHPAD.....	21

<b>II.F</b>	<b>Méthode d'analyse statistique</b>	<b>23</b>
II.F.1	Analyse descriptive	23
II.F.2	Analyse bivariable	24
II.F.3	Analyse multivariable	24
<b>III</b>	<b>RESULTATS</b>	<b>28</b>
<b>III.A</b>	<b>Population étudiée</b>	<b>28</b>
III.A.1	Sélection de l'échantillon	28
III.A.2	Données manquantes	28
<b>III.B</b>	<b>Description des caractéristiques des EHPAD</b>	<b>29</b>
<b>III.C</b>	<b>Description des caractéristiques des résidents à l'inclusion</b>	<b>30</b>
<b>III.D</b>	<b>Description des prescriptions médicamenteuses des résidents</b>	<b>31</b>
III.D.1	Classes médicamenteuses les plus prescrites	31
III.D.2	Types de problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse et prescription potentiellement inappropriée	31
III.D.3	Médicaments impliqués dans les types de problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse	33
<b>III.E</b>	<b>Modélisation de la prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée</b>	<b>38</b>
III.E.1	Analyse bivariable	38
III.E.2	Analyse multivariable de la prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée	43
<b>IV</b>	<b>DISCUSSION</b>	<b>47</b>
<b>V</b>	<b>CONCLUSION ET PERSPECTIVES</b>	<b>54</b>
	<b>REFERENCES</b>	<b>55</b>
	<b>ANNEXES</b>	<b>64</b>

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1.</b> Nombre de résidents à inclure et modalités du tirage au sort en fonction de l'effectif total des résidents en hébergement permanent. ....	11
<b>Tableau 2.</b> Description des caractéristiques structurelles et organisationnelles des EHPAD (n=175). ....	29
<b>Tableau 3.</b> Description des principales caractéristiques des résidents à l'inclusion (n=974). ....	30
<b>Tableau 4.</b> Description des types de problèmes pris en compte lors de l'analyse pharmaceutique des prescriptions des résidents (n=974). ....	32
<b>Tableau 5.</b> Médicaments les plus fréquemment identifiés selon les critères composites de la prescription potentiellement inappropriée. ....	34
<b>Tableau 6.</b> Description des caractéristiques individuelles des résidents à l'inclusion en fonction du caractère potentiellement inapproprié de la prescription médicamenteuse (n=974). ....	39
<b>Tableau 7.</b> Description des caractéristiques agrégées des résidents à l'inclusion en fonction du caractère potentiellement inapproprié de la prescription médicamenteuse (n=974). ....	41
<b>Tableau 8.</b> Exploration des caractéristiques des résidents et des EHPAD associées à la prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée. Régression logistique multivariable. ....	44
<b>Tableau 9.</b> Caractéristiques des résidents et des EHPAD associées à la prescription de médicaments à rapport bénéfice/risque défavorable appartenant à la liste de Laroche (37). Régression logistique multiniveaux. ....	46

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1.</b> Algorithme de définition de la prescription potentiellement inappropriée de neuroleptique.....	17
---	----

## LISTE DES ANNEXES

<b>Annexe 1.</b> Questionnaire relatif à la structure interne de l'établissement. ....	64
<b>Annexe 2.</b> Questionnaire relatif à l'état de santé des résidents. ....	68
<b>Annexe 3.</b> Formulaire Access© d'aide à l'analyse pharmaceutique des prescriptions. ....	72
<b>Annexe 4.</b> Commandes SAS© utilisées pour les modèles de régression logistique à effets fixes. ....	73
<b>Annexe 5.</b> Commandes STATA© utilisées pour les modèles de régression logistique à effet aléatoire. ....	74
<b>Annexe 6.</b> Médicaments à rapport bénéfice risque défavorable appartenant à la liste de Laroche de 2007. ....	75
<b>Annexe 7.</b> Médicaments à rapport bénéfice risque défavorable autres que ceux de la liste de Laroche de 2007. ....	78
<b>Annexe 8.</b> Médicaments à efficacité discutable appartenant à la liste de Laroche de 2007. .	81
<b>Annexe 9.</b> Médicaments contre-indiqués et causes de contre-indication. ....	82
<b>Annexe 10.</b> Interactions médicamenteuses majeures. ....	83
<b>Annexe 11.</b> Médicaments à efficacité discutable autres que ceux appartenant à la liste de Laroche de 2007. ....	84
<b>Annexe 12.</b> Médicaments synergiques ou correcteurs qui devraient être associés à la prescription médicamenteuse dans le cadre d'une indication partiellement traitée. ....	86
<b>Annexe 13.</b> Principes actifs prescrits plusieurs fois sur la même ordonnance. ....	87
<b>Annexe 14.</b> Test de l'intercept aléatoire - modèles vides de régression logistique à effet aléatoire. ....	88
<b>Annexe 15.</b> Article en relation avec cette thèse. ....	89

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>ADL</b>	Activities of Daily Living
<b>AGGIR</b>	Autonomie Gérontologique Groupe Iso-Ressources
<b>AINS</b>	AntiInflammatoires Non Stéroïdiens
<b>AMI</b>	Alerte et Maitrise de la Iatrogénie
<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>ANESM</b>	Agence Nationale de l'Evaluation et de la qualité des établissements et services Sociaux et Médico-sociaux
<b>ANSM</b>	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
<b>ARS</b>	Agence Régionale de Santé
<b>ASMR</b>	Amélioration du Service Médical Rendu
<b>ATC</b>	Anatomique, Thérapeutique et Chimique
<b>CNIL</b>	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
<b>DREES</b>	Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques
<b>DUR</b>	Drug Utilization Review
<b>EHPAD</b>	Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>GIR</b>	Groupe Iso-Ressources
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>INSEE</b>	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
<b>IPET</b>	Inappropriate Prescribing in the Elderly Tool
<b>IPP</b>	Inhibiteur de la Pompe à Protons
<b>IQUARE</b>	Impact d'une démarche QUALité sur l'évolution des pratiques et le déclin fonctionnel des Résidents en EHPAD
<b>JAMDA</b>	Journal of the American Medical Directors Association
<b>MAI</b>	Medication Appropriateness Index
<b>MCAR</b>	Missing Completely At Random
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>PUI</b>	Pharmacie à Usage Intérieur

<b>RCP</b>	Résumé des Caractéristiques du Produit
<b>SFPC</b>	Société Française de Pharmacie Clinique
<b>SIDA</b>	Syndrome d'ImmunoDéficiency Acquis
<b>SMR</b>	Service Médical Rendu
<b>START</b>	Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment
<b>STOPP</b>	Screening Tool of Older Persons' Prescriptions
<b>USLD</b>	Unité de Soins Longue Durée

# I. INTRODUCTION

La proportion de personnes âgées résidant dans les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) aux Etats-Unis, au Royaume-Uni ou en France, est estimée entre 4 et 12 % de la population âgée de plus de 75 ans (1). Il y a une prise de conscience croissante, internationale, de la nécessité d'améliorer la qualité des soins dans ces établissements.

La prise en charge médicamenteuse des patients résidant en EHPAD est devenue une préoccupation majeure de santé publique étant donné le vieillissement démographique de la population dans les pays industrialisés. Ces patients sont fréquemment exposés à une polypathologie ainsi qu'à un déclin cognitif et fonctionnel (2). Ils se distinguent des autres patients à bien des égards. Tout d'abord, le vieillissement modifie la physiologie de l'organisme (pharmacocinétique) mais aussi l'action des médicaments sur celui-ci (pharmacodynamique) (3). Ces changements contribuent aux erreurs de prescriptions médicamenteuses, responsables d'événements indésirables (4,5). De plus, les résidents d'EHPAD reçoivent plus de médicaments que les personnes âgées non institutionnalisées (6,7), avec en France 7 à 8 médicaments en moyenne par jour. La polymédication est couramment définie comme la prise concomitante de 4 médicaments ou plus (8). Elle est souvent légitime, le médicament est avant tout une chance. Cependant, c'est un facteur de risque bien connu d'événements iatrogènes médicamenteux (9–12) tels que les chutes (13) et l'hospitalisation (14). Cette iatrogénie médicamenteuse a des conséquences socio-économiques importantes et a été déclarée comme une priorité de Santé Publique (Loi n°2004-806 du 9 août 2004). L'objectif fixé était de réduire d'un tiers la fréquence de la iatrogénie et de développer des indicateurs pour mesurer l'atteinte de cet objectif.

## **I.A Utilisation du médicament chez le sujet âgé**

Ce ne sont souvent pas les médicaments eux-mêmes qui posent problème. Ce sont fréquemment leur mauvaise utilisation ou leur excès, la non prise en considération de la physiopathologie du patient ou leur accumulation sans discernement chez des patients polyopathologiques, qui sont responsables d'événements iatrogènes.

Trois situations de mésusage des médicaments peuvent être distinguées (15–17):

- la surconsommation ou « overuse » : utilisation de médicaments prescrits en l'absence d'indication ou d'efficacité démontrée. Par exemple en France, les benzodiazépines sont trop souvent prescrites, au long cours, pour une insomnie et/ou une dépression (18–20). On remarque également fréquemment une prescription excessive de neuroleptiques chez les résidents d'EHPAD (21,22), mais aussi de digoxine chez le sujet âgé insuffisant cardiaque institutionnalisé (23,24).
- la sous-consommation ou « underuse » : absence d'instauration d'un traitement médicamenteux efficace, chez les sujets ayant une pathologie, pour laquelle une ou plusieurs classes médicamenteuses ont montré leur efficacité. La prévalence de la sous-prescription est généralement élevée. Pourtant, le bénéfice des médicaments est souvent supérieur chez le sujet âgé, notamment dans le domaine cardiovasculaire (25,26). Par contre, le profil des effets indésirables est souvent mal évalué. Une étude a montré en 2001, que parmi 185 essais publiés dans sept grandes revues médicales, 14 % n'avaient pas évalué les effets indésirables des médicaments et 32 % étaient inexploitable (27).
- le mauvais usage ou « misuse » : utilisation de médicaments dont les risques dépassent les bénéfices attendus.

Les essais cliniques sont la méthode de référence pour évaluer les effets des médicaments. Des incitations nationales et européennes tendent à favoriser les essais cliniques en gériatrie (28). Cependant, certaines limites inhérentes aux essais cliniques (nombre limité de patients, durée limitée de l'essai, sélection des patients avec exclusion des polyopathologiques ou des polymédiqués des âges extrêmes, indications bien précises, contrôle

de l'observance et du bon usage des médicaments) font que les effets du médicament administré à une personne âgée ne sont connus que partiellement au moment de sa mise sur le marché. D'où l'importance des études post-AMM et de la pharmacovigilance pour cette population. Afin de pouvoir tenir compte des limites évoquées dans les essais et de refléter au mieux la réalité des effets des médicaments chez les sujets âgés, l'évaluation de leur usage et de leurs effets en situation réelle d'utilisation se révèle être une nécessité.

## **I.B Outils de détection de la prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée**

De nombreux outils de détection des médicaments potentiellement inappropriés ont été développés et validés ces vingt dernières années afin d'aider les cliniciens dans cette démarche (29). Ces outils utilisent des critères explicites, implicites, ou une combinaison des deux (30).

Les critères explicites sont des critères rigides, qui s'appliquent de la même manière pour tous les sujets, indépendamment de leurs caractéristiques individuelles. Ce sont des outils assez simples d'utilisation, permettant une analyse systématique des prescriptions. Ils sont souvent développés à partir d'opinions d'experts et basés sur des consensus. L'avis d'experts est généralement nécessaire en gériatrie car les aspects de la prise en charge médicamenteuse fondée sur les preuves sont fréquemment absents (31).

Les critères implicites sont eux fondés sur un jugement clinique et sont donc beaucoup plus souples que les critères explicites. La prescription médicamenteuse de chaque sujet est analysée individuellement, avec une évaluation personnalisée du rapport bénéfice/risque de chaque médicament au regard des comorbidités et des médicaments coprescrits. Cependant, ce sont des critères qui sont soumis à une variabilité inter-observateur, ce qui limite la reproductibilité des résultats obtenus par cette méthode. Ces critères dépendent généralement des connaissances de l'utilisateur et peuvent avoir une faible fiabilité.

La combinaison des critères explicites et implicites, par complémentarité des deux méthodes, permet d'obtenir des résultats plus informatifs. Cependant, cette approche est complexe et chronophage. Elle reste la méthode la plus complète et le meilleur reflet de la qualité de la prise en charge médicamenteuse globale des patients.

### **I.B.1 Critères explicites**

La revue systématique des prescriptions médicamenteuses est apparue comme une solution pour limiter les prescriptions médicamenteuses potentiellement inappropriées et les effets indésirables directement associés. Depuis une vingtaine d'années, des critères explicites à propos des médicaments potentiellement inappropriés chez le sujet âgé ont été proposés par des groupes d'experts. Ces critères sont le plus souvent sous forme de listes de médicaments à éviter de façon générale chez le sujet âgé, mises au point par consensus d'experts basé sur la méthode Delphi (méthode qualitative de détermination d'un référentiel). L'âge n'est en soi une contre-indication à aucun médicament. Il modifie cependant les objectifs et les modalités de la prise en charge médicamenteuse.

Au début des années 90 aux Etats-Unis, Beers est le premier à introduire la notion de médicaments potentiellement inappropriés (32). Un médicament est considéré comme potentiellement inapproprié lorsqu'il présente un mauvais rapport bénéfice/risque et/ou une efficacité discutable quand il est prescrit chez la personne âgée, alors même qu'il existe des alternatives thérapeutiques plus sûres. La première liste de médicaments potentiellement inappropriés a été mise au point par consensus d'experts, afin d'identifier l'utilisation de médicaments potentiellement inappropriés chez les personnes âgées, fragiles, résidant en EHPAD, en l'absence de données cliniques et d'indication. Des mises à jour régulières de cette liste ont ensuite été réalisées (1997, 2002, 2012) avec notamment une généralisation à toute la population âgée de 65 ans ou plus (quels que soient le degré de fragilité ou le lieu de résidence), l'association d'un degré relatif de sévérité à chaque critère, ainsi que l'identification de certaines situations à risque. Pour chacun des médicaments ou classes médicamenteuses présents dans ces listes, les raisons de leur caractère potentiellement inapproprié ont été explicitées. Cependant, aucune alternative thérapeutique plus sûre n'a été proposée. Malgré cela, aux Etats-Unis, les critères de Beers sont utilisés comme référentiel des médicaments à éviter chez le sujet âgé.

D'autres listes Nord-Américaines de médicaments potentiellement inappropriés ont été développées. Du fait des controverses sur la liste de Beers, Zhan a réalisé, en 2001, un nouveau consensus d'experts pour introduire une considération clinique dans l'utilisation de cette liste (33). Les critères de Zhan ne sont en fait qu'une classification des critères de Beers.

La liste de McLeod (34), et l'IPET (Inappropriate Prescribing in the Elderly Tool) (35) qui en est dérivé, prennent en compte les interactions médicament-médicament et médicament-maladie. Ces deux outils sont surtout centrés sur les médicaments du système cardiovasculaire et du système nerveux central. Ils ont été peu testés en dehors du Canada et de l'Amérique du Nord.

Les listes Nord-Américaines sont difficilement applicables dans d'autres pays, et notamment en Europe, en raison de médicaments différents sur le marché. Une adaptation des listes aux pratiques médicales de chaque pays est donc nécessaire (36). Dans cette démarche s'inscrit la liste française des médicaments potentiellement inappropriés établie en 2007 par Laroche *et al.* (37). Cette liste comprend 34 critères : 25 critères reprenant des médicaments offrant un rapport bénéfice/risque défavorable (antispasmodiques, antidépresseurs imipraminiques, antihistaminiques H1 ayant des propriétés antimuscariniques, benzodiazépines à demi-vie longue...), 1 critère avec des médicaments à efficacité discutable (vasodilatateurs cérébraux) et 8 critères regroupant des médicaments ayant à la fois un rapport bénéfice/risque défavorable et une efficacité discutable (anti-nauséeux, anti-vertigineux avec des propriétés antimuscariniques...). Sur les 34 critères, 5 sont à considérer en fonction des situations cliniques fréquemment rencontrées en gériatrie : la démence, la constipation chronique, le glaucome par fermeture de l'angle, l'hypertrophie de la prostate ou la rétention urinaire chronique et l'incontinence urinaire. Cette liste est centrée sur les médicaments les plus couramment utilisés chez les sujets âgés et est adaptée aux pratiques européennes. Elle est innovante car c'est la première à proposer des alternatives thérapeutiques plus sûres ou plus efficaces et à tenir compte de la redondance médicamenteuse. Toutefois, cette liste ne mentionne pas l'omission de prescription (38).

Prenant principalement en considération les limites formulées sur les critères de Beers, Gallagher *et al.* ont élaboré, en 2008, un nouvel outil de dépistage des prescriptions potentiellement inappropriées chez la personne âgée de 65 ans ou plus : STOPP (Screening Tool of Older Persons' Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment), établi par une méthode Delphi (39). Il se compose de critères organisés par systèmes physiologiques considérant à la fois les médicaments potentiellement inappropriés, les interactions entre médicaments et celles des médicaments avec les comorbidités (65 critères STOPP), mais également l'omission de prescriptions considérées comme appropriées (22 critères START). Sa présentation par systèmes physiologiques le rend facile d'utilisation.

Les médicaments stipulés dans les critères STOPP correspondent à ceux les plus fréquemment prescrits dans la population âgée en Europe, ce qui fait de STOPP un outil plus adéquat à l'identification de la prescription potentiellement inappropriée que la liste de Beers. Les critères START représentent une version de la prescription potentiellement inappropriée généralement négligée dans la littérature : la sous-prescription. Cependant, l'outil STOPP-START n'apporte pas de propositions de prescriptions alternatives comme c'est le cas avec la liste de Laroche.

Tous ces outils basés sur des critères explicites ont initialement été créés dans un but épidémiologique, mais peuvent être utilisés comme aide à la prescription. Il est toutefois important de noter que le caractère potentiellement inapproprié de ces médicaments n'en fait pas une contre-indication absolue. Ces médicaments sont à éviter de manière générale car ils exposent les personnes âgées à des risques importants et supérieurs à leurs bénéfices, mais le jugement clinique doit rester prépondérant. Certains de ces médicaments peuvent être tout à fait indiqués dans certaines situations, la balance bénéfice/risque est à évaluer à chaque fois. Dans certaines indications, un médicament considéré comme potentiellement inapproprié peut se révéler approprié ; et inversement, des médicaments ne se trouvant pas dans la liste peuvent être potentiellement inappropriés en cas de situation clinique mal évaluée. Ceci traduit une mauvaise spécificité de ces listes. Celles-ci restent des outils de recherche et ne sont pas utilisés de manière significative en pratique clinique quotidienne (40). De plus, elles sont soumises à la nécessité d'actualisation de leur contenu et ne tiennent pas compte de toutes les comorbidités du patient dans l'évaluation de la qualité de la prescription médicamenteuse (41,42).

## **I.B.2 Critères implicites**

Les critères implicites font référence à l'évaluation non systématisée de l'utilisation des médicaments prescrits pour un patient donné, et sont fondés sur un jugement clinique. Cette méthode implique une analyse complète individuelle de chaque médicament présent sur l'ordonnance du patient.

Le MAI (Medication Appropriateness Index) est un index Nord-Américain développé en 1992 (43). Il permet de mesurer la pertinence de la prescription médicamenteuse chez le sujet âgé de 65 ans ou plus, en utilisant 10 critères pour chaque médicament prescrit. Ces 10

items concernent l'indication, l'efficacité, le dosage, la durée, le coût, le caractère pratique et les directives de traitement, les interactions médicament-médicament et médicament-maladie, et la redondance médicamenteuse. Chaque item est coté par l'évaluateur selon une échelle en trois points : (1) utilisation appropriée, (2) utilisation potentiellement appropriée, (3) utilisation inappropriée. Ces 10 items sont subdivisés en trois groupes pour lesquels les valeurs attribuées par item sont différentes. Un score peut alors être calculé pour chaque médicament prescrit. Il reflète le caractère inapproprié du médicament et peut aller de 0 (complètement approprié) à 18 (complètement inapproprié) (44). Cet outil a permis de détecter des taux élevés de prescriptions potentiellement inappropriées (45,46). Cependant, il est consommateur de temps et ne prend pas en compte la sous-prescription médicamenteuse.

Retrouvée dans la littérature internationale sous le nom de DUR (Drug Utilization Review), la revue pluridisciplinaire des prescriptions médicamenteuses fait partie des méthodes implicites de détection des prescriptions potentiellement inappropriées basées sur le jugement clinique. Celle-ci est souvent initiée et coordonnée par les pharmaciens cliniciens, en collaboration avec les médecins prescripteurs. Elle consiste généralement en une analyse pharmaceutique exhaustive des prescriptions médicamenteuses qui prend en compte tous les éléments cliniques et biologiques du patient. En EHPAD, cette méthode paraît plus pragmatique que l'analyse systématique des prescriptions médicamenteuses des résidents.

## **I.C Amélioration de la qualité des soins en EHPAD**

La prescription potentiellement inappropriée reste un problème d'actualité chez les patients âgés même si les moyens pour tenter de la faire diminuer se multiplient.

Depuis quelques années en France, des initiatives nationales et régionales ayant pour objectif premier l'amélioration de la qualité des soins prodigués en EHPAD ont été développées. En lien avec les professionnels de santé et les autres institutions, la HAS (Haute Autorité de Santé) a développé, dans le cadre du plan Alzheimer 2008-2012 (47), le programme AMI Alzheimer : Alerte et Maitrise de la Iatrogénie des neuroleptiques dans la maladie d'Alzheimer. L'objectif de ce programme était de diviser par trois la prescription des neuroleptiques dans la maladie d'Alzheimer (48). Les indicateurs de pratique clinique Alerte Maitrise Iatrogénie permettent de repérer les situations à risque (Alerte) et de mettre en œuvre des actions d'amélioration (Maitrise). Ce couple Alerte/Maitrise fournit une information de haute pertinence médicale, synthétique et référencée sur les enjeux (Alerte) et sur la qualité de

prise en charge au bénéfice du patient (Maitrise). Plusieurs indicateurs AMI ont été développés par la HAS avec notamment : la coprescription de trois psychotropes ou plus chez le sujet âgé (49), la prescription de benzodiazépines à demi-vie longue (50), la coprescription de deux diurétiques ou plus (51) et la coprescription de quatre antihypertenseurs ou plus (52). Par ailleurs, en collaboration avec la HAS, l'agence nationale de l'évaluation et de la qualité des établissements et services sociaux et médico-sociaux (ANESM) a émis des recommandations visant à améliorer la qualité de vie des résidents en EHPAD (53). Les Agences Régionales de Santé (ARS) favorisent la mise en œuvre au niveau régional de ces programmes et recommandations nationales. Toutefois, les études menées en EHPAD ces dernières années mettent en évidence la persistance d'une prévalence élevée de prescriptions médicamenteuses potentiellement inappropriées des résidents, allant de 14 % à 50 % et supérieure à celle des sujets non institutionnalisés (54–59).

Dans le but d'améliorer la qualité de la prise en charge médicamenteuse des résidents d'EHPAD, on constate que les études portent très souvent sur l'amélioration des connaissances des déterminants de la iatrogénie médicamenteuse et de l'utilisation des médicaments. Ainsi, des listes de médicaments potentiellement inappropriés chez ces sujets fragilisés ont été proposées (32–35,37) et la définition de prescription potentiellement inappropriée y fait le plus souvent référence. Toutefois, ces listes semblent insuffisantes pour améliorer la qualité de la prescription chez les personnes âgées (28). Peu d'études définissant la prescription potentiellement inappropriée à l'aide de ces listes ont à ce jour permis de mettre en évidence une association significative avec la morbi-mortalité (60). Aucune étude longitudinale avec un niveau de preuve suffisant n'a à notre connaissance permis de mettre en évidence une association significative entre l'utilisation de médicaments potentiellement inappropriés présents dans ces listes et la mortalité des individus. Il semble donc que la notion de « juste prescription », dans le but de limiter la iatrogénie évitable, soit plus pertinente que la stigmatisation de thérapeutiques médicamenteuses « inappropriées » inhérentes à des listes. Il semble plus pertinent de définir la prescription potentiellement inappropriée selon des critères qui certes incluent la présence de médicaments à éviter issus de listes, mais aussi des critères faisant appel à un jugement clinique. Il paraît donc important de développer un indicateur composite de prescription potentiellement inappropriée, qui reflète au mieux la prise en charge médicamenteuse globale des résidents d'EHPAD, en tenant compte notamment de toutes les données cliniques disponibles du patient.

Des travaux de recherche supplémentaires sont nécessaires pour développer des stratégies innovantes de prévention de la iatrogénie médicamenteuse, de réduction de la polymédication et d'amélioration de l'utilisation des médicaments dans les EHPAD. Parmi les axes d'amélioration, il est notamment rapporté dans la littérature l'intérêt de la mise en place de réunions pluridisciplinaires incluant l'intervention de pharmaciens auprès des médecins, pour une révision régulière et formalisée des prescriptions médicamenteuses (61). L'analyse pharmaceutique des prescriptions est perçue comme un moyen efficace d'amélioration de la qualité des soins (62). Les pharmaciens peuvent participer à différentes approches pour optimiser la prescription et l'utilisation rationnelles des médicaments chez les personnes âgées. D'après la littérature, il est clair que lorsque les pharmaciens jouent un rôle proactif dans la mise en place de revues des ordonnances et dans l'éducation des professionnels de santé, la prescription est améliorée (63–68). Toutefois, des études complémentaires doivent être réalisées pour évaluer l'impact de ces interventions pharmaceutiques sur la santé et la qualité de vie des patients.

Beaucoup d'études se sont intéressées aux caractéristiques des résidents, qui pourraient augmenter le risque de prescription potentiellement inappropriée. Toutefois, il semble important d'identifier les facteurs structurels et organisationnels qui influencent la prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée, car ceux-ci sont plus facilement modifiables que ceux liés aux résidents.

## **I.D Hypothèses et Objectifs de notre étude**

Nous avons fait l'hypothèse que des facteurs liés aux patients, mais aussi à la structure et à l'organisation de l'EHPAD étaient associés au caractère potentiellement inapproprié des prescriptions médicamenteuses des résidents.

L'objectif de notre étude était d'identifier les prescriptions médicamenteuses potentiellement inappropriées des résidents d'EHPAD à l'aide d'un indicateur combinant des critères explicites et implicites, et de déterminer les facteurs structurels et organisationnels associés.

## II. METHODES

### II.A Schéma d'étude

Nous avons réalisé une analyse transversale à partir des données à l'inclusion d'un échantillon représentatif des résidents d'EHPAD ayant participé à l'étude IQUARE « Impact d'une démarche QUALité sur l'évolution des pratiques et le déclin fonctionnel des Résidents en EHPAD ».

### II.B Population

#### II.B.1 Etude IQUARE

L'étude IQUARE est un essai multicentrique contrôlé construit pour évaluer l'impact d'un programme qui facilite les échanges entre le personnel de l'EHPAD et les services hospitaliers de gériatrie, à la fois sur les indicateurs de qualité et de santé des résidents en EHPAD. Les objectifs de cette étude étaient d'améliorer la qualité des soins prodigués en EHPAD et de réduire le risque de déclin fonctionnel chez les résidents après 18 mois de suivi (69).

##### II.B.1.a Sélection des EHPAD

Tous les EHPAD de la région ont été invités à participer à l'étude. Un mail a été envoyé à chaque établissement en 2011, expliquant le rationnel de l'étude, les objectifs et les méthodes.

Au niveau EHPAD, le critère d'inclusion était d'être volontaire pour participer à l'étude ; tandis que le critère de non-inclusion était la participation concomitante à une autre étude interventionnelle.

Parmi les 423 établissements contactés, 243 ont accepté de participer ; **175 établissements de Midi-Pyrénées, répartis sur 33 bassins de santé ont finalement été inclus.**

### II.B.1.b Sélection des résidents

Le choix des résidents à inclure dans l'étude s'est fait par tirage au sort au sein de chaque EHPAD. Pour les établissements multi-sites, le tirage au sort a été réalisé sur chaque site. L'échantillon de résidents a été constitué par les médecins coordonnateurs de chaque structure volontaire parmi les résidents présents au démarrage de l'étude (T0). Tous les résidents, indépendamment de leur état de santé, âge ou degré de dépendance étaient éligibles, à condition d'avoir été accueillis au sein de l'EHPAD depuis au moins 30 jours au moment de l'échantillonnage. Ce dernier a été réalisé par tirage au sort à partir de la liste des résidents présents et éligibles. La taille de l'échantillon de chaque EHPAD dépendait de l'effectif total des personnes accueillies en hébergement permanent dans l'établissement. Le tirage au sort a été réalisé à partir de la liste, en fonction d'un « pas » de tirage jusqu'à obtention du nombre de résidents attendus (**tableau 1**).

**Tableau 1. Nombre de résidents à inclure et modalités du tirage au sort en fonction de l'effectif total des résidents en hébergement permanent.**

Effectif total des résidents en hébergement permanent	≤ 30	30 < x ≤ 60	60 < x ≤ 90	90 < x ≤ 150	> 150
Nb de résidents à inclure	Tous	30	La moitié de l'effectif soit entre 30 et 45	45	60
<b>Modalités du tirage au sort</b>					
Le pas du tirage	1 sur 1	1 sur 2	1 sur 2	1 sur 3	1 sur 3

**6275 résidents ont finalement été inclus.**

### II.B.2 Echantillon d'étude

La mesure de notre critère de jugement principal a nécessité une analyse pharmaceutique des prescriptions médicamenteuses des résidents. Etant donné le temps imparti et pour des raisons de faisabilité, nous n'avons pas pu prendre en compte l'ensemble des 6275 résidents de l'étude IQUARE. Tout d'abord, nous avons réalisé un tirage au sort de 1000 ordonnances, stratifié sur le département géographique des EHPAD, au prorata du nombre de résidents par département. Ensuite, les patients en fin de vie ont été exclus car les critères et objectifs de leur prise en charge médicamenteuse sont très spécifiques et différent de ceux du sujet âgé. En accord avec les données de la littérature concernant la fréquence des

prescriptions potentiellement inappropriées chez les résidents d'EHPAD (54–59), et en considérant un risque d'erreur de 5 %, le nombre de sujets nécessaire pour avoir une puissance suffisante pour cette étude était de 186.

## **II.C Recueil et circuit des données**

### **II.C.1 Données de l'étude IQUARE**

Les données d'IQUARE ont été recueillies à l'inclusion (T0 : de mai à juillet 2011) et au suivi (T18 mois : décembre 2012). A l'inclusion, deux questionnaires ont été utilisés : un questionnaire relatif à la structure interne de l'établissement (**annexe 1**) et l'autre concernant l'état de santé des résidents (**annexe 2**). Le premier a été renseigné par le médecin coordonnateur ou le directeur d'établissement, et le second par le médecin ou l'infirmier coordonnateur. Les deux questionnaires ont été directement complétés en ligne sur un site web spécialement conçu pour cette étude. Chaque établissement avait un identifiant propre, lui permettant d'accéder uniquement aux questionnaires le concernant. Les questionnaires ont été de nouveau renseignés au suivi (T18 mois).

En plus des informations fournies par les questionnaires, l'équipe médicale de l'EHPAD a transmis à l'équipe de recherche la prescription médicamenteuse en cours la semaine précédant l'inclusion dans l'étude pour 6272 résidents. Pour chaque prescription, le nom du médicament, la forme galénique et le dosage étaient disponibles. En revanche, la posologie et la durée de traitement n'ont pas été renseignées dans la base. Le codage des médicaments prescrits a été fait à l'aide de la classification ATC (Anatomique, Thérapeutique et Chimique) de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

Le protocole de l'étude a été approuvé par le comité éthique du Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse et la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés – CNIL (07-438). L'étude a été menée de mai 2011 à décembre 2012 (69).

## II.C.2 Analyse de la prescription médicamenteuse des résidents

Pour faciliter l'analyse pharmaceutique des prescriptions et se rapprocher des conditions réelles, nous avons au préalable créé un formulaire Access© pour reconstituer le contexte d'une analyse d'ordonnance telle qu'elle se déroule en pratique de pharmacie clinique quotidienne. Ce formulaire regroupait l'intégralité de la prescription médicamenteuse ainsi que toutes les données utiles disponibles dans la base : données démographiques du patient (âge, sexe), poids, taille, clairance de la créatinine, antécédents ou pathologies en cours faisant partie des items de l'indice de Charlson, ainsi que d'autres données cliniques (démence diagnostiquée, agressivité physique, déambulation, maladie psychiatrique diagnostiquée, dépression diagnostiquée et antécédent de fracture). Ce formulaire est présenté en **annexe 3**.

Cette analyse standardisée a été formalisée par un groupe de neuf pharmaciens spécialisés en gériatrie. Nous nous sommes appuyés sur différents référentiels : le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) pour les contre-indications et interactions médicamenteuses (70,71), le guide 2013 des interactions médicamenteuses de la revue Prescrire, la liste française des médicaments potentiellement inappropriés chez la personne âgée (37) ; ainsi que les recommandations de bonnes pratiques cliniques chez les sujets âgés, notamment de la HAS (72) et de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Les indicateurs de pratique clinique AMI (Alerte et Maîtrise de la Iatrogénie) proposés par la HAS en 2012 ont été utilisés pour signaler la prescription concomitante, potentiellement inappropriée, de trois psychotropes ou plus, deux diurétiques ou plus et quatre antihypertenseurs ou plus (49–52).

L'équipe pharmaceutique, composée de neuf pharmaciens spécialisés en gériatrie, a procédé à l'analyse exhaustive des ordonnances. L'analyse s'est déroulée en deux étapes. Dans un premier temps, nous avons analysé les 100 premières ordonnances afin de standardiser et valider la méthode pour les ordonnances suivantes. J'ai ensuite constitué un binôme avec chacun des huit pharmaciens pour l'analyse des ordonnances restantes. Nous avons codé tous les types de problèmes potentiels identifiables liés à la thérapeutique médicamenteuse, définis par la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) (73).

Ceux-ci ont été directement renseignés sur le formulaire Access©, en lien avec le(s) médicament(s) concerné(s) lors de l'analyse :

- **Non-conformité du choix du médicament aux différents consensus :**
  - Présence de médicament(s) ayant un rapport bénéfice/risque défavorable
    - Appartenant à la liste de Laroche de 2007 (37)
    - Autres que ceux de la liste de Laroche (au regard des données cliniques et biologiques du patient)
  - Présence de médicament(s) ayant une efficacité discutable (présentant un Service Médical Rendu insuffisant)
    - Appartenant à la liste de Laroche
    - Autres que ceux de la liste de Laroche
- **Contre-indication absolue :** il existe une contre-indication absolue à l'usage du médicament
- **Indication non traitée :**
  - Absence de thérapeutique pour une indication médicale valide
  - Un médicament synergique ou correcteur devrait être associé
- **Redondance :** un même principe actif est prescrit plusieurs fois sur l'ordonnance
- **Médicament non indiqué :** prescription de deux médicaments ou plus à principe actif différent mais appartenant à la même classe thérapeutique créant une redondance pharmacologique
  - Indicateurs de pratique clinique AMI : prescription concomitante de trois psychotropes ou plus, de deux diurétiques ou plus et de quatre antihypertenseurs ou plus
  - Autres redondances
- **Interaction médicamenteuse majeure :** un médicament interfère avec un autre médicament et peut induire une réponse pharmacologique exagérée ou insuffisante

Après chaque session d'analyse, j'ai procédé à la vérification de l'uniformité du codage des types de non-conformités identifiées. Les difficultés et interrogations sur les modalités de codage soulevées pour certaines situations cliniques ont été discutées avec l'ensemble des pharmaciens participant à l'analyse, lors de chaque session, afin d'aboutir à un consensus sur la méthode. Ces types de non-conformités ont été soumis à trois binômes de médecins gériatres pour validation.

Les types de non-conformités énumérés ci-dessus conduisent, en pratique clinique, systématiquement à une intervention pharmaceutique ; qui sera acceptée par le clinicien s'il juge du caractère inapproprié de la prescription médicamenteuse.

## **II.D Critère de jugement principal : prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée**

### **II.D.1 Définition**

Notre objectif était l'étude de l'association entre des facteurs structurels et organisationnels de l'EHPAD, et la prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée des résidents. Le caractère potentiellement inapproprié de la prescription médicamenteuse a été évalué à partir de quatre critères identifiés lors de l'analyse pharmaceutique des prescriptions. Nous avons décidé de ne retenir que les plus robustes.

La prescription médicamenteuse a été considérée comme :

- **potentiellement inappropriée** si présence d'au moins un des critères suivants : présence de médicament(s) ayant un rapport bénéfice/risque défavorable selon la liste de Laroche et au regard des données cliniques et biologiques du patient, de médicament(s) ayant une efficacité discutable appartenant à la liste de Laroche, de contre-indication(s) absolue(s), d'interaction(s) médicamenteuse(s) majeure(s).
- **appropriée** pour toutes les autres situations où nous n'avions pas les éléments pouvant confirmer ou infirmer de façon certaine leur caractère potentiellement inapproprié.

### **II.D.2 Codage**

Nous nous sommes intéressés aux facteurs pouvant expliquer le caractère potentiellement inapproprié de la prescription médicamenteuse des résidents. Lors de l'analyse statistique, nous avons modélisé la probabilité de prescription potentiellement inappropriée que nous avons codée '1' dans nos modèles. Nous avons utilisé le code '0' pour indiquer que la prescription était appropriée.

### II.D.3 Cas particulier de la prescription des neuroleptiques

La prescription potentiellement inappropriée des neuroleptiques a été définie dans notre étude à l'aide des recommandations de bonnes pratiques de la HAS (74,75). La **figure 1** présente l'algorithme nous ayant permis de catégoriser comme potentiellement inappropriée ou appropriée la prescription de cette classe de médicaments chez les résidents.

Pour les sujets atteints d'une maladie psychiatrique avérée (hors dépression), nous avons considéré la prescription de neuroleptique comme appropriée dans tous les cas, quel que soit le principe actif prescrit. Les pathologies psychiatriques sont très souvent des pathologies chroniques. Le résident peut donc être équilibré depuis plusieurs années avec un médicament, bien que celui-ci ne soit pas toujours recommandé chez le sujet âgé. Chez les résidents ayant un neuroleptique prescrit en l'absence de maladie psychiatrique, nous avons considéré la prescription comme potentiellement inappropriée si celle-ci n'avait jamais été réévaluée ou si le résident ne présentait pas d'agressivité physique (74,75). Dans ce cas, seuls trois principes actifs sont recommandés chez la personne âgée (rispéridone, olanzapine et clozapine chez le sujet parkinsonien). Si la prescription impliquait un principe actif différent, la prescription était considérée comme potentiellement inappropriée.

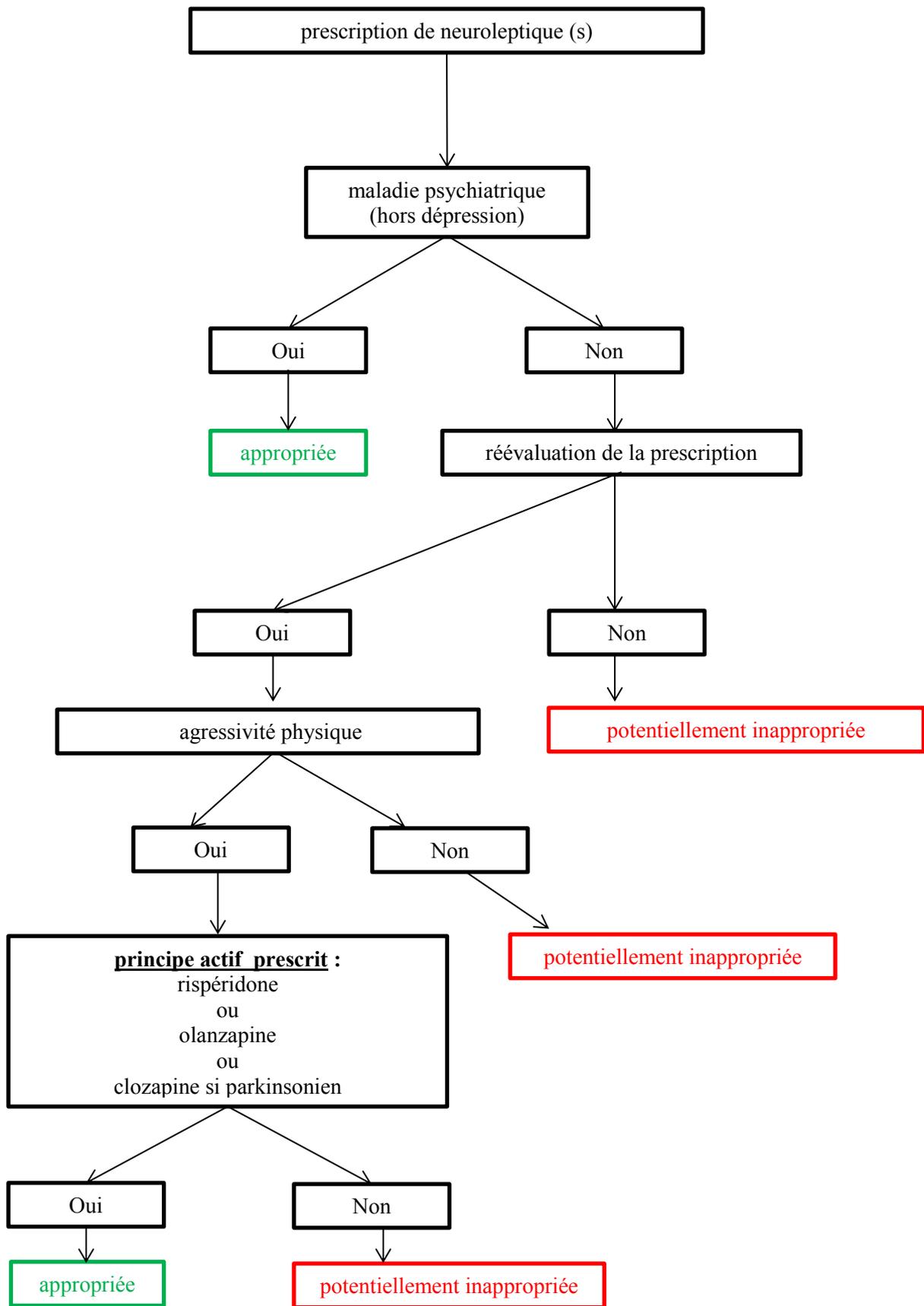


Figure 1. Algorithme de définition de la prescription potentiellement inappropriée de neuroleptique.

## **II.E Variables explicatives**

### **II.E.1 Variables relatives au résident**

#### **II.E.1.a Age**

L'âge des résidents a été étudié sous la forme d'une variable quantitative discrète.

#### **II.E.1.b Comorbidités**

L'indice de Charlson est l'un des scores de comorbidités utilisé dans de nombreuses études cliniques en gériatrie. Sa validation est basée sur sa prédiction du risque de mortalité (76). Une adaptation à la personne âgée a été secondairement établie, en intégrant une variable selon l'âge (77). Cependant, l'âge étant l'une des variables d'ajustement de nos modèles, nous avons choisi d'utiliser l'indice de Charlson ne prenant pas en compte l'âge dans sa construction.

Le score de Charlson varie de 0 à 30 selon l'importance des morbidités compétitives décrites selon 4 niveaux (76). Les pathologies en cours et/ou antécédents considérés dans la construction de ce score ainsi que leur pondération sont les suivantes :

- 1 point : insuffisance cardiaque congestive, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral (AVC) sans déficit ou avec déficit léger ou accident ischémique transitoire, maladie vasculaire périphérique, connectivite, démence, maladie pulmonaire chronique, ulcère oeso-gastroduodéal, diabète sans complication, maladie hépatique légère
- 2 points : insuffisance rénale modérée ou sévère, tumeur solide non métastasée, leucémie, lymphome, AVC avec hémiplegie séquellaire, diabète avec atteinte d'un organe cible
- 3 points : maladie hépatique modérée ou sévère
- 6 points : tumeur métastasée, SIDA déclaré

Nous avons choisi d'étudier le score de Charlson tel qu'il est le plus souvent utilisé dans la littérature. Nous l'avons catégorisé en trois classes : score égal à 0, score égal à 1 et score supérieur ou égal à 2 (78).

### **II.E.1.c Démence**

La présence d'une démence diagnostiquée chez un sujet a été recueillie à l'inclusion sur le questionnaire relatif au résident de l'EHPAD. La question était « A-t-il une démence diagnostiquée ? ». Trois modalités de réponse étaient proposées : « oui », « non » et « ne sais pas ». L'effectif correspondant à la modalité « ne sais pas » étant trop faible, nous avons choisi de regrouper les modalités « non » et « ne sais pas ». Dans notre analyse, nous avons étudié cette variable sous la forme d'une variable catégorielle binaire codée 1 pour « oui » et 0 sinon.

### **II.E.1.d Hospitalisation dans les 12 derniers mois**

Le nombre d'hospitalisations dans les 12 derniers mois a été recueilli à l'aide du questionnaire relatif à l'état de santé des résidents. Nous avons choisi de catégoriser cette variable en trois classes pertinentes cliniquement pour respecter l'hypothèse de log-linéarité et faciliter l'interprétation des résultats : aucune hospitalisation, une hospitalisation et deux hospitalisations ou plus.

### **II.E.1.e Chute dans les 12 derniers mois**

La présence d'au moins une chute dans l'année précédant l'inclusion dans l'étude a été recueillie sur la forme d'une variable catégorielle à trois modalités : « oui », « non » et « ne sais pas ». Les modalités « non » et « ne sais pas » ont été regroupées. Nous avons étudié cette variable sous la forme d'une variable catégorielle binaire codée 1 pour « oui » et 0 sinon.

### **II.E.1.f Dépendance**

La dépendance se définit par l'impossibilité partielle ou totale pour une personne d'effectuer sans aide les activités de la vie quotidienne (79). Dans la littérature, la dépendance a été notamment évaluée par l'échelle ADL (Activities of Daily Living) de Katz. Cette échelle évalue les capacités de base de la personne pour les activités élémentaires de la vie quotidienne et comprend six items évaluant l'hygiène corporelle, l'habillement, le déplacement pour aller aux toilettes, la locomotion, la continence et la prise des repas. Chaque item est codé de 0 à 1 : 0 si le patient est totalement dépendant, 0,5 s'il est partiellement dépendant et 1 s'il est totalement autonome pour l'activité. Le score ADL varie donc de 0 à 6 avec un

incrément de 0,5 (80). En France, l'autonomie de chaque résident entrant dans un EHPAD est évaluée par la grille AGGIR (Autonomie Gérontologique Groupe Iso-Ressources), composée de 10 variables dites discriminantes. Cette grille a pour but de mesurer le degré de dépendance de la personne âgée à travers les observations par une équipe médico-sociale des activités de base qu'effectue la personne (81). Dans l'étude IQUARE, à l'inclusion, 9 des 10 items ont été recueillis. Ces items incluent les six items de l'échelle ADL : toilette, habillage, transfert, déplacement intérieur, continence et alimentation. Pour chaque item de la grille AGGIR, trois modalités de réponse sont possibles : A, B ou C. Elles correspondent respectivement au codage 1, 0,5 et 0 de l'échelle ADL. A l'issue de l'examen à l'aide de la grille AGGIR, un groupe GIR (Groupe Iso-Ressources) est attribué au patient. Il en existe six, correspondant à des profils d'incapacité différents. Afin de pouvoir comparer nos résultats aux données de la littérature, nous avons attribué un score à chaque item de l'échelle ADL à partir des modalités attribuées pour l'item correspondant du GIR : 1 point si modalité « A », 0,5 point si modalité « B » et 0 point si modalité « C ». Dans notre analyse, le score ADL a été étudié sous la forme d'une variable catégorielle à trois modalités : score allant de 0 à 2, de 2,5 à 4 et enfin de 4,5 à 6 (78,82).

### **II.E.1.g Traitements médicamenteux**

- **Nombre de médicaments prescrits**

Nous avons étudié cette variable sous la forme d'une variable quantitative discrète car sa catégorisation n'apportait pas d'information supplémentaire dans l'analyse.

- **Réévaluation de la prescription médicamenteuse depuis l'entrée en EHPAD**

La réévaluation de la prescription médicamenteuse depuis l'entrée en EHPAD a été recueillie à l'aide du questionnaire relatif au résident de l'EHPAD. La question était « la prescription a-t-elle fait l'objet d'un réexamen concerté depuis l'entrée ? (médecin coordonnateur et médecin généraliste, médecin généraliste et médecin spécialiste, autres) ». Trois modalités de réponse étaient proposées : « oui », « non » et « ne sais pas ». Nous avons choisi de regrouper les modalités « non » et « ne sais pas » car les effectifs de chacune étaient trop faibles. Nous avons donc étudié la réévaluation de la prescription médicamenteuse depuis l'entrée en EHPAD sous la forme d'une variable catégorielle binaire codée 1 si « oui » et 0 sinon.

## **II.E.2 Variables relatives à la structure et à l'organisation de l'EHPAD**

### **II.E.2.a Structure de l'établissement**

La nature de l'établissement (public, privé, privé à but non lucratif) a été recueillie à l'aide du questionnaire relatif à la structure et à l'organisation de l'EHPAD. Nous avons choisi de regrouper les établissements privés et privés à but non lucratif. La structure de l'établissement a donc été étudiée sous la forme d'une variable catégorielle binaire codée 0 si public et 1 si privé.

### **II.E.2.b Zone géographique**

La zone géographique de l'EHPAD a été étudiée en fonction du nombre d'habitants de la commune d'appartenance de l'EHPAD en se basant sur les données publiées par l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE) (83). Nous avons donc catégorisé cette variable en trois classes (rurale :  $\leq 2000$  habitants, semi-rurale : entre 2000 et 9999 habitants et urbaine :  $\geq 10000$  habitants).

### **II.E.2.c Filière gériatrique**

La filière gériatrique de l'EHPAD a été définie comme complète lorsque le bassin de santé auquel appartenait l'EHPAD comprenait un service de court séjour gériatrique, un hôpital de jour, une consultation mémoire ainsi qu'une équipe mobile gériatrique (84). Si un de ces critères était absent dans le bassin de santé, la filière gériatrique de l'EHPAD était alors considérée comme incomplète.

### **II.E.2.d Existence d'une formation spécifique du médecin coordonnateur**

L'existence d'une formation spécifique du médecin coordonnateur a été renseignée dans le questionnaire relatif à la structure et à l'organisation de l'EHPAD, sous la forme d'une variable qualitative à trois modalités : capacité de gériatrie, diplôme universitaire de médecin coordonnateur, aucune formation spécifique.

### **II.E.2.e Nombre de médecins généralistes**

Le nombre de médecins généralistes intervenant au sein de l'EHPAD a été étudié sous la forme d'un ratio du nombre de médecins généralistes sur le nombre total de lits installés dans l'établissement. Après étude de la distribution de cette variable et vérification de la log-linéarité, nous avons choisi de modéliser le nombre de médecins généralistes pour 100 lits sous la forme d'une variable quantitative continue.

### **II.E.2.f Présence d'une unité protégée**

Le nombre de lits dédiés à une unité protégée au sein de l'EHPAD a été renseigné à l'aide du questionnaire relatif à la structure et à l'organisation de l'établissement. En fonction de l'analyse de la distribution de cette variable dans notre échantillon, la présence d'une unité protégée a été étudiée sous la forme d'une variable qualitative binaire : « oui » si le nombre de lits dédiés à une unité protégée était supérieur ou égal à 1 et « non » si aucun lit n'y était dédié.

### **II.E.2.g Présence d'une pharmacie à usage intérieur**

La présence d'une Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) a été étudiée telle que renseignée dans le questionnaire EHPAD, sous la forme d'une variable qualitative binaire (oui/non).

### **II.E.2.h Présence d'un dossier de soins informatisé**

La présence d'un dossier de soins informatisé a été étudié tel que renseigné dans le questionnaire EHPAD, sous la forme d'une variable qualitative binaire (oui/non).

### **II.E.2.i Existence d'une liste connue et/ou utilisée de médicaments à l'attention des médecins généralistes**

La mise à disposition d'une liste de médicaments à l'attention des médecins généralistes a été renseignée dans le questionnaire relatif à la structure et à l'organisation de l'EHPAD, sous la forme d'une variable qualitative binaire (oui/non). La connaissance et l'utilisation de celle-ci ont également été renseignées, chacune sous forme d'une variable

qualitative à trois modalités (oui, non, ne sais pas). Nous avons choisi de regrouper les modalités « non » et « ne sais pas » pour ces variables car elles représentaient une information similaire, à savoir la méconnaissance de la liste. L'existence d'une liste connue et/ou utilisée de médicaments à l'attention des médecins généralistes a donc été étudiée sous la forme d'une variable qualitative binaire (oui / non ou ne sais pas).

### **II.E.2.j Accès à un avis et/ou à une hospitalisation gériatrique ou psychiatrique**

L'accès à un avis et/ou à une hospitalisation gériatrique ou psychiatrique si besoin a été renseigné dans le questionnaire relatif à la structure et à l'organisation de l'EHPAD sous la forme de deux variables catégorielles à quatre modalités : très facilement, facilement, difficilement et jamais. Nous avons fait le choix pour chacune des variables de regrouper les catégories « très facilement » et « facilement » d'une part, et « difficilement » et « jamais » d'autre part. Nous avons donc étudié les variables « accès à un avis et/ou à une hospitalisation gériatrique » et « accès à un avis et/ou à une hospitalisation psychiatrique » sous la forme de variables catégorielles binaires codées 1 pour « très facilement ou facilement » et 0 pour « difficilement ou jamais ».

## **II.F Méthode d'analyse statistique**

### **II.F.1 Analyse descriptive**

Les variables qualitatives ont été présentées par l'effectif et le pourcentage de chaque modalité. Lorsque la distribution était Gaussienne, les variables quantitatives ont été décrites par leur moyenne et écart type ( $m$  (ET)). Dans le cas contraire, elles l'ont été par la médiane et l'intervalle interquartile (25<sup>ème</sup> et 75<sup>ème</sup> percentile de la distribution [p25 % - p75 %]).

Les données aberrantes concernant la variable « nombre d'hospitalisations dans les 12 derniers mois » ont été corrigées en contactant les EHPAD concernés.

L'analyse descriptive du critère de jugement principal portait sur le caractère potentiellement inapproprié des prescriptions médicamenteuses ; cette analyse a été réalisée en déterminant la fréquence des résidents ayant une prescription potentiellement inappropriée. Cette fréquence a

été obtenue en rapportant le nombre total de patients présentant une prescription potentiellement inappropriée au nombre total de patients inclus.

## **II.F.2 Analyse bivariable**

Le groupe de résidents ayant une prescription potentiellement inappropriée a été comparé au groupe de résidents ayant une prescription appropriée. Pour les comparaisons entre groupes, le seuil de signification des tests statistiques a été fixé à 5% en formulation bilatérale.

Un test du Chi<sup>2</sup> de Pearson a été utilisé pour comparer les variables explicatives qualitatives lorsque les conditions d'application du test étaient respectées. Dans le cas contraire, un test non paramétrique de Fisher a été utilisé. Pour les variables explicatives quantitatives, nous avons utilisé un test de Student.

Les données à l'inclusion ont été analysées à l'aide d'un modèle de régression logistique afin de quantifier l'association entre les facteurs liés aux patients, à la structure et à l'organisation de l'EHPAD, et le caractère potentiellement inapproprié des prescriptions.

## **II.F.3 Analyse multivariable**

### **II.F.3.a Stratégie d'analyse**

Nous souhaitons décrire les caractéristiques des résidents à l'aide d'indicateurs individuels (niveau résident) et agrégés (caractéristiques liées à l'EHPAD). La structure hiérarchique de nos données a nécessité l'application de modèles spécifiques appelés modèles multiniveaux. En effet, certaines de nos variables explicatives étaient EHPAD dépendantes et non résident dépendantes.

Cette dépendance au sein d'un même EHPAD peut être prise en compte par un modèle à effet aléatoire. Pour justifier l'utilisation d'un modèle multiniveaux, il est nécessaire de montrer qu'il existe une variation inter-EHPAD suffisante. Si c'est le cas, un tel modèle est nécessaire pour répondre à notre objectif (85). Dans le cas contraire, un modèle à effet fixe suffit. Afin d'évaluer la pertinence de l'effet aléatoire, un modèle vide à effet fixe ainsi qu'un modèle vide à effet aléatoire ont été réalisés. Cela consiste à tester l'effet du contexte sur la variable dépendante, ici le caractère potentiellement inapproprié de la prescription médicamenteuse.

Afin de détecter d'éventuels problèmes de multicollinéarité, une analyse de corrélation deux à deux des variables explicatives a été effectuée avant introduction dans les modèles statistiques. Seules les colinéarités impliquant des variables qui reflétaient une information similaire ont été prises en compte.

L'analyse multivariable a été réalisée pour le critère de jugement principal (la prescription potentiellement inappropriée), puis séparément pour chacun des critères composites du critère de jugement principal. Nos variables à expliquer étant catégorielles binaires, des modèles de régression logistique ont été appliqués afin de les modéliser.

### **II.F.3.b Modélisation par régression logistique multivariable à effets fixes**

Plusieurs étapes ont été nécessaires avant de procéder à l'analyse multivariable à effets fixes. Nous avons tout d'abord effectué des analyses univariées pour tester l'association entre le caractère potentiellement inapproprié de la prescription médicamenteuse et chaque variable explicative. La force de chaque association a été estimée par le rapport de cotes (RC) et son intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %). Le choix des variables à inclure dans le modèle multivariable initial a reposé sur une sélection des variables explicatives significatives en univariée au seuil de 25 % (86). Cependant, afin d'éviter un sur-ajustement, les comorbidités constitutives de l'indice de Charlson n'ont pas été incluses dans les modèles. La présence de maladie psychiatrique (hors dépression) n'a pas non plus été incluse dans les modèles car cette variable était déjà prise en compte dans la définition de la prescription potentiellement inappropriée.

A partir du modèle multivariable initial, nous avons procédé à une stratégie de sélection pas à pas descendante manuelle pour l'élimination des variables explicatives. Nous avons choisi de forcer les variables âge du résident à l'inclusion, genre et nombre de comorbidités car ce sont des facteurs de confusion connus dans la littérature.

Pour les variables qualitatives binaires, un test de Wald a été effectué. Pour les variables catégorielles à plus de deux modalités, nous avons utilisé un test du rapport de vraisemblance.

Après élimination de toute variable explicative du modèle, la variation des coefficients de régression et des rapports de cotes (RC) associés à chaque variable restante a été explorée afin de vérifier l'absence de confusion. Si la variation d'un des rapports de cotes était, en valeur

absolue, supérieure ou égale à 10 %, alors cette variable n'était pas éliminée du modèle car il s'agissait d'un facteur de confusion ou d'un facteur modificateur d'effet.

Les facteurs modificateurs d'effet ont été recherchés en introduisant les termes d'interactions dans le modèle final. Une procédure de sélection pas à pas descendante a été réalisée avec un seuil de 5 %.

L'adéquation globale du modèle de régression logistique final a été évaluée par le test d'Hosmer et Lemeshow (87). L'hypothèse nulle testée est « le modèle est adéquat ». La distance entre les effectifs observés et les effectifs théoriques est calculée à l'aide d'une statistique du Chi2. Lorsque cette distance est faible, on ne peut rejeter l'hypothèse nulle et on considère que le modèle est adéquat.

### **II.F.3.c Modélisation par régression logistique multivariable à effet aléatoire**

Afin d'analyser simultanément l'influence de données hiérarchiques (individuelles et agrégées) sur le caractère potentiellement inapproprié de la prescription médicamenteuse, nous avons utilisé un modèle de régression logistique multiniveaux à intercept aléatoire. Les données de niveau 1 étaient représentées par les individus et les données de niveau 2 par les EHPAD. Une analyse à deux niveaux a donc été réalisée.

Plusieurs étapes composent la stratégie d'analyse des modèles multiniveaux (85). Tout d'abord, nous avons testé l'existence d'un effet contexte sur la variable dépendante qui est ici le caractère potentiellement inapproprié de la prescription médicamenteuse. Pour cela, nous avons réalisé un modèle vide à effet aléatoire. Le test de l'intercept aléatoire est un test de rapport de vraisemblance de deux modèles emboîtés. Il s'agit d'un test du Chi2 de la différence de déviations de deux modèles logistiques vides : le modèle multiniveaux (à effet aléatoire) et le modèle classique (sans effet aléatoire). Si le test est significatif ( $p < 0,05$ ), cela justifie l'utilisation d'un modèle multiniveaux ; on rejette l'hypothèse nulle selon laquelle la variance de l'intercept aléatoire est nulle. Sinon le modèle à effets fixes est suffisant.

Il convient ensuite d'introduire les variables individuelles de niveau 1 associées à la variable dépendante pour s'assurer qu'après ajustement sur les variables du niveau résident il persiste un effet groupe. Cela permet donc de tester si les variations entre les EHPAD sont toujours significatives après ajout des variables de niveau 1, et de dissocier la réduction de variance due aux effets de contexte (EHPAD) de celle due aux caractéristiques individuelles des

résidents. L'obtention d'un résultat significatif signifie que certaines caractéristiques des EHPAD sont associées à la variable dépendante.

Vient ensuite l'introduction des variables agrégées de niveau 2 (EHPAD), permettant l'analyse des effets de contexte. Ces variables sont introduites selon une procédure pas à pas ascendante afin de bien appréhender les variations individuelles après l'introduction de chaque variable du niveau EHPAD. A chaque étape, la vraisemblance des deux modèles est comparée.

Enfin, les variables du niveau résident puis celles du niveau EHPAD sont retirées une à une, en utilisant une procédure pas à pas descendante et en comparant à chaque étape la vraisemblance des deux modèles.

Après gel de la base de données, la modélisation par régression logistique à effets fixes a été réalisée sur le logiciel SAS© 9.3 (SAS Institute Inc., NC, USA). L'analyse de régression logistique à effet aléatoire a elle été réalisée sur le logiciel STATA© 11 (Stata Corp., College Station, TX). Les commandes utilisées sont présentées en **annexes 4 et 5**.

## **III. RESULTATS**

### **III.A Population étudiée**

#### **III.A.1 Sélection de l'échantillon**

La population de notre étude a été obtenue à partir de l'étude française IQUARE, soit 6275 résidents. La prescription médicamenteuse la semaine précédant l'inclusion était disponible pour 6272 résidents, sur lesquels nous en avons tiré 1000 au sort. Les 26 sujets en fin de vie ont été exclus. Finalement, nous avons inclus 974 sujets dans notre échantillon d'étude.

#### **III.A.2 Données manquantes**

Seules les variables âge et nombre d'hospitalisations dans les 12 derniers mois présentaient des données manquantes. L'âge d'un résident n'a pas été renseigné (soit moins de 1 % des observations). Le nombre d'hospitalisations dans les 12 derniers mois était manquant pour 31 résidents (soit 3,2 % des observations). Les données provenant du questionnaire relatif à la structure et à l'organisation de l'EHPAD étaient complètes. Le nombre de données manquantes étant très faible et en supposant un mécanisme de données manquantes complètement aléatoire, nous avons choisi de ne pas procéder à une méthode d'imputation de ces données. Les analyses univariable et bivariante ont été réalisées sur données disponibles, tandis que l'analyse multivariable l'a été sur données complètes.

### III.B Description des caractéristiques des EHPAD

Le **tableau 2** présente les principales caractéristiques structurelles et organisationnelles des EHPAD inclus dans l'étude IQUARE.

**Tableau 2. Description des caractéristiques structurelles et organisationnelles des EHPAD (n=175).**

<b>Structure et organisation de l'EHPAD</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>Moyenne</b>	<b>Ecart-type</b>
<b>Structure de l'établissement</b>				
Public	85	48,6		
Privé	90	51,4		
<b>Zone géographique</b>				
Rurale (< 2000 habitants)	63	36,0		
Semi-rurale (2000 à 9999 habitants)	46	26,3		
Urbaine (> 9999 habitants)	66	37,7		
<b>Nombre de lits installés</b>			77,3	33,7
<b>Filière gériatrique</b>				
Incomplète	112	64,0		
Complète	63	36,0		
<b>Présence d'une unité protégée</b>				
Non	111	63,4		
Oui	64	36,6		
<b>Présence d'une pharmacie à usage intérieur</b>				
Non	144	82,3		
Oui	31	17,7		
<b>Présence d'un dossier de soins informatisé</b>				
Non	33	18,9		
Oui	142	81,1		
<b>Existence d'une liste connue et/ou utilisée de médicaments à l'intention des médecins généralistes</b>				
Non	125	71,4		
Oui	50	28,6		
<b>Nombre de médecins généralistes pour 100 lits</b>			19,4	12,3
<b>Existence d'une formation spécifique du médecin coordonnateur</b>				
Capacité de gériatrie	102	58,3		
DU de médecin coordonnateur ou autre formation	52	29,7		
Aucune	21	12,0		
<b>Accès à un avis et/ou à une hospitalisation gériatrique</b>				
Jamais ou Difficilement	23	13,1		
Facilement ou très facilement	152	86,7		
<b>Accès à un avis ou à une hospitalisation psychiatrique</b>				
Jamais ou Difficilement	69	39,4		
Facilement ou très facilement	106	60,6		

### III.C Description des caractéristiques des résidents à l'inclusion

Le **tableau 3** présente les principales caractéristiques des résidents à l'inclusion.

**Tableau 3. Description des principales caractéristiques des résidents à l'inclusion (n=974).**

Caractéristiques des résidents	n	%	Moyenne	Ecart-type
<b>Age (en années)<sup>a</sup></b>			85,8	8,4
<b>Genre</b>				
Homme	274	28,1		
Femme	700	71,9		
<b>Score ADL</b>				
0 à 2	465	47,7		
2,5 à 4	217	22,3		
4,5 à 6	292	30,0		
<b>Nombre de comorbidités : Score de Charlson</b>				
0	295	30,3		
1	262	26,9		
≥ 2	417	42,8		
<b>Nombre de médicaments prescrits</b>			8,1	3,4
<b>Réévaluation de la prescription (ref. non ou ne sais pas)</b>	690	70,8		
<b>Nombre d'hospitalisations dans les 12 derniers mois<sup>b</sup></b>				
aucune	668	70,8		
1	204	21,6		
≥ 2	71	7,5		
<b>Régime alimentaire avec suppléments nutritionnels</b>	60	6,2		
<b>Chute dans les 12 derniers mois</b>	403	41,4		
<b>Antécédents ou pathologies en cours</b>				
Insuffisance cardiaque congestive	185	19,0		
Maladie vasculaire périphérique	187	19,2		
Infarctus du myocarde	106	10,9		
AVC (sauf hémiplegie)	130	13,3		
Epilepsie	44	4,5		
Diabète	147	15,1		
Maladie pulmonaire chronique	109	11,2		
Ulcère oeso-gastroduodénal	54	5,5		
Démence	408	41,9		
Dépression (ref. non ou ne sais pas)	325	33,4		
Maladie psychiatrique, hors dépression	184	18,9		
<b>Classes médicamenteuses les plus prescrites</b>				
Antithrombotiques	489	50,2		
Anxiolytiques	421	43,2		
Antidépresseurs	420	43,1		
Antipsychotiques	258	26,5		
Inhibiteurs de la pompe à proton	376	38,6		

Abréviations : ADL, Activity of Daily Living ; AVC, Accident Vasculaire Cérébral.

<sup>a</sup> Donnée manquante pour 1 résident.

<sup>b</sup> Données manquantes pour 31 résidents.

L'âge moyen des résidents était de 85,8 ans (8,4). Les sujets étaient principalement des femmes (71,9 %), 41,9 % avaient une démence diagnostiquée et près d'un tiers était autonome (score ADL compris entre 4,5 et 6). Les résidents avaient un score de Charlson médian de 1 [0 – 3] et en moyenne 8,1 médicaments prescrits.

### **III.D Description des prescriptions médicamenteuses des résidents**

#### **III.D.1 Classes médicamenteuses les plus prescrites**

Les cinq classes médicamenteuses les plus prescrites chez les résidents à l'inclusion étaient les antithrombotiques, les anxiolytiques, les antidépresseurs, les antipsychotiques et les inhibiteurs de la pompe à protons (**tableau 3**).

#### **III.D.2 Types de problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse et prescription potentiellement inappropriée**

Le **tableau 4** ci-après présente les types de problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse, relevés et pris en compte lors de l'analyse pharmaceutique des prescriptions.

La prescription médicamenteuse de 656 (65,3 %) résidents contenait au moins un médicament à rapport bénéfice/risque défavorable. La présence d'au moins un médicament ayant une efficacité discutable et appartenant à la liste de Laroche a été observée pour 58 (5,9 %) résidents. Près de 5 % (48) des résidents présentaient une ordonnance contenant au moins une contre-indication absolue à l'usage du médicament prescrit. Enfin, la présence d'au moins une interaction médicamenteuse majeure a été relevée pour 4,5 % (44) des prescriptions.

Le caractère potentiellement inapproprié de la prescription médicamenteuse des résidents a été évalué à partir des quatre critères décrits précédemment (**partie grisée du tableau 4**). La prescription médicamenteuse était potentiellement inappropriée pour 688 (70,6 %) des 974 résidents de notre échantillon d'étude.

**Tableau 4. Description des types de problèmes pris en compte lors de l'analyse pharmaceutique des prescriptions des résidents (n=974).**

Types de problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse	Résidents	
	n=974	%
<b>Non-conformité du choix du médicament aux différents consensus</b>	<b>714</b>	<b>73,3</b>
Présence de médicament(s) ayant un rapport bénéfice/risque défavorable	656	65,3
Liste de Laroche 2007	210	21,6
Autres que ceux de la liste de Laroche	569	58,2
Présence de médicament(s) ayant une efficacité discutable (SMR insuffisant)	199	20,4
Liste de Laroche 2007	58	5,9
Autres que ceux de la liste de Laroche	135	13,9
<b>Contre-indication absolue</b>		
Il existe une contre-indication absolue à l'usage du médicament	<b>48</b>	<b>4,9</b>
Seul	45	4,6
En association avec un autre médicament	3	0,3
<b>Indication non traitée</b>	<b>789</b>	<b>81,0</b>
Absence de thérapeutique pour une indication médicale valide	778	79,9
Vitamine D	771	79,1
Autres	34	3,5
Un médicament synergique ou correcteur devrait être associé	80	8,2
<b>Redondance</b>		
Un même principe actif est prescrit plusieurs fois sur l'ordonnance	<b>36</b>	<b>3,7</b>
<b>Médicament non indiqué</b>	<b>336</b>	<b>34,5</b>
Prescription de deux médicaments ou plus à principe actif différent mais appartenant à la même classe thérapeutique créant une redondance pharmacologique		
Prescription concomitante de 3 psychotropes ou plus	221	22,7
2 neuroleptiques ou plus	70	7,2
2 benzodiazépines ou plus	14	1,4
2 benzodiazépines à visée anxiolytique ou plus	12	1,2
2 benzodiazépines à visée hypnotique ou plus	3	0,3
2 antidépresseurs ou plus	13	1,3
Prescription concomitante de 2 diurétiques ou plus	38	3,9
Prescription concomitante de 4 antihypertenseurs ou plus	43	4,4
Autres redondances	51	5,2
<b>Interaction médicamenteuse majeure</b>		
Un médicament interfère avec un autre médicament et peut induire une réponse pharmacologique exagérée ou insuffisante	<b>44</b>	<b>4,5</b>

### **III.D.3 Médicaments impliqués dans les types de problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse**

#### **III.D.3.a Critère de jugement principal : prescription potentiellement inappropriée**

Le **tableau 5** présente les classes médicamenteuses et principes actifs potentiellement inappropriés le plus fréquemment identifiés dans notre étude, selon les différents critères composites de la prescription potentiellement inappropriée.

**Tableau 5. Médicaments les plus fréquemment identifiés selon les critères composites de la prescription potentiellement inappropriée.**

Prescription potentiellement inappropriée	Classe thérapeutique/pharmacologique	Principe actif	Résidents, n (%)
<b>Médicament à un rapport bénéfice/risque défavorable de la liste de Laroche (37)</b>			<b>210 (21,6)</b>
	<b>Anxiolytiques</b>		<b>158 (16,2)</b>
		bromazépam	59 (6,1)
		hydroxyzine	43 (4,4)
		prazépam	31 (3,2)
		méprobamate + acéprométazine	16 (1,6)
		chlorazépate dipotassique	11 (1,1)
	<b>Hypnotiques et sédatifs</b>		<b>14 (1,4)</b>
		chlorazépate dipotassique + acépromazine + aceprométazine	11 (1,1)
<b>Médicament à rapport bénéfice/risque défavorable au regard des données cliniques et biologiques du patient</b>			<b>569 (58,2)</b>
<b>Non recommandé (70–72)</b>			<b>562 (57,7)</b>
	<b>Neuroleptiques<sup>a</sup></b>		<b>137 (14,1)</b>
		rispéridone	40 (4,1)
		tiapride	31 (3,2)
		halopéridol	29 (3,0)
	<b>Dérivés nitrés</b>	trinitrine	<b>71 (7,3)</b>
	<b>Carbamates (tous)</b>	méprobamate	<b>64 (6,6)</b>
	<b>Analgsiques and antipyrétiques</b>		<b>42 (4,3)</b>
		paracétamol, forme effervescente <sup>b</sup>	27 (2,8)
		paracétamol + opium + caféine	15 (1,5)
	<b>Inhibiteurs de la synthèse de l'acide urique</b>	allopurinol	<b>30 (3,1)</b>
	<b>Médicaments agissant sur la structure osseuse et la minéralisation</b>	ranélate de strontium	<b>20 (2,1)</b>
	<b>Inhibiteurs calciques sélectifs à effets cardiaques directs</b>	vérapamil	<b>16 (1,6)</b>
	<b>Vasodilatateurs en cardiologie</b>	nicorandil <sup>b</sup>	<b>9 (0,9)</b>

**Tableau 5. Médicaments les plus fréquemment identifiés selon les critères composites de la prescription potentiellement inappropriée. (suite)**

<b>Prescription potentiellement inappropriée</b>	<b>Classe thérapeutique/pharmacologique</b>	<b>Principe actif</b>	<b>Résidents, n (%)</b>
<b>Prescription hors AMM (70,71)</b>			<b>299 (30,7)</b>
	<b>Inhibiteurs de la pompe à protons (tous)</b>		<b>283 (29,1)</b>
		oméprazole	62 (6,4)
		lanzoprazole	47 (4,8)
	<b>Antiépileptiques</b>	clonazépam	<b>32 (3,3)</b>
<b>Médicament à efficacité discutable de la liste de Laroche (37)</b>			<b>58 (5,9)</b>
	<b>Médicaments utilisés dans la démence</b>	Ginkgo-biloba	<b>25 (2,6)</b>
	<b>Vasodilatateurs périphériques</b>		<b>24 (2,5)</b>
		naftidrofuryl	15 (1,5)
		vinburnine	4 (0,4)
<b>Contre-indication absolue (70,71)</b>			<b>48 (4,9)</b>
<b>Maladie hépatique sévère</b>			<b>9 (0,9)</b>
	<b>Apparentés aux benzodiazépines (tous)</b>		<b>5 (0,5)</b>
		zopiclone	4 (0,4)
		zolpidem	1 (0,1)
	<b>Inhibiteurs de l'HMG CoA reductase (tous)</b>		<b>3 (0,3)</b>
		atorvastatine	2 (0,2)
		simvastatine	1 (0,1)
<b>Insuffisance rénale sévère</b>			<b>9 (0,9)</b>
	<b>Antiinflammatoires non stéroïdiens (tous)</b>		<b>2 (0,2)</b>
		diclofénac	1 (0,1)
		célécoxib	1 (0,1)
	<b>Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et diurétiques (tous)</b>		<b>2 (0,2)</b>
		périndopril et diurétiques	1 (0,1)
		olmésartan, médoxomil et diurétiques	1 (0,1)
<b>Interaction médicamenteuse majeure (70,71)</b>			<b>44 (4,5)</b>
	<b>Inhibiteurs de la pompe à proton avec antiagrégant plaquettaire</b>	ésoméprazole avec clopidogrel, ou lansoprazole avec clopidogrel	<b>18 (1,8)</b>

<sup>a</sup> Non recommandé en l'absence de maladie psychiatrique ou d'agressivité physique.

<sup>b</sup> Non recommandé en cas d'insuffisance cardiaque ou d'infarctus du myocarde.

La liste exhaustive des médicaments impliqués dans la prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée des résidents est présentée dans les **annexes 6 à 10**.

**L'annexe 6** présente les médicaments à rapport bénéfice/risque défavorable appartenant à la liste de Laroche, identifiés lors de l'analyse pharmaceutique des prescriptions des résidents. La classe thérapeutique la plus représentée était celle des psycholeptiques (N05, 17,4 % des résidents), avec en majorité les anxiolytiques (N05B, 16,2 % des résidents) et plus particulièrement les benzodiazépines à demi-vie longue (N05BA, 10,7 % des résidents). Le bromazépam était le principe actif le plus prescrit de cette classe (6,1 % des résidents).

**L'annexe 7** présente les médicaments à rapport bénéfice/risque défavorable autres que ceux de la liste de Laroche. Parmi ces médicaments, plus d'un tiers était prescrit hors AMM, représenté en grande partie par la classe des inhibiteurs de la pompe à protons (A02BC, 29,1 % des résidents) puis par le clonazépam (N03AE01, 3,7 % des résidents). Parmi les médicaments considérés à rapport bénéfice/risque défavorable chez la personne âgée, on retrouvait principalement les dérivés nitrés (C01DA, 7,3 % des résidents), le méprobamate (N05BC01, 6,6 % des résidents), le vérapamil (C08DA01, 1,6 % des résidents), les inhibiteurs de la synthèse de l'acide urique (M04AA, 2,9 % des résidents) et le ranélate de strontium (M05BX03, 2,1 % des résidents).

Les médicaments prescrits ayant une efficacité discutable appartenant à la liste de Laroche sont présentés en **annexe 8**. La classe thérapeutique la plus prescrite était celle des psychoanaleptiques (N06, 2,8 % des résidents), représentée quasi exclusivement par les autres médicaments utilisés dans la démence (N06DX, 2,6 % des résidents) dont le seul principe actif prescrit était le Ginkgo biloba (N06DX01). Venait ensuite la classe des vasodilatateurs périphériques (C04, 2,5 % des résidents) représentée majoritairement par le naftidrofuryl (C04AX21, 1,5 % des résidents).

**L'annexe 9** présente les médicaments prescrits alors qu'il existait une contre-indication absolue à leur usage, ainsi que les causes de contre-indication associées. 59 médicaments ont été prescrits dans ces conditions, impliquant 48 résidents. Les causes de contre-indication les plus fréquentes étaient la présence d'une insuffisance rénale (1,4 % des résidents) ou d'une maladie hépatique sévère (0,9 % des résidents).

Enfin, les interactions médicamenteuses majeures relevées lors de l'analyse sont décrites dans l'**annexe 10**. L'interaction entre les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et

les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire (héparine exclue) représentait 40,9 % des interactions et concernait 1,8 % des résidents. Par ailleurs, la dopa et ses dérivés étaient impliqués dans 18,2 % des interactions, soit pour 8 (0,8 %) résidents.

### **III.D.3.b Autres types de problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse**

La plupart des médicaments à efficacité discutable prescrits n'appartenaient pas à la liste de Laroche (**annexe 11**). Parmi eux, 38,9 % étaient des médicaments du système cardiovasculaire. Les classes pharmacologiques les plus représentées étaient les bioflavonoïdes (C05CA, 2,0 % des résidents), les autres médicaments en cardiologie (C01EB, 2,5 %) avec pour seul principe actif la trimétazidine (C01EB15), ainsi que les fibrates (C10AB, 1,5 %). Parmi les médicaments du système musculo-squelettique, les classes pharmacologiques les plus présentes étaient les antiinflammatoires non stéroïdiens à usage topique (M02AA, 3,2 % des résidents), ainsi que les autres antiinflammatoires antirhumatismaux non stéroïdiens (M01AX, 1,5 %) dont le principe actif le plus prescrit était la chondroïtine sulfate (0,8 %).

Les médicaments synergiques ou correcteurs qui devraient être ajoutés dans le cadre d'une indication partiellement traitée sont présentés en **annexe 12**.

Nous avons identifié les prescriptions pour lesquelles un même principe actif était prescrit plusieurs fois sur l'ordonnance. 36 patients en ont fait l'objet et deux d'entre eux présentaient deux principes actifs doublement prescrits. La vitamine D et le paracétamol étaient les principes actifs les plus retrouvés (1,2 % des résidents pour chacun des principes actifs) (**annexe 13**).

## **III.E Modélisation de la prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée**

### **III.E.1 Analyse bivariable**

Les **tableaux 6 et 7** présentent respectivement les principales caractéristiques individuelles et agrégées des résidents à l'inclusion en fonction du caractère potentiellement inapproprié de la prescription médicamenteuse.

**Tableau 6. Description des caractéristiques individuelles des résidents à l'inclusion en fonction du caractère potentiellement inapproprié de la prescription médicamenteuse (n=974).**

	Prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée				p <sup>c</sup>
	Oui n=688 (70,6 %)		Non n=286 (29,4 %)		
<b>Caractéristiques individuelles</b>					
Age en années, m (écart-type) <sup>a</sup>	86,1	(8,1)	84,9	(9,1)	0,04
Genre, n (%)					0,70
Homme	196	(28,5)	78	(27,3)	
Femme	492	(71,5)	208	(72,7)	
Score ADL, n (%)					0,13
0 à 2	331	(48,1)	134	(46,9)	
2,5 à 4	142	(20,6)	75	(26,2)	
4,5 à 6	215	(31,3)	77	(26,9)	
Nombre de comorbidités : Score de Charlson, n (%)					0,003
0	190	(27,6)	105	(36,7)	
1	181	(26,3)	81	(28,3)	
≥ 2	317	(46,1)	100	(35,0)	
Nombre de médicaments prescrits, m (écart-type)	8,8	(3,3)	6,2	(3,0)	< 0,001
Réévaluation de la prescription, n (%)	502	(73,0)	188	(65,7)	0,02
Nombre d'hospitalisations 12 derniers mois, n (%) <sup>b</sup>					0,25
aucune	472	(70,7)	196	(71,3)	
1	140	(21,0)	64	(23,3)	
≥ 2	56	(8,4)	15	(5,5)	
Régime alimentaire avec suppléments nutritionnels, n (%)	39	(5,7)	21	(7,3)	0,32
Chute dans les 12 derniers mois, n (%)	280	(40,7)	123	(43,0)	0,51
Antécédents ou pathologies en cours, n (%)					
Insuffisance cardiaque congestive	143	(20,8)	42	(14,7)	0,03
Maladie vasculaire périphérique	139	(20,2)	48	(16,8)	0,22
Infarctus du myocarde	80	(16,6)	26	(9,1)	0,25
AVC (sauf hémiparésie)	98	(14,2)	32	(11,2)	0,20
Epilepsie	28	(4,1)	16	(5,6)	0,30
Diabète	112	(16,3)	35	(12,2)	0,11
Maladie pulmonaire chronique	82	(11,9)	27	(9,4)	0,26
Ulcère oeso-gastroduodénal	38	(5,5)	16	(5,6)	0,96
Démence	272	(39,5)	136	(47,6)	0,02
Dépression (ref. non ou ne sais pas)	237	(34,4)	88	(30,8)	0,27
Maladie psychiatrique, hors dépression	118	(17,1)	66	(23,1)	0,03
Classes médicamenteuses les plus prescrites, n (%)					
Antithrombotiques	369	(53,6)	120	(42,0)	< 0,001
Anxiolytiques	344	(50,0)	77	(26,9)	< 0,001
Antidépresseurs	306	(44,5)	114	(39,9)	0,19
Antipsychotiques	217	(31,5)	41	(14,3)	< 0,001
Inhibiteurs de la pompe à proton	352	(51,2)	24	(8,4)	< 0,001

<sup>a</sup> Donnée manquante pour 1 résident.

<sup>b</sup> Données manquantes pour 31 résidents.

<sup>c</sup> Comparaison entre résidents ayant une prescription potentiellement inappropriée et ceux n'en ayant pas.

L'âge moyen des résidents était significativement plus élevé chez les sujets présentant une prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée ( $p = 0,04$ ). De même, les sujets du groupe « prescription potentiellement inappropriée » avaient en moyenne davantage de comorbidités ( $p = 0,003$ ) et de médicaments prescrits ( $p < 0,001$ ). Cependant, le pourcentage de prescriptions réévaluées depuis l'entrée en EHPAD était significativement plus élevé chez les résidents ayant une prescription potentiellement inappropriée ( $p = 0,02$ ).

**Tableau 7. Description des caractéristiques agrégées des résidents à l'inclusion en fonction du caractère potentiellement inapproprié de la prescription médicamenteuse (n=974).**

	Prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée				P
	Oui n=688 (70,6 %)		Non n=286 (29,4 %)		
<b>Caractéristiques agrégées</b>					
<b>Structure de l'établissement, n (%)</b>					0,82
Public	347	(50,4)	142	(49,7)	
Privé	341	(49,6)	144	(50,4)	
<b>Zone géographique, n (%)</b>					0,48
Rurale (< 2000 habitants)	224	(32,6)	103	(36,0)	
Semi-rurale (2000 à 9999 habitants)	198	(28,8)	73	(25,5)	
Urbaine (> 9999 habitants)	266	(38,7)	110	(38,5)	
<b>Filière gériatrique, n (%)</b>					0,22
Incomplète	459	(66,7)	179	(62,6)	
Complète	229	(33,3)	107	(37,4)	
<b>Présence d'une unité protégée, n (%)</b>					0,04
Non	444	(64,5)	164	(57,3)	
Oui	244	(35,5)	122	(42,7)	
<b>Présence d'une pharmacie à usage intérieur, n (%)</b>					0,07
Non	535	(77,8)	237	(82,9)	
Oui	153	(22,2)	49	(17,1)	
<b>Présence d'un dossier de soins informatisé, n (%)</b>					0,83
Non	133	(19,3)	57	(19,9)	
Oui	555	(80,7)	229	(80,1)	
<b>Existence d'une liste connue et/ou utilisée de médicaments à l'attention des médecins généralistes, n (%)</b>					0,36
Non	468	(68,0)	203	(71,0)	
Oui	220	(32,0)	83	(29,0)	
<b>Nombre de médecins généralistes pour 100 lits, m (écart-type)</b>	18,5	[11,6]	18,6	[11,9]	0,83
<b>Existence d'une formation spécifique du médecin coordonnateur, n (%)</b>					0,99
Capacité de gériatrie	434	(63,1)	180	(62,9)	
DU de médecin coordonnateur ou autre formation	186	(27,0)	78	(27,3)	
Aucune	68	(9,9)	28	(9,8)	
<b>Accès à avis et/ou hospitalisation gériatrique, n (%)</b>					0,65
Jamais ou Difficilement	94	(13,7)	36	(12,6)	
Facilement ou très facilement	594	(86,3)	250	(87,4)	
<b>Accès à avis et/ou hospitalisation psychiatrique, n (%)</b>					0,06
Jamais ou Difficilement	273	(39,7)	132	(46,2)	
Facilement ou très facilement	415	(60,3)	154	(53,9)	

Parmi les caractéristiques liées à l'EHPAD, seule la présence d'une unité protégée dans l'EHPAD différait significativement entre les deux groupes : le pourcentage de prescriptions potentiellement inappropriées était significativement plus faible pour les résidents d'EHPAD ayant une unité protégée ( $p = 0,04$ ).

Au terme de l'analyse bivariable, les variables explicatives statistiquement significatives au seuil de 25 % étaient :

- Parmi les caractéristiques individuelles : l'âge, la présence d'une démence, le nombre de comorbidités, la dépendance, la présence d'une maladie psychiatrique (hors dépression), le nombre d'hospitalisations dans les 12 derniers mois, le nombre de médicaments prescrits ainsi que la réévaluation de la prescription médicamenteuse depuis l'entrée en EHPAD.
- Parmi les caractéristiques agrégées : la filière gériatrique, la présence d'une unité protégée, d'une pharmacie à usage intérieur ; ainsi que l'accès à un avis psychiatrique et/ou à une hospitalisation en psychiatrie.

Toutes ces variables ont donc été introduites dans les modèles initiaux de régression logistique multivariable, hormis le nombre de médicaments prescrits en raison de sa forte colinéarité avec le nombre de comorbidités, et la présence d'une maladie psychiatrique (hors dépression) car elle était prise en compte dans la définition de la prescription potentiellement inappropriée. Les variables âge, genre et nombre de comorbidités ont été systématiquement forcées.

## III.E.2 Analyse multivariable de la prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée

### III.E.2.a Critère de jugement principal : prescription potentiellement inappropriée

La modélisation de la prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée par régression logistique à intercept aléatoire concernait 973 résidents. En effet, celle-ci a été réalisée sur données complètes et l'âge d'un résident était manquant.

Le modèle à effets fixes a été réalisé et comparé au modèle à effet aléatoire. Nous n'avons pas mis en évidence de variation inter-EHPAD suffisante (effet du contexte) pour justifier l'introduction d'un effet aléatoire dans le modèle ( $p = 0,47$ ). Nous avons donc retenu la modélisation par régression logistique à effets fixes pour identifier les facteurs associés à la prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée des résidents.

Le **tableau 8** ci-après présente les résultats de l'analyse de régression logistique multivariable à effets fixes.

La prévalence des prescriptions potentiellement inappropriées augmentait significativement avec l'âge des résidents ( $RC_{ajusté} = 1,02$  ; IC 95 % [1,01 – 1,03]), chez les résidents ayant bénéficié d'une réévaluation de leur prescription depuis leur entrée en EHPAD ( $RC_{ajusté} = 1,45$  ; IC 95 % [1,07 – 1,96]) et vivant dans un établissement ayant accès à un avis psychiatrique et/ou à une hospitalisation en psychiatrie ( $RC_{ajusté} = 1,36$  ; IC 95 % [1,02 – 1,82]). Le score de Charlson était significativement associé à la prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée (score,  $p = 0,003$ , score = 1 versus 0 :  $RC_{ajusté}_{1/0} = 1,22$  ; IC 95% [0,85 – 1,74], score  $\geq 2$  versus 0 :  $RC_{ajusté}_{2/0} = 1,72$  ; IC 95% [1,23 – 2,41]). Les rapports de cotes augmentaient avec ce score, suggérant que la prévalence des prescriptions potentiellement inappropriées augmentait avec le nombre de comorbidités du résident. En revanche, la présence d'une démence diagnostiquée était associée à une prévalence plus faible de prescriptions potentiellement inappropriées ( $RC_{ajusté} = 0,70$  ; IC 95 % [0,53 – 0,94]). Parmi les variables forcées, le genre n'était pas significativement associé à la prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée.

Enfin, le modèle final était adéquat aux données ( $p = 0,07$ ).

**Tableau 8. Exploration des caractéristiques des résidents et des EHPAD associées à la prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée. Régression logistique multivariable.**

	Régression logistique multiniveaux <sup>b</sup>		Régression logistique à effets fixes <sup>d</sup>		
	Modèle 1 (modèle vide)		Modèle final ajusté <sup>c</sup>		
			RCa	IC 95%	p
<b>Effets fixes</b>					
<i>Niveau résident (niveau 1)</i>					
Age, (années) <sup>a</sup>			1,02	1,01 -1,03	0,04
Genre					0,99
Homme			1		
Femme			0,99	0,72-1,39	
Démence					0,02
Non			1	-	
Oui			0,70	0,53-0,94	
Score de Charlson					0,01
0			1	-	
1			1,22	0,85-1,74	
≥ 2			1,72	1,23-2,41	
Réévaluation des prescriptions					0,02
Non ou ne sais pas			1	-	
Oui			1,45	1,07-1,96	
<i>Niveau EHPAD (niveau 2)</i>					
Filière gériatrique					0,08
Non			1	-	
Oui			0,77	0,57-1,03	
Accès à un avis psychiatrique et/ou à une hospitalisation en psychiatrie					0,04
Jamais ou difficilement			1	-	
Facilement ou très facilement			1,36	1,02-1,82	
<b>Effet aléatoire</b>	variance	p	-	-	-
EHPAD	7,82 e <sup>-10</sup>	0,99 <sup>c</sup>	-	-	-

Abréviations : RCa, Rapport de Cotes ajusté ; IC 95%, Intervalle de Confiance à 95% ; ADL, Activities of Daily Living.

<sup>a</sup> Donnée manquante pour 1 résident.

<sup>b</sup> Modèle multiniveaux avec niveau 1 (résidents, n = 973) et niveau 2 (EHPAD, n = 175).

<sup>c</sup> Absence d'effet aléatoire (variance non significativement différente de zéro).

<sup>d</sup> Régression logistique à effets fixes (n = 973 résidents).

<sup>e</sup> Analyse multivariable incluant initialement les facteurs suivants :

caractéristiques des résidents : âge, genre, score de Charlson, démence, ADL, réévaluation de la prescription médicamenteuse.

caractéristiques des EHPAD : filière gériatrique, présence d'une unité protégée, présence d'une pharmacie à usage intérieur, accès à un avis psychiatrique et/ou à une hospitalisation en psychiatrie.

### III.E.2.b Critères de jugement secondaires

Nous avons fait le choix de ne présenter les résultats que des critères pour lesquels nous avons observé un effet du contexte sur leur présence.

Parmi les critères composites du critère de jugement principal, nous n'avons mis en évidence de variation inter-EHPAD significative (modèle 1) que pour la présence de médicament à rapport bénéfice/risque défavorable appartenant à la liste de Laroche (**tableau 9**). Dans le modèle 2 (**tableau 9**), l'âge (RCajusté = 0,98 ; IC 95% [0,96 – 0,99]) et la démence (RCajusté = 0,48 ; IC 95 % [0,34 – 0,68]) étaient significativement associés à une prévalence plus faible de médicaments à rapport bénéfice/risque défavorable appartenant à la liste de Laroche. La prescription de ces médicaments était significativement associée au genre mais pas aux comorbidités des résidents (**tableau 9**). Le modèle final multiniveaux a confirmé ces résultats. La variance inter-EHPAD estimée à 0,23 était significative dans le modèle vide (modèle 1) et n'a pas diminué (modèle 2) après ajout des caractéristiques individuelles des résidents. Cela signifie que la variabilité inter-EHPAD observée sur la prescription de ces médicaments n'était pas expliquée par un effet de composition de l'EHPAD. En d'autres termes, la variabilité inter-EHPAD observée sur ce critère n'était pas expliquée par les caractéristiques individuelles des résidents présents au sein d'un même EHPAD. Cette variabilité inter-EHPAD a été réduite à 0,18 dans le modèle final ajusté (modèle plein ; - 21,7% comparé au modèle vide) après ajout de la variable « présence d'une unité protégée ». Ceci suggère que ce facteur expliquait à lui seul près d'un tiers ( $0,23 - 0,16/0,23 = 30,4\%$ ) de la variance inter-EHPAD résiduelle. La prévalence des prescriptions de médicaments à rapport bénéfice/risque défavorable appartenant à la liste de Laroche était significativement plus faible chez les résidents d'EHPAD ayant une unité protégée (RCajusté = 0,63 ; IC 95 % [0,43 – 0,91]).

**Tableau 9. Caractéristiques des résidents et des EHPAD associées à la prescription de médicaments à rapport bénéfice/risque défavorable appartenant à la liste de Laroche (37). Régression logistique multiniveaux.**

	Modèles multiniveaux <sup>b</sup>							
	Modèle 1 (modèle vide)		Modèle 2 <sup>d</sup>			Modèle final ajusté <sup>c</sup> (modèle plein)		
			RCa	IC 95%	p	RCa	IC 95%	p
<b>Effets fixes</b>								
<i>Niveau résident (niveau 1)</i>								
Age, (années) <sup>a</sup>			0,98	0,96-0,99	0,04	0,98	0,96-0,99	0,05
Genre					< 0,001			< 0,001
Homme			1	-		1	-	
Femme			2,33	1,54-3,51		2,32	1,54-3,50	
Démence diagnostiquée					< 0,001			< 0,001
Non			1	-		1	-	
Oui			0,48	0,34-0,68		0,50	0,35-0,71	
Score de Charlson					0,51			0,52
0			1	-		1	-	
1			1,25	0,81-1,93		1,25	0,81-1,92	
≥ 2			1,23	0,82-1,84		1,23	0,82-1,84	
<i>Niveau EHPAD (niveau 2)</i>								
Présence d'une unité protégée								0,02
Non						1	-	
Oui						0,63	0,43-0,91	
<b>Effet aléatoire</b>	variance	p	variance			variance		
EHPAD	0,23	0,03 <sup>c</sup>	0,23			0,18		

Abréviations : RCa, Rapport de Cotes ajusté ; IC 95%, Intervalle de Confiance à 95%.

<sup>a</sup> Donnée manquante pour 1 résident.

<sup>b</sup> Modèles multiniveaux avec niveau 1 (résidents, n = 973) et niveau 2 (EHPAD, n = 175).

<sup>c</sup> Variance significativement différente de zéro.

<sup>d</sup> Modèle incluant uniquement les caractéristiques des résidents (n=973).

<sup>e</sup> Analyse multivariable incluant initialement les facteurs suivants:

caractéristiques des résidents : âge, genre, score de Charlson, démence.

caractéristiques des EHPAD : filière gériatrique, zone géographique, présence d'une pharmacie à usage intérieur, accès à un avis psychiatrique et/ou à une hospitalisation en psychiatrie, accès à un avis gériatrique et/ou à une hospitalisation en gériatrie.

## IV. DISCUSSION

L'objectif de notre travail était d'identifier les prescriptions médicamenteuses potentiellement inappropriées des résidents et les facteurs associés, à partir des données à l'inclusion d'un échantillon représentatif de résidents d'EHPAD de Midi-Pyrénées ayant participé à l'étude française IQUARE.

Cette étude a montré que la probabilité de prescription potentiellement inappropriée n'était pas associée aux caractéristiques structurelles et organisationnelles des EHPAD, hormis l'accès à un avis psychiatrique ou à une hospitalisation en psychiatrie. La prescription de médicaments à rapport bénéfice/risque défavorable était moins fréquente chez les résidents vivant dans des EHPAD dotés d'une unité protégée.

A notre connaissance, peu d'études ont étudié l'impact des caractéristiques structurelles et organisationnelles des EHPAD sur la qualité de la prescription médicamenteuse des résidents, indépendamment des caractéristiques individuelles (88). De plus, la plupart d'entre elles n'étaient pas ciblées sur la prescription potentiellement inappropriée faisant appel à une approche globale de la thérapeutique médicamenteuse, mais le plus souvent sur des classes médicamenteuses précises telles que les neuroleptiques (89,90).

Dans notre étude, nous avons observé que vivre dans un EHPAD doté d'une unité protégée est significativement associé à la prescription de médicaments à rapport bénéfice/risque défavorable. Les résidents qui nécessitent un avis psychiatrique sont plus susceptibles d'être traités par médicaments psychotropes, qui sont pour la plupart inappropriés chez le sujet âgé (notamment les benzodiazépines à demi-vie longue). Pour un résident vivant en EHPAD, la facilité d'accès à un avis psychiatrique ou à une hospitalisation en psychiatrie pourrait expliquer l'augmentation des prescriptions potentiellement inappropriées.

Nous nous attendions à ce que la présence d'une réévaluation de la prescription médicamenteuse des résidents depuis leur entrée en EHPAD diminue la probabilité de prescription potentiellement inappropriée. Toutefois, nous avons observé le contraire. La variable « réévaluation de la prescription médicamenteuse depuis l'entrée en EHPAD » ne concernait en réalité que la présence ou non d'au moins une réévaluation de la prescription médicamenteuse du résident depuis son admission dans l'EHPAD. En considérant le fait que

la durée médiane de séjour des résidents en EHPAD est de 2,75 ans et que 20 % des résidents sont institutionnalisés moins d'un an (82), la réévaluation de la prescription de la plupart des résidents a dû être effectuée bien avant leur entrée dans l'étude.

Nous nous attendions également à ce qu'un nombre élevé de médecins généralistes prescripteurs intervenant dans l'EHPAD augmente le nombre de prescriptions potentiellement inappropriées, mais que la présence d'une pharmacie à usage intérieur (PUI) ait un effet protecteur. Nous n'avons pas retrouvé d'association significative entre la présence d'une PUI dans l'EHPAD et la prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée des résidents. Cependant, indépendamment des autres caractéristiques individuelles, structurelles et organisationnelles étudiées, nous avons observé une tendance allant dans le sens d'une prévalence plus élevée de prescriptions potentiellement inappropriées en présence de PUI. Ceci pourrait être expliqué par la facilité d'accès aux médicaments dans les EHPAD possédant une PUI ; qui conditionnerait peut-être la prescription d'un plus grand nombre de médicaments et ainsi un risque de prescription potentiellement inappropriée plus important (91). Cependant, seul un EHPAD sur quatre possède une PUI et ce sont principalement de grands établissements publics. De plus, la présence d'une PUI n'est pas le reflet de l'existence d'une analyse pharmaceutique des prescriptions médicamenteuses des résidents, contrairement à l'analyse pharmaceutique qui est systématique en officine.

L'âge, le nombre de médicaments prescrits et le nombre de comorbidités sont connus dans la littérature pour être associés à un sur-risque de prescription médicamenteuse inappropriée (60). Il a été montré que la présence de troubles cognitifs réduisait le risque de prescription inappropriée dans certaines études (55,92), tandis qu'elle l'augmentait dans d'autres (93,94). Dans notre étude, les résidents ayant une démence diagnostiquée étaient moins susceptibles d'avoir une prescription potentiellement inappropriée que ceux n'en n'ayant pas. Aux Etats-Unis, 39 % des EHPAD ont déclaré avoir réduit leur consommation de neuroleptiques chez les sujets déments après avoir été informés par la Food and Drug Administration du risque accru de mortalité dans cette population (95). Dans notre étude, la prévalence des prescriptions de neuroleptiques était élevée et ces médicaments contribuaient au caractère potentiellement inapproprié des prescriptions médicamenteuses des résidents. En France, au cours des cinq dernières années, les autorités sanitaires françaises ont également lancé un programme national (AMI-Alzheimer) visant à réduire la prescription de neuroleptiques, souvent inappropriée, chez les sujets atteints de la maladie d'Alzheimer (48).

Dans notre étude, la prévalence plus faible des prescriptions potentiellement inappropriées chez les résidents déments pourrait en partie être expliquée par la mise en place de ces recommandations, même si l'utilisation de ces médicaments a significativement diminué en France entre 2003 et 2011, particulièrement chez les sujets déments (96). Par ailleurs, les sujets déments bénéficient généralement d'un suivi médical spécialisé, conduisant à une certaine prudence quant aux médicaments qui leur sont prescrits. Ces sujets présentent généralement une moindre expression de la plainte que les sujets non déments, ce qui peut aussi limiter le nombre de médicaments qui leur sont prescrits (analgésiques par exemple) (97), et par conséquent la prévalence des prescriptions potentiellement inappropriées.

Dans notre étude, les classes médicamenteuses les plus impliquées dans la prescription potentiellement inappropriée étaient liées au système nerveux (benzodiazépines à demi-vie longue et neuroleptiques), au système digestif et métabolisme (IPP), ainsi qu'au système cardiovasculaire (vasodilatateurs cérébraux). Ces résultats sont comparables à ceux décrits dans d'autres études (65,98).

Bien que les benzodiazépines à demi-vie longue prédisposent les sujets âgés à de nombreux événements indésirables tels que les chutes (99,100), ces médicaments ont été largement retrouvés dans notre étude. Les benzodiazépines à demi-vie longue étaient les principaux médicaments prescrits parmi ceux à rapport bénéfice/risque défavorable appartenant à la liste de Laroche (37), et les femmes avaient une plus grande probabilité d'y être exposées que les hommes. Les vasodilatateurs cérébraux (dérivés de l'ergot de seigle, Ginkgo biloba, naftidrofuryl, nicergoline, piribédil...) représentaient près de 6 % des médicaments prescrits. Hors, plusieurs études ont montré que ces médicaments sont largement prescrits chez les sujets âgés bien qu'aucune preuve pharmacologique de leur efficacité n'ait été démontrée (101).

L'intérêt des IPP dans le traitement des troubles du tractus gastro-intestinal supérieur et de l'augmentation de l'acidité gastrique a été clairement démontré. Ces médicaments sont largement utilisés, particulièrement chez les sujets âgés et en association aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (102). Cependant, les sujets âgés présentent fréquemment des prescriptions hors AMM de ces médicaments, sans indication claire et pour de longues périodes (103). Or, plusieurs études ont montré l'existence d'une association entre la prescription d'IPP et le risque de pneumonie (104,105) ou de fracture (106). Dans l'étude IQUARE, 13,5 % des sujets sous IPP avaient un ulcère oeso-gastroduodéal et/ou prenaient des AINS (102). Dans notre analyse, la prescription d'IPP a été considérée comme

potentiellement inappropriée si elle était hors AMM. Les interactions médicamenteuses majeures retrouvées dans notre étude étaient principalement représentées par celles impliquant les IPP (ésoméprazole ou lansoprazole) avec un antiagrégant plaquettaire (clopidogrel). Une interaction pharmacologique entre le clopidogrel et certains IPP a été suggérée sur la base d'une métabolisation commune de ces médicaments par le Cytochrome P450. Cependant, la pertinence clinique de cette interaction s'est révélée contradictoire selon les études et a généralement été observée pour des études observationnelles non randomisées. Malgré ces divergences, une interaction cliniquement pertinente ne peut être définitivement exclue, et particulièrement chez les sujets à haut risque cardiovasculaire (107). Par conséquent, cette interaction a été considérée comme potentiellement inappropriée.

Dans notre étude, la prévalence des prescriptions potentiellement inappropriées est supérieure à celle retrouvée dans la littérature en Europe et aux Etats-Unis (56,58). La liste de Laroche (37) est une adaptation française de la liste des médicaments potentiellement inappropriés de Beers (32). Or, plusieurs études ont montré qu'en utilisant les critères de Beers pour définir la prescription potentiellement inappropriée des résidents d'EHPAD, la prévalence de celle-ci allait de 12 à 50 % (55–58). Dans notre étude, la prévalence des prescriptions médicamenteuses contenant au moins un médicament à rapport bénéfice/risque défavorable appartenant à la liste de Laroche a été estimée à 21,6 %. Ce résultat est comparable aux données de la littérature.

Notre étude présente certaines forces. Tout d'abord, nous avons utilisé la liste de Laroche comme l'un des critères de définition de la prescription potentiellement inappropriée des résidents. Cette liste est adaptée à la pratique médicale française chez les sujets âgés de 75 ans et plus. Par ailleurs, nous avons inclus des EHPAD de toutes zones géographiques (rurale, semi-rurale et urbaine), ce qui nous conduit à penser que la population incluse dans l'étude IQUARE est représentative de la population française des résidents d'EHPAD. De plus, les données démographiques de base des résidents sont comparables à celles des enquêtes nationales telles que celle menée par la Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques (DREES) en 2011 (108). Enfin, l'effectif important des résidents analysés et le fait que l'étude IQUARE ne soit pas ciblée sur la prescription médicamenteuse font que ce travail constitue une approche pharmacoépidémiologique intéressante.

Un certain nombre de limites doivent être considérées dans notre étude. La première est liée à l'utilisation de données transversales. Nous ne pouvons pas établir de lien de causalité entre la prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée des résidents et les variables explicatives étudiées. De plus, l'utilisation de données transversales fait que nous n'avons aucune information sur la durée d'exposition des résidents à leurs médicaments. Cependant, bien que l'utilisation occasionnelle de certains médicaments ait pu constituer un biais dans l'évaluation du caractère potentiellement inapproprié des prescriptions, des travaux antérieurs ont montré que la durée d'utilisation de médicaments inappropriés se prolonge pour la majorité des sujets âgés (93).

Après invitation par courrier de tous les EHPAD de Midi-Pyrénées à participer à l'étude IQUARE, les établissements ont été inclus sur la base du volontariat. Cela a pu engendrer un biais de sélection, favorisant peut-être, la participation d'EHPAD dont les équipes médicales et paramédicales sont plus sensibilisées à la recherche. Or, il ne semble pas y avoir de lien entre la sensibilisation à la recherche ou le dynamisme des équipes soignantes, et les caractéristiques structurelles et organisationnelles des EHPAD. Cependant, la plupart des médecins prescripteurs en EHPAD sont des médecins généralistes extérieurs à l'établissement. La participation des établissements à l'étude a donc pu être à l'origine d'un biais de sélection des prescripteurs. En effet, les EHPAD ont pu choisir de participer à l'étude en fonction des caractéristiques et/ou du nombre de prescripteurs de l'établissement. Le mode de sélection des résidents a certainement permis de limiter ce type de biais car ceux-ci ont été, selon la taille de l'établissement, soit tous inclus, soit tirés au sort.

Les prescriptions médicamenteuses des résidents, la semaine précédant l'inclusion dans IQUARE, ont été transmises à l'équipe de recherche par les médecins coordonnateurs. Les médecins traitants ont été informés de la participation de leur patient à l'étude, les prescriptions médicamenteuses auraient donc pu être modifiées. Cependant, l'étude IQUARE n'est pas ciblée sur la prescription médicamenteuse des résidents. Elle a pour objectif principal de comparer l'évolution du degré de dépendance des résidents d'EHPAD bénéficiant d'une intervention forte (réunions avec gériatres hospitaliers...) à celle des résidents d'EHPAD bénéficiant d'une intervention légère (simple autoévaluation). Il est donc peu probable que la participation des résidents à l'étude ait conditionné une modification des prescriptions juste avant leur transmission à l'équipe de recherche. Ainsi, on peut penser que les prescriptions transmises sont un bon reflet de la réalité.

La définition de notre critère de jugement principal a pu être à l'origine d'erreurs de classement, allant plutôt dans le sens d'une sous-estimation de la prévalence des prescriptions

potentiellement inappropriées. En effet, nous avons été très prudents quant à la définition de la prescription potentiellement inappropriée et n'avons retenu comme critères composites que ceux pour lesquels il était possible d'établir avec certitude leur caractère potentiellement inapproprié. Toutes les situations potentiellement inappropriées, où nous n'avions pas les éléments cliniques pouvant confirmer ou infirmer de façon certaine leur caractère potentiellement inapproprié, ont été considérées comme appropriées. En effet, des situations médicales spécifiques ont pu justifier la prescription de certains médicaments potentiellement inappropriés. Par ailleurs, dans notre étude, la définition de prescription potentiellement inappropriée était basée uniquement sur les médicaments prescrits. Cela ne fournit donc pas une évaluation complète de la thérapeutique médicamenteuse potentiellement inappropriée. Des travaux antérieurs ont mis en évidence l'importance de considérer la prescription médicamenteuse comme potentiellement inappropriée en tenant compte de la sous-prescription de médicaments bénéfiques.

Les caractéristiques liées au résident, à la structure et à l'organisation de l'EHPAD ont été recueillies à l'inclusion dans IQUARE à l'aide de questionnaires à saisir en ligne sur une plateforme dédiée. La saisie de tous les champs était obligatoire. Si certains champs n'étaient pas renseignés, la validation du questionnaire était impossible. Un message indiquait alors les champs à compléter et précisait que la modalité NR (Non Renseigné) serait mise en place si des champs restaient ouverts. Ainsi, très peu de données étaient manquantes. L'âge d'un seul résident manquait et le nombre d'hospitalisations au cours des 12 derniers mois était manquant pour 3,2 % des observations seulement. De plus, nous avons fait l'hypothèse que les données étaient manquantes selon un mécanisme complètement aléatoire « Missing Completely At Random » (MCAR). Or, d'après Greenland (109), une analyse sur données complètes serait non biaisée en cas de mécanisme de type MCAR, ne dépendant pas de la variable à expliquer.

A l'issue de notre travail, nous n'avons pas retrouvé d'effet EHPAD sur notre critère de jugement principal. Une des explications possible est que les critères qui définissent la prescription potentiellement inappropriée dans notre étude sont très hétérogènes, neutralisant peut-être l'effet du contexte sur leur présence. Cependant, nous ne pouvons pas exclure que certains types de problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse soient conditionnés par l'appartenance des sujets à un même EHPAD. Nous avons donc recherché cet effet contexte pour chacun d'eux. L'**annexe 14** présente les résultats du test de l'intercept aléatoire (test de l'effet contexte) pour les modèles impliquant les types de problèmes codés lors de l'analyse

pharmaceutique des prescriptions. Seuls les types de problèmes pour lesquels un effet EHPAD a été mis en évidence sont présentés. Nous avons constaté que la variance du modèle vide était significativement différente de 0 pour la modélisation des critères suivants : présence de médicament(s) ayant un rapport bénéfice/risque défavorable appartenant à la liste de Laroche, présence de médicament(s) ayant une efficacité discutable autres que ceux de la liste de Laroche, absence de vitamine D et prescription de deux neuroleptiques ou plus. L'intérêt d'ajouter un effet aléatoire sur l'EHPAD pour analyser l'association entre chacun de ces critères et les facteurs individuels, structurels et organisationnels semblerait donc justifié.

Le SMR est l'intérêt du médicament en valeur absolue et conditionne le taux de remboursement de celui-ci. Un médicament majeur dans une pathologie sévère sera remboursé à 65 % (SMR important), tandis qu'un médicament ayant un bénéfice clinique insignifiant et un rapport bénéfice/risque bien inférieur à ce qui existe déjà aura un SMR insuffisant et ne sera pas remboursé. De nombreuses études sur la prescription de médicaments à service médical rendu insuffisant ont déjà été menées (110,111) et révèlent une prévalence de prescription élevée de ce type de médicaments. Dans notre étude, 13,9 % des patients avaient au moins un médicament à efficacité discutable n'appartenant pas à la liste de Laroche. Ce taux relativement élevé de prescriptions de médicaments sans apport particulier, chez une population fragilisée, suggère que la connaissance du service médical rendu mais aussi du niveau d'amélioration de celui-ci semble insuffisante. L'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) est une mesure relative de l'utilité du médicament par rapport à ce qui existe déjà sur le marché. Un médicament ayant la même efficacité, le même rapport bénéfice/risque, la même utilité, a une ASMR V. A l'issue d'une revue de la littérature sur le sujet, nous n'avons pas trouvé d'étude ayant recherché et quantifié l'influence du contexte, notamment des caractéristiques structurelles et organisationnelles de l'EHPAD, sur la prescription de médicaments n'ayant pas fait la preuve de leur efficacité. Des pistes concernant l'influence du contexte sur la prescription ces médicaments ont été abordées dans notre étude. Il serait intéressant de conduire des analyses multiniveaux à l'aide des données de notre échantillon d'étude afin de montrer quelles caractéristiques structurelles et organisationnelles des EHPAD influencent la prescription de médicaments à efficacité discutable, c'est-à-dire à SMR insuffisant.

## V. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

La prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée est un problème majeur chez les sujets âgés et particulièrement en EHPAD du fait de la polymédication plus importante. Notre étude a permis de mettre en évidence que des caractéristiques individuelles mais aussi organisationnelles telles que l'accès à un avis psychiatrique et/ou à une hospitalisation en psychiatrie étaient associées à la prescription potentiellement inappropriée des résidents d'EHPAD. Cette étude apporte les premiers résultats sur les facteurs EHPAD associés à la prescription de médicaments à rapport bénéfice/risque défavorable chez les résidents d'EHPAD en France. Ce travail vient d'être accepté pour publication dans le JAMDA (Journal of the American Medical Directors Association) (**annexe 15**).

Nous souhaitons prochainement mener une étude longitudinale pour évaluer l'association entre cette prescription potentiellement inappropriée et le risque d'hospitalisation et de déclin fonctionnel des résidents à 18 mois, afin de valider l'utilité de notre indicateur de prescription potentiellement inappropriée, puis de rechercher parmi les critères qui la définissaient dans notre étude ceux qui sont liés à des effets délétères chez les résidents. La performance des outils de détection des prescriptions potentiellement inappropriées dans la prévention des effets indésirables, directement liés à la prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée, doit encore être évaluée par des études randomisées contrôlées. Dans cette démarche, l'analyse des données initiales de l'étude IQUARE pourra servir à la construction d'un Protocole de Recherche Clinique. Nous souhaitons en effet réaliser une étude interventionnelle évaluant l'impact d'une analyse pharmaceutique formalisée et restituée aux médecins exerçant dans les EHPAD de Midi-Pyrénées, sur la prescription médicamenteuse et sur la survenue d'événements péjoratifs (nombre de chutes, taux d'hospitalisation, déclin fonctionnel des résidents).

## REFERENCES

1. Rolland Y, Andrieu S, Crochard A, Goni S, Hein C, Vellas B. Psychotropic drug consumption at admission and discharge of nursing home residents. *J Am Med Dir Assoc.* 2012;13(4):407.e7-12.
2. Rolland Y, Aquino J-P, Andrieu S, Beard J, Benetos A, Berrut G, et al. Identification of the main domains for quality of care and clinical research in nursing homes. *J Nutr Health Aging.* 2011;15(5):410-424.
3. Merle L, Laroche M, Charmes J. Pharmacologie et pharmacovigilance du sujet âgé In *Vieillessement : les données biologiques* Sous la coordination de F Denis et P Veysier. Elsevier; 2005. p. 37-54.
4. Mallet L, Spinewine A, Huang A. The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet.* 2007;370(9582):185-191.
5. Garfinkel D, Mangin D. Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older adults: addressing polypharmacy. *Arch Intern Med.* 2010;170(18):1648-1654.
6. Roth MT, Ivey JL. Self-reported medication use in community-residing older adults: A pilot study. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2005;3(3):196-204.
7. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med.* 2003;163(22):2716-2724.
8. Payne RA, Avery AJ. Polypharmacy: one of the greatest prescribing challenges in general practice. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract.* 2011;61(583):83-84.
9. Gurwitz JH, Field TS, Judge J, Rochon P, Harrold LR, Cadoret C, et al. The incidence of adverse drug events in two large academic long-term care facilities. *Am J Med.* 2005;118(3):251-258.
10. Nguyen JK, Fouts MM, Kotabe SE, Lo E. Polypharmacy as a risk factor for adverse drug reactions in geriatric nursing home residents. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2006;4(1):36-41.
11. Tjia J, Gurwitz JH, Briesacher BA. Challenge of changing nursing home prescribing culture. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2012;10(1):37-46.
12. Bronskill SE, Gill SS, Paterson JM, Bell CM, Anderson GM, Rochon PA. Exploring variation in rates of polypharmacy across long term care homes. *J Am Med Dir Assoc.* 2012;13(3):309.e15-21.
13. Hartikainen S, Lönnroos E, Louhivuori K. Medication as a risk factor for falls: critical systematic review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007;62(10):1172-1181.

14. Cherubini A, Eusebi P, Dell'Aquila G, Landi F, Gasperini B, Bacuccoli R, et al. Predictors of hospitalization in Italian nursing home residents: the U.L.I.S.S.E. project. *J Am Med Dir Assoc.* 2012;13(1):84.e5-10.
15. Hanlon JT, Schmader KE, Ruby CM, Weinberger M. Suboptimal prescribing in older inpatients and outpatients. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49(2):200-209.
16. Simonson W, Feinberg JL. Medication-related problems in the elderly : defining the issues and identifying solutions. *Drugs Aging.* 2005;22(7):559-569.
17. Legrain S. [Prescription to elderly patients: reducing underuse and adverse drug reactions and improving adherence]. *Bull Académie Natl Médecine.* 2007;191(2):259-269; discussion 269-270.
18. Lecadet J, Vidal P, Baris B, Vallier N, Fender P, Allemand H. Médicaments psychotropes : consommation et pratiques de prescription en France métropolitaine. II. Données et comparaisons régionales, 2000. 2003;34(4):233-248.
19. Kudoh A, Takase H, Takahira Y, Takazawa T. Postoperative confusion increases in elderly long-term benzodiazepine users. *Anesth Analg.* 2004;99(6):1674-1678, table of contents.
20. Bekker AY, Weeks EJ. Cognitive function after anaesthesia in the elderly. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2003;17(2):259-272.
21. Briesacher BA, Limcangco MR, Simoni-Wastila L, Doshi JA, Levens SR, Shea DG, et al. The quality of antipsychotic drug prescribing in nursing homes. *Arch Intern Med.* 2005;165(11):1280-1285.
22. Osborne CA, Hooper R, Li KC, Swift CG, Jackson SHD. An indicator of appropriate neuroleptic prescribing in nursing homes. *Age Ageing.* 2002;31(6):435-439.
23. Misiaszek B, Heckman GA, Merali F, Turpie ID, Patterson CJ, Flett N, et al. Digoxin prescribing for heart failure in elderly residents of long-term care facilities. *Can J Cardiol.* 2005;21(3):281-286.
24. Litaker JR, Chou JY. Patterns of pharmacologic treatment of congestive heart failure in elderly nursing home residents and related issues: a review of the literature. *Clin Ther.* 2003;25(7):1918-1935.
25. Sutton-Tyrrell K, Wildman R, Newman A, Kuller LH. Extent of cardiovascular risk reduction associated with treatment of isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med.* 2003;163(22):2728-2731.
26. Gage BF, Boechler M, Doggette AL, Fortune G, Flaker GC, Rich MW, et al. Adverse outcomes and predictors of underuse of antithrombotic therapy in medicare beneficiaries with chronic atrial fibrillation. *Stroke J Cereb Circ.* 2000;31(4):822-827.
27. Loke YK, Derry S. Reporting of adverse drug reactions in randomised controlled trials - a systematic survey. *BMC Clin Pharmacol.* 2001;1:3.

28. Fialová D, Onder G. Medication errors in elderly people: contributing factors and future perspectives. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;67(6):641-645.
29. Shelton PS, Fritsch MA, Scott MA. Assessing medication appropriateness in the elderly: a review of available measures. *Drugs Aging*. 2000;16(6):437-450.
30. Spinewine A, Schmader KE, Barber N, Hughes C, Lapane KL, Swine C, et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet*. 2007;370(9582):173-184.
31. Campbell SM, Cantrill JA. Consensus methods in prescribing research. *J Clin Pharm Ther*. 2001;26(1):5-14.
32. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med*. 1991;151(9):1825-1832.
33. Zhan C, Sangl J, Bierman AS, Miller MR, Friedman B, Wickizer SW, et al. Potentially inappropriate medication use in the community-dwelling elderly: findings from the 1996 Medical Expenditure Panel Survey. *J Am Med Assoc*. 2001;286(22):2823-2829.
34. McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, Gayton DC. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *Can Med Assoc J*. 1997;156(3):385-391.
35. Naugler CT, Brymer C, Stolee P, Arcese ZA. Development and validation of an improving prescribing in the elderly tool. *Can J Clin Pharmacol*. 2000;7(2):103-107.
36. Fialová D, Topinková E, Gambassi G, Finne-Soveri H, Jónsson PV, Carpenter I, et al. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *J Am Med Assoc*. 2005;293(11):1348-1358.
37. Laroche M-L, Charmes J-P, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63(8):725-731.
38. Laroche M-L, Bouthier F, Merle L, Charmes J-P. [Potentially inappropriate medications in the elderly: a list adapted to French medical practice]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne*. 2009;30(7):592-601.
39. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2008;46(2):72-83.
40. O'Mahony D, Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Hamilton H, Barry P, et al. STOPP & START criteria: A new approach to detecting potentially inappropriate prescribing in old age. *Eur Geriatr Med*. 2010;1(1):45-51.
41. Boyd CM, Darer J, Boult C, Fried LP, Boult L, Wu AW. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *J Am Med Assoc*. 2005;294(6):716-724.

42. Tinetti ME, Bogardus ST, Agostini JV. Potential pitfalls of disease-specific guidelines for patients with multiple conditions. *N Engl J Med.* 2004;351(27):2870-2874.
43. Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, Weinberger M, Uttech KM, Lewis IK, et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol.* 1992;45(10):1045-1051.
44. Samsa GP, Hanlon JT, Schmader KE, Weinberger M, Clipp EC, Uttech KM, et al. A summated score for the medication appropriateness index: development and assessment of clinimetric properties including content validity. *J Clin Epidemiol.* 1994;47(8):891-896.
45. 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.* 2005;53(9):1518-1523.
46. Hanlon JT, Artz MB, Pieper CF, Lindblad CI, Sloane RJ, Ruby CM, et al. Inappropriate medication use among frail elderly inpatients. *Ann Pharmacother.* 2004;38(1):9-14.
47. Haute Autorité de Santé. Plan Alzheimer et maladies apparentées 2008-2012 [Internet]. Disponible sur: <http://www.plan-alzheimer.gouv.fr/IMG/pdf/plan-alzheimer-2008-2012.pdf>
48. Haute Autorité de Santé. Programme AMI-ALZHEIMER: Alerte et Maitrise de la Iatrogénie des Neuroleptiques dans la Maladie d'Alzheimer [Internet]. [cité le 30 septembre 2013]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-10/v18\\_brochure-ami\\_alzheimer.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-10/v18_brochure-ami_alzheimer.pdf)
49. Haute Autorité de Santé. IPC AMI n°2 : coprescription de psychotropes chez le sujet âgé [Internet]. [cité le 30 septembre 2013]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-05/2\\_ipc\\_cop\\_psy\\_sa\\_octobre\\_2011.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-05/2_ipc_cop_psy_sa_octobre_2011.pdf)
50. Haute Autorité de Santé. IPC AMI n°3 : Benzodiazépine à demi-vie longue chez le sujet âgé [Internet]. [cité le 30 septembre 2013]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-05/3\\_ipc\\_bzd\\_demi\\_vie\\_long\\_sa\\_octobre\\_2011.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-05/3_ipc_bzd_demi_vie_long_sa_octobre_2011.pdf)
51. Haute Autorité de Santé. IPC AMI n°6 : coprescription de diurétiques chez le sujet âgé [Internet]. [cité le 30 septembre 2013]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/6\\_ipc\\_cop\\_diuretiques\\_octobre\\_2012\\_vf.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/6_ipc_cop_diuretiques_octobre_2012_vf.pdf)
52. Haute Autorité de Santé. IPC AMI n°7 : coprescription d'antihypertenseurs chez le sujet âgé [Internet]. [cité le 30 septembre 2013]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/7\\_ipc\\_cop\\_antihypertenseurs\\_octobre\\_2012\\_vf.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/7_ipc_cop_antihypertenseurs_octobre_2012_vf.pdf)
53. Agence Nationale de l'évaluation et de la qualité des établissements et services sociaux et médico-sociaux. Qualité de vie en Ehpad [Internet]. [cité le 20 juin 2013]. Disponible sur: [http://www.anesm.sante.gouv.fr/spip.php?article631&var\\_mode=calcul](http://www.anesm.sante.gouv.fr/spip.php?article631&var_mode=calcul)

54. Aparasu RR, Mort JR. Inappropriate prescribing for the elderly: beers criteria-based review. *Ann Pharmacother.* 2000;34(3):338-346.
55. Dhall J, Larrat EP, Lapane KL. Use of potentially inappropriate drugs in nursing homes. *Pharmacotherapy.* 2002;22(1):88-96.
56. Lau DT, Kasper JD, Potter DEB, Lyles A. Potentially inappropriate medication prescriptions among elderly nursing home residents: their scope and associated resident and facility characteristics. *Health Serv Res.* 2004;39(5):1257-1276.
57. Briesacher B, Limcangco R, Simoni-Wastila L, Doshi J, Gurwitz J. Evaluation of nationally mandated drug use reviews to improve patient safety in nursing homes: a natural experiment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(6):991-996.
58. Zuckerman IH, Hernandez JJ, Gruber-Baldini AL, Hebel JR, Stuart B, Zimmerman S, et al. Potentially inappropriate prescribing before and after nursing home admission among patients with and without dementia. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2005;3(4):246-254.
59. Hosia-Randell HMV, Muurinen SM, Pitkälä KH. Exposure to potentially inappropriate drugs and drug-drug interactions in elderly nursing home residents in Helsinki, Finland: a cross-sectional study. *Drugs Aging.* 2008;25(8):683-692.
60. Lau DT, Kasper JD, Potter DEB, Lyles A, Bennett RG. Hospitalization and death associated with potentially inappropriate medication prescriptions among elderly nursing home residents. *Arch Intern Med.* 2005;165(1):68-74.
61. Phansalkar S, Hoffman JM, Nebeker JR, Hurdle JF. Pharmacists versus nonpharmacists in adverse drug event detection: a meta-analysis and systematic review. *Am J Health-Syst Pharm.* 2007;64(8):842-849.
62. Keely JL, American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. Pharmacist scope of practice. *Ann Intern Med.* 2002;136(1):79-85.
63. Suzann M. Patterson, Carmel M.Hugues, Grainne Crealey. An Evaluation of an Adapted U.S. Model of Pharmaceutical Care to Improve Psychoactive Prescribing for Nursing Home Residents in Northern Ireland (Fleetwood Northern Ireland Study). *JAGS.* 2010;58(1):44-53.
64. Spinewine A, Swine C, Dhillon S, Lambert P, Nachega JB, Wilmotte L, et al. Effect of a collaborative approach on the quality of prescribing for geriatric inpatients: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(5):658-665.
65. Brulhart MI, Wermeille JP. Multidisciplinary medication review: evaluation of a pharmaceutical care model for nursing homes. *Int J Clin Pharm.* 2011;33(3):549-557.
66. Furniss L, Burns A, Craig SK, Scobie S, Cooke J, Faragher B. Effects of a pharmacist's medication review in nursing homes. Randomised controlled trial. *Br J Psychiatry.* 2000;176:563-567.

67. Verrue CLR, Petrovic M, Mehuys E, Remon JP, Vander Stichele R. Pharmacists' interventions for optimization of medication use in nursing homes : a systematic review. *Drugs Aging*. 2009;26(1):37-49.
68. King MA, Roberts MS. Multidisciplinary case conference reviews: improving outcomes for nursing home residents, carers and health professionals. *Pharm World Sci*. 2001;23(2):41-45.
69. De Souto Barreto P, Lapeyre-Mestre M, Mathieu C, Piau C, Bouget C, Cayla F, et al. A multicentric individually-tailored controlled trial of education and professional support to nursing home staff: research protocol and baseline data of the IQUARE study. *J Nutr Health Aging*. 2013;17(2):173-178.
70. Ministère des affaires sociales et de la santé. Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité le 13 décembre 2013]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
71. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité le 13 décembre 2013]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/>
72. Haute Autorité de Santé (HAS). Recommandations de bonnes pratique clinique chez les personnes âgées [Internet]. [cité le 13 décembre 2013]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_39085/fr/recherche?portlet=c\\_39085&text=personnes+%C3%A2g%C3%A9es&opSearch=&lang=fr&FACET\\_TYPE=guidelines](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_39085/fr/recherche?portlet=c_39085&text=personnes+%C3%A2g%C3%A9es&opSearch=&lang=fr&FACET_TYPE=guidelines)
73. Société Française de Pharmacie Clinique. Description des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse [Internet]. [cité le 30 septembre 2013]. Disponible sur: <http://www.omedit-aquitaine.fr/sections/public/outils/fiche-d-intervention/tableau-1-description>
74. Haute Autorité de Santé - Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : prise en charge des troubles du comportement perturbateurs [Internet]. [cité le 27 août 2014]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_819667/fr/maladie-d-alzheimer-et-maladies-apparentees-prise-en-charge-des-troubles-du-comportement-perturbateurs](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_819667/fr/maladie-d-alzheimer-et-maladies-apparentees-prise-en-charge-des-troubles-du-comportement-perturbateurs)
75. Haute Autorité de Santé - Confusion aiguë chez la personne âgée : prise en charge initiale de l'agitation [Internet]. [cité le 27 août 2014]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_819557/fr/confusion-aigue-chez-la-personne-agee-prise-en-charge-initiale-de-l-agitation](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_819557/fr/confusion-aigue-chez-la-personne-agee-prise-en-charge-initiale-de-l-agitation)
76. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-383.
77. Buntinx F, Niclaes L, Suetens C, Jans B, Mertens R, Van den Akker M. Evaluation of Charlson's comorbidity index in elderly living in nursing homes. *J Clin Epidemiol*. 2002;55(11):1144-1147.

78. Larrayadieu A, Abellan van Kan G, Piau A, Soto Martin M, Nourhashemi F, Rolland Y, et al. Associated factors with antipsychotic use in assisted living facilities: a cross-sectional study of 4367 residents. *Age Ageing*. 2011;40(3):368-375.
79. W.H.O. International Classification of impairment, disabilities and handicaps : a manual of classification relating to the consequences of disease 1980 Geneva : World Health Organization.
80. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of illness in the aged. The index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *J Am Med Assoc*. 1963;185:914-919.
81. Vetel JM, Leroux R, Ducoudray JM. [AGGIR. Practical use. Geriatric Autonomy Group Resources Needs]. *Soins Gériatrie*. 1998;(13):23-27.
82. Rolland Y, Abellan van Kan G, Hermabessiere S, Gerard S, Guyonnet Gillette S, Vellas B. Descriptive study of nursing home residents from the REHPA network. *J Nutr Health Aging*. 2009;13(8):679-683.
83. Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques. Appartenance géographique des communes au 1er janvier 2011 [Internet]. [cité le 20 juin 2013]. Disponible sur: [http://www.insee.fr/fr/methodes/default.asp?page=zonages/unites\\_urbaines.htm](http://www.insee.fr/fr/methodes/default.asp?page=zonages/unites_urbaines.htm)
84. Agence Régionale de Santé Midi-Pyrénées. Fonction des bassins de santé [Internet]. [cité le 20 juin 2013]. Disponible sur: <http://www.ars.midipyrenees.sante.fr/Fonction-des-bassins-de-sante.111283.0.html>
85. Hox J. Applied multilevel analysis. Amsterdam; 1995.
86. Hosmer D, Lemeshow S. Model building strategies and methods for logistic regression. In: applied logistic regression. 2 nd ed. New York: Wiley; 2000;92-142.
87. Hosmer DW, Hosmer T, Le Cessie S, Lemeshow S. A comparison of goodness-of-fit tests for the logistic regression model. *Stat Med*. 1997;16(9):965-980.
88. Levenson SA, Feinberg M. Identifying and correcting the causes of medication-related problems in nursing home residents: A CQI-based analysis. Part I: The problems. 1994;2:25-43.
89. Hughes CM, Lapane KL, Mor V. Influence of facility characteristics on use of antipsychotic medications in nursing homes. *Med Care*. 2000;38(12):1164-1173.
90. Rochon PA, Stukel TA, Bronskill SE, Gomes T, Sykora K, Wodchis WP, et al. Variation in nursing home antipsychotic prescribing rates. *Arch Intern Med*. 2007;167(7):676-683.
91. De Souto Barreto P, Lapeyre-Mestre M, Mathieu C, Piau C, Bouget C, Cayla F, et al. Indicators of benzodiazepine use in nursing home residents in France: a cross-sectional study. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(1):29-33.

92. Chiang L, Hirsch SH, Reuben DB. Predictors of medication prescription in nursing homes. *J Am Med Dir Assoc.* 2000;1(3):97-102.
93. Hanlon JT, Schmader KE, Boult C, Artz MB, Gross CR, Fillenbaum GG, et al. Use of inappropriate prescription drugs by older people. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(1):26-34.
94. Lang PO, Vogt-Ferrier N, Hasso Y, Le Saint L, Dramé M, Zekry D, et al. Interdisciplinary geriatric and psychiatric care reduces potentially inappropriate prescribing in the hospital: interventional study in 150 acutely ill elderly patients with mental and somatic comorbid conditions. *J Am Med Dir Assoc.* 2012;13(4):406.e1-7.
95. Lester P, Kohen I, Stefanacci RG, Feuerman M. Antipsychotic drug use since the FDA black box warning: survey of nursing home policies. *J Am Med Dir Assoc.* 2011;12(8):573-577.
96. Gallini A, Andrieu S, Donohue JM, Oumouhou N, Lapeyre-Mestre M, Gardette V. Trends in use of antipsychotics in elderly patients with dementia: Impact of national safety warnings. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014;24(1):95-104.
97. De Souto Barreto P, Lapeyre-Mestre M, Vellas B, Rolland Y. Potential underuse of analgesics for recognized pain in nursing home residents with dementia: a cross-sectional study. *Pain.* 2013;154(11):2427-2431.
98. Montastruc F, Gardette V, Cantet C, Piau A, Lapeyre-Mestre M, Vellas B, et al. Potentially inappropriate medication use among patients with Alzheimer disease in the REAL.FR cohort: be aware of atropinic and benzodiazepine drugs! *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(8):1589-1597.
99. Cumming RG, Le Couteur DG. Benzodiazepines and risk of hip fractures in older people: a review of the evidence. *CNS Drugs.* 2003;17(11):825-837.
100. Allain H, Bentué-Ferrer D, Polard E, Akwa Y, Patat A. Postural instability and consequent falls and hip fractures associated with use of hypnotics in the elderly: a comparative review. *Drugs Aging.* 2005;22(9):749-765.
101. Bouvenot G. Consumption and prescription of « cerebral vasodilators » in community AFSSAPS [Internet]. [cité le 14 février 2014]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/5f7c8b4942b1fc927ad7d2b11f13ddf7.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5f7c8b4942b1fc927ad7d2b11f13ddf7.pdf)
102. De Souto Barreto P, Lapeyre-Mestre M, Mathieu C, Piau C, Bouget C, Cayla F, et al. Prevalence and associations of the use of proton-pump inhibitors in nursing homes: a cross-sectional study. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14(4):265-269.
103. Sheen E, Triadafilopoulos G. Adverse effects of long-term proton pump inhibitor therapy. *Dig Dis Sci.* 2011;56(4):931-950.
104. Herzig SJ, Howell MD, Ngo LH, Marcantonio ER. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia. *J Am Med Assoc.* 2009;301(20):2120-2128.

105. Van der Maarel-Wierink CD, Vanobbergen JNO, Bronkhorst EM, Schols JMGA, de Baat C. Risk factors for aspiration pneumonia in frail older people: a systematic literature review. *J Am Med Dir Assoc*. 2011;12(5):344-354.
106. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Proton pump inhibitor use and the antifracture efficacy of alendronate. *Arch Intern Med*. 2011;171(11):998-1004.
107. Scott SA, Owusu Obeng A, Hulot J-S. Antiplatelet drug interactions with proton pump inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2014;10(2):175-189.
108. Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques. Enquête auprès des établissements d'hébergement pour personnes âgées en 2011 (EHPA 2011, DREES) - Premières données - juillet 2013 [Internet]. [cité le 20 septembre 2013]. Disponible sur: [http://www.drees.sante.gouv.fr/IMG/pdf/ehpa2011\\_premiers\\_resultats\\_juillet2013.pdf](http://www.drees.sante.gouv.fr/IMG/pdf/ehpa2011_premiers_resultats_juillet2013.pdf)
109. Greenland S, Finkle WD. A critical look at methods for handling missing covariates in epidemiologic regression analyses. *Am J Epidemiol*. 1995;142(12):1255-1264.
110. Naudin F, Sermet C. La prescription du médicament à service médical rendu insuffisant en 2001. Paris: Institut de recherche et documentation en économie de la santé; 2004 ; rapport 1527. [Internet]. [cité le 20 septembre 2013]. Disponible sur: <http://www.irdes.fr/Publications/Rapports2004/rap1527.pdf>
111. Bergmann JF. Médicaments utiles et inutiles : notion de service médical rendu [Internet]. 2003. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/693736>

# ANNEXES

## Annexe 1. Questionnaire relatif à la structure interne de l'établissement.

A compléter par le directeur, IDE référente et médecin coordonnateur



### Etude qualité de la prise en charge en EHPAD – CODIFICATION DES VARIABLES (135 variables)

Nota bene : Tous les champs sont à "saisie obligatoire". Pour les champs ouverts, la modalité NR sera mise en place pour désigner "Non renseigné".

code\_ehpad ⇔ identifiant unique de la fiche établissement

#### FICHE ETABLISSEMENT

Toutes les cases doivent être renseignées.

**FINESSJU** Finess juridique: |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|      **FINESSGE** Finess géographique : |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|  
**NOMETABL** Nom de l'établissement :                      **TELEPHON** Téléphone : |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|  
**COMMUNET** Commune :    **CODEPOST** Code postal : |\_|\_|\_|\_|\_|  
**STATUTET** Statut : 1  public, 2  privé non lucratif, 3  privé lucratif  
**TARIFICA** Tarif: 1  tarif partiel 2  tarif global  
**HABAIDSO** Habilité Aide sociale : 1  oui 0  non

Nombre total de lits installés (hors hébergement temporaire) : **NBTOTLIN** |\_|\_|\_|\_| dont lits dédiés en unité protégée :

**NBTOTLIP** |\_|\_|\_|\_|  
**NBLITOCU** Nbre de lits occupés |\_|\_|\_|\_|  
**NBPLAPAS** Nombre de places de PASA |\_|\_|\_|\_|  
**GMPVALID** GMP validé : |\_|\_|\_|\_|      PMP validé : **PMPVALID** |\_|\_|\_|\_|  
**PMPANVAL** année de validation du PMP |\_|\_|\_|\_|      Nombre de GPP6 **NBREGPP6** |\_|\_|\_|\_|

#### Personnel intervenant dans la structure

Personnel présent au 31 décembre 2010

	Salarié 1 <input type="radio"/> oui 0 <input type="radio"/> non	ETP à préciser si salarié
Médecin coordonnateur	<b>PISMCOSA</b>	<b>PISMCTOP</b>
Ensemble des IDE (dont IDE coordonnateur)	<b>PICIDESA</b>	<b>PICIDETP</b>
IDE coordonnateur	<b>PIIDECSA</b>	<b>PIIDECTP</b>
AS diplômé- AMP diplômé	<b>PIASAMSA</b>	<b>PIASAMTP</b>
Agent de service hospitalier ou auxiliaire Faisant fonction d'AS ou AMP	<b>PIAFFASA</b>	<b>PIAFFATP</b>
Agent de service hospitalier ou auxiliaire (en dehors des précédents)	<b>PIAFENSA</b>	<b>PIAFENTP</b>
Psychologue	<b>PIPSYCSA</b>	<b>PIPSYCTP</b>
Kiné	<b>PIKINESA</b>	<b>PIKINETP</b>
Ergo	<b>PIERGOSA</b>	<b>PIERGOTP</b>
Diététicienne	<b>PIEDIESA</b>	<b>PIEDIETP</b>
Dentiste	<b>PIDENTSA</b>	<b>PIDENTTP</b>
Orthophoniste	<b>PIORTHSA</b>	<b>PIORTHTP</b>
Psychomotricien	<b>PIMOTRSA</b>	<b>PIMOTRTP</b>

Animateur  
Educateur sportif  
Pédicure

PIANIMSA  
PIEDUCSA  
PIPEDISA  
PIANIMTP  
PIEDUCTP  
PIPEDITP

**MEDCOFOS** Le médecin coordonnateur a-t-il une formation spécifique ? 1  oui 0  non

Si oui, précisez :

- MCFS** *Capacité de gériatrie*
- MCFSDEMC** *DU de médecin coordonnateur*
- MCFSAUFG** *Autre formation gériatrique*

**NBSIMOIS** Nombre de personnes recrutées sur les 6 derniers mois (CDD-CDI...) |\_|\_|\_|

**NBPERSPO** Nombre de personnes en poste |\_|\_|\_| **NBPERSVA** Nombre de postes vacants |\_|\_|

**NBARRTRA** Nombre de journées d'arrêt de travail sur 6 mois |\_|\_|\_|\_|

Animation et vie quotidienne :

**ANIMAQUI** En dehors de l'animateur, d'autres professionnels ont-ils leur participation à l'animation dans leur fiche de poste?

1  oui 0  non

**ANIMEXTE** y-a-t-il des intervenants extérieurs participant à l'animation? 1  oui 0  non

**ANIMEXPE** Si oui, périodicité ? 1  chaque semaine, 2  chaque mois, 3  plusieurs fois par an

**ANIMATEL** y-a-t-il un atelier d'activité physique organisé dans l'EHPAD ? 1  oui 0  non

**ANIMATPE** Si oui, périodicité ? 1  chaque semaine, 2  chaque mois, 3  plusieurs fois par an

Profil des résidents :

Combien de vos résidents, d'après vous, relèveraient

**NBRESUNP** - d'une unité protégée ? |\_|\_|

**NBRESPAS** - d'un PASA ? |\_|\_|

**CRIADMEH** Y-a-t-il des critères de non admission dans l' EHPAD ? 1  oui 0  non

si oui, précisez

- DEMDEAMB** *déments déambulants*
- PATHOPSY** *pathologies psychiatriques*
- NONADMOT** *autre*

**REFUPERI** Y-a-t-il des refus d'admission lors de certaines périodes du fait de la charge en soins existante dans l'EHPAD ?

1  oui 0  non

En cas de besoins :

Avez-vous accès ...

très facilement      facilement      difficilement      jamais

**BESAVIGE** à un avis gériatrique ? 1  2  3  4

**BESHOSGE** à une hospitalisation gériatrique ? 1  2  3  4

**BESAVIPS** à un avis psychiatrique ? 1  2  3  4

**BESHOSPS** à une hospitalisation psychiatrique ? 1  2  3  4

**INTIDETA** Y-a-t-il une intervention régulière d'un psychiatre ou d'un infirmier psychiatrique dans l'établissement ? 1

oui 0  non

**TENTASUI** Y-a-t-il eu de tentatives de suicide dans l'année ? 1  oui 0  non Si oui, combien **TSCOMBIE**

|\_|\_|

Gestion des médicaments :

**MEDRAPUI** -rattachée à une PUI 1  oui 0  non

**MEDPHARV** - préparation des piluliers sous la responsabilité d'un pharmacien de ville 1  oui 0  non

**MEDIDESA** - préparation des piluliers par une IDE salariée 1  oui 0  non

**MEDLISGE** Disposez-vous d'une liste de médicaments à l'intention des médecins généralistes ? 1  oui 0  non

Si oui,

a) est-elle connue ? **MEDLISCO** 1  oui 0  non 9  ne sais pas

b) Est-elle utilisée ? **MEDLISUT** 1  oui 0  non 9  ne sais pas

Le médecin traitant est-il sollicité pour une réévaluation de la prescription, lorsqu'il y a prescription depuis plus d'un mois:

- **MEDBENZO** d'une benzodiazépine  1 oui  0 non  9 ne sais pas

- **MEDNEURO** d'un neuroleptique chez un patient atteint d'une maladie d'Alzheimer ou apparentée  1 oui  0 non  9 ne sais pas

### Organisation des soins dentaires

**DENCHIDE** - convention avec un chirurgien-dentiste  1 oui  0 non

**DENETABD** - intervention dans l'établissement d'un dentiste  1 oui  0 non

**DENDOMID** - intervention UFSBD, Domident, ou autre entre 2009 et 2011  1 oui  0 non

### L'alimentation

**ALIMPESE** Disposez-vous de matériel de pesée adapté aux personnes à mobilité réduite ou grabataires ?  1 oui  0 non

Si oui, quel matériel?

- ALPLATEF** plateforme de pesée
- ALEVEMAL** lève-malade avec dispositif de pesée
- AMFAUTPE** fauteuil de pesée

La préparation des repas est :

**REPASEXT** Externalisée  1 oui  0 non

**REPASITE** Faite sur site  1 oui  0 non

Quel est l'horaire de début du repas ? (préciser pour chaque groupe de résidents si horaires différents)

Groupe 1 : petit déjeuner **ALIMPTI1** [ ] [ ] h [ ] [ ], à midi **ALIMIDI1** [ ] [ ] h [ ] [ ], **ALIMSOI1** le soir [ ] [ ] h [ ] [ ]

Groupe 2 : petit déjeuner **ALIMPTI2** [ ] [ ] h [ ] [ ], à midi **ALIMIDI2** [ ] [ ] h [ ] [ ], **ALIMSOI2** le soir [ ] [ ] h [ ] [ ]

Groupe 3 : petit déjeuner **ALIMPTI3** [ ] [ ] h [ ] [ ], à midi **ALIMIDI3** [ ] [ ] h [ ] [ ], **ALIMSOI3** le soir [ ] [ ] h [ ] [ ]

6 10

10 14

17 21

Quelle est la durée des repas (en mn) ?

à midi **REMIDIDU** [ ] [ ],

le soir **RESOIRDU** [ ] [ ]

Est-il prévu une collation ?

**COLLAMAT** le matin  1 oui  0 non,

**COLLAPMI** l'après-midi  1 oui  0 non,

**COLLASOI** en soirée  1 oui  0 non

### Organisation des prises en charge et suivi

**ORGPRENC** Existe-t-il un projet spécifique de prise en charge des résidents déments ?  1 oui  0 non

Si oui, préciser

- ORGPRIUP** dans l'UP,
- ORGEPASA** dans le PASA,
- ORGHORUP** hors UP et PASA

**DEMCONTE** Existe-t-il une démarche concertée et formalisée pour la réévaluation des contentions?  1 oui  0 non

**FICHUTES** Avez-vous mis en place des fiches de chutes ?  1 oui  0 non

Si oui,

a) existe-t-il une analyse systématique des fiches de chutes ? **ANALCHUT**  1 oui  0 non

b) une exploitation annuelle ? **CHUTBILA**  1 oui  0 non

**PROJPERS** Y-a-t-il mise en œuvre du projet personnalisé ?  1 oui  0 non

Qui y participe ?

**PPMEDCOO** Médecin coordonnateur

- PPIDEREF** IDE référente
- PPIDEIDE** IDE
- PPASASAS** AS
- PPPSYCHO** psychologue
- PPMEDGEN** Médecin généraliste
- PPFAMILL** Famille
- PPTUTEUR** tuteur
- PPAUTRES** autre

**DOSOINFO** Disposez-vous d'un dossier de soins informatisé ?  1 oui  0 non

Si oui, quel logiciel est utilisé ? **DILOGICI**  1 Osiris,  2 Medic'or,  3 Ttitan,  4 Net soins,  5 PSI,  6 Easy soins,  7 autre

Le DLU est-il en place ? **DLUENPLA**  1 oui  0 non utilisé ? **DLUOPERA**  1 oui  0 non  9 ne sais pas

#### Relations avec les médecins généralistes

**NBMEDGEN** Nombre de médecins généralistes intervenant dans la structure |\_|\_|

**NBMGSIGN** Nombre de médecins généralistes ayant signé le contrat type (prévu par arrêté du 30 décembre 2010) |\_|\_|

**VIRENIDE** Lors des visites effectuées par les médecins généralistes (hors urgences), l'organisation en place leur permet-elle de rencontrer systématiquement une IDE ?  1 oui  0 non

**CAHIERTR** Les médecins généralistes retranscrivent-ils leurs observations dans le dossier du résident ou dans un cahier de transmission ?  1 toujours,  2 souvent,  3 parfois,  4 rarement

**AVISACTI** Quelles sont, à votre avis, les actions d'accompagnement (à conduire par le Gérontopôle, par les gériatres d'établissements de santé, par les délégations territoriales) qui seraient de nature à améliorer la qualité des soins dans votre établissement ? (préciser le type d'actions pour chacun de ces acteurs potentiels)

## Annexe 2. Questionnaire relatif à l'état de santé des résidents.

A compléter par le médecin coordonnateur et IDE référente



### Etude qualité de la prise en charge en EHPAD –

### CODIFICATION DES VARIABLES

Nota bene : Tous les champs sont à "saisie obligatoire" sauf la partie "antécédents". Pour les champs ouverts, la modalité NR sera mise en place pour désigner "Non renseigné".

#### FICHE RESIDENT

Toutes les cases doivent être renseignées.

**DATEVALU** Date de l'évaluation (JJ/MM/AA) : / /  **FINESS** (Rappel de la fiche établissement)

**code\_resident** Code résident :  **code\_ehpad**

#### Identification du résident :

Année de naissance **ANNEENAI** :

Sexe **SEXE** :  homme  femme

Depuis quand le résident vit-il dans cette institution (date d'entrée MM/AAAA) : **DATEINST**  /

#### Lieu de séjour avant l'entrée **SEJAVENT**

- Est-il venu directement du domicile?  
 Vient-il d'un court séjour ou d'un service de soins de suite?  
 Vient-il d'une autre EHPA(D)?  
 Ne sais pas

#### Cognition- comportement- chute-ostéoporose-douleur - fin de vie- nutrition

	Oui	Non	Ne sais pas
<b>COGEVALE</b> A-t-il eu une évaluation cognitive dans l'EHPAD?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>COGDEMEN</b> Pensez-vous qu'il soit dément?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>COGDEDIA</b> A-t-il une démence diagnostiquée ? Si oui, a) par qui ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="checkbox"/> <b>COGDDMED</b> médecin traitant,			
<input type="checkbox"/> <b>COGDDPSY</b> psychiatre,			
<input type="checkbox"/> <b>COGDDGER</b> gériatre,			
<input type="checkbox"/> <b>COGDDNEU</b> neurologue,			
<input type="checkbox"/> <b>COGDDCME</b> consultation mémoire,			
<input type="checkbox"/> <b>COGDDAUT</b> autre			
<input type="checkbox"/> <b>COGDDNSP</b> ne sais pas			
b) Ce diagnostic a-t-il été posé avant l'entrée en EHPAD ? <b>COGDDAVE</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>COMDEAMB</b> A-t-il des troubles du comportement à type de déambulation?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>COMVEUFU</b> A-t-il des velléités de fugues ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>COMCRIER</b> Crie-il ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>COMCONTE</b> Est-il parfois contenu?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Si oui, a) préciser :			
<input type="checkbox"/> <b>COMCTBAR</b> barrières au lit,			
<input type="checkbox"/> <b>COMCTCON</b> contention,			
<input type="checkbox"/> <b>COMCTFAU</b> fauteuil			
b) <b>COMCTPME</b> existe-t-il une prescription médicale pour cette contention?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>COMAGRES</b> Est-il parfois agressif ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Si oui, a) contre qui?			
<input type="checkbox"/> <b>COMAGSOI</b> soignants,			
<input type="checkbox"/> <b>COMAGARE</b> autres résidents,			

**COMAGLUI** contre lui-même,  
 **COMAGAUT** autre  
 b) sous quelle forme ?  
 **COMAGVER** agressivité verbale,  
 **COMAGPHY** agressivité physique

**COMESURE** Y-a-t-il dans le dossier une mesure des troubles du comportement avec une échelle au cours de l'année précédente ? 1  0  9

Si oui, quelle échelle est utilisée ? **COMMSECH** 1  NPI, 2  Cohen, 3  Mansfield, 4  autre

**COMACUNS** Est-il actuellement dans une unité spécifique? 1  0  9

Si oui, précisez : **COMACUNL** 1  unité protégée, 2  PASA, 3  UHR

	Oui	Non	Ne sais pas
Si non,			
<b>COMREUNS</b> relève-t-il d'une unité de ce type ?	1 <input type="radio"/>	0 <input type="radio"/>	9 <input type="radio"/>
Si oui, précisez : <b>COMREUNL</b> 1 <input type="radio"/> unité protégée, 2 <input type="radio"/> PASA, 3 <input type="radio"/> UHR			
<b>COMTROHU</b> Y-a-t-il dans le dossier une mesure des troubles de l'humeur avec une échelle au cours de l'année précédente ?	1 <input type="radio"/>	0 <input type="radio"/>	9 <input type="radio"/>
Si oui, quelle échelle est utilisée? <b>COMTHECH</b> 1 <input type="radio"/> GDS, 2 <input type="radio"/> MADRS(Montgomery and Asberg depression Rating Scale), 3 <input type="radio"/> Cornell, 4 <input type="radio"/> Autre			
<b>COMALAPS</b> A-t-il une maladie psychiatrique avérée (hors dépression)? <i>(Suivi psychiatrique au long cours et ou hospitalisation en psychiatrie, actuellement ou dans les antécédents)</i>	1 <input type="radio"/>	0 <input type="radio"/>	9 <input type="radio"/>
<b>COMDEPRE</b> A-t-il actuellement une dépression diagnostiquée ?	1 <input type="radio"/>	0 <input type="radio"/>	9 <input type="radio"/>
<b>CHUFRACT</b> A-t-il des antécédents de fracture (vertèbre, humérus, poignet, hanche) ?	1 <input type="radio"/>	0 <input type="radio"/>	9 <input type="radio"/>
<b>CHUNEFQA</b> A-t-il chuté au moins une fois au cours de l'année précédente?	1 <input type="radio"/>	0 <input type="radio"/>	9 <input type="radio"/>
<b>CHUNEFOS</b> A-t-il chuté au moins une fois au cours de la semaine précédente ?	1 <input type="radio"/>	0 <input type="radio"/>	9 <input type="radio"/>
<b>DOUECHEL</b> Y-a-t-il dans le dossier un résultat de mesure de la douleur avec une échelle ?	1 <input type="radio"/>	0 <input type="radio"/>	9 <input type="radio"/>
Si oui, quelle échelle est utilisée ? <b>DOUECHEP</b> 1 <input type="radio"/> échelle verbale simple, 2 <input type="radio"/> échelle visuelle analogique, 3 <input type="radio"/> échelle numérique, 4 <input type="radio"/> Doloplus, 5 <input type="radio"/> ECPA, 6 <input type="radio"/> Algoplus, 7 <input type="radio"/> autre			
<b>DOUPLAIN</b> Se plaint-il de douleurs ?	1 <input type="radio"/>	0 <input type="radio"/>	9 <input type="radio"/>
<b>FIEILEST</b> Est-il en fin de vie ?	1 <input type="radio"/>	0 <input type="radio"/>	9 <input type="radio"/>
Si oui, y-a-t-il eu une décision tracée de prise en charge palliative (Limitation de soins- soins de confort...)?			
<b>FIEDECTR</b>	1 <input type="radio"/>	0 <input type="radio"/>	9 <input type="radio"/>
Dans ce cas (oui décision) :			
<b>FIEDCFAM</b> Cette décision a été prise de façon concertée avec le résident ou la famille	1 <input type="radio"/>	0 <input type="radio"/>	9 <input type="radio"/>
<b>FIEDCSOI</b> Cette décision a été prise de façon concertée avec l'équipe soignante	1 <input type="radio"/>	0 <input type="radio"/>	9 <input type="radio"/>
<b>FIEMDOUL</b> Pour les résidents se plaignant de douleur ou en fin de vie, y-a-t-il dans le dossier le résultat d'une mesure de la douleur sur le dernier mois?	1 <input type="radio"/>	0 <input type="radio"/>	8 <input type="radio"/> non concerné
	9 <input type="radio"/>		
Quel est son poids au cours des 3 derniers mois ?			
Mois-2 : <b>POIDSM_2</b>  _ _ _  Mois-1 : <b>POIDSM_1</b>  _ _ _  Mois actuel : <b>POIDSM_0</b>  _ _ _			
<b>TAILLE</b> Quelle est sa taille ?  _ _ _  cm			
<b>NUTREGAL</b> A-t-il un régime alimentaire particulier ?	1 <input type="radio"/>	0 <input type="radio"/>	9 <input type="radio"/>
Si oui, précisez :			
<input type="checkbox"/> <b>NUTSANSE</b> sans/peu salé,			
<input type="checkbox"/> <b>NUTCHOLE</b> hypocholesterolémiant,			
<input type="checkbox"/> <b>NUTCALOR</b> hypocalorique,			
<input type="checkbox"/> <b>NUTHCAL</b> hypercalorique/hyperprotidique,			
<input type="checkbox"/> <b>NUTDIABE</b> diabétique,			
<input type="checkbox"/> <b>NUTSUPPL</b> suppléments nutritionnels			
<b>ESCARRES</b> Présente-t-il actuellement une ou des escarres ?	1 <input type="radio"/>	0 <input type="radio"/>	9 <input type="radio"/>
Si oui, elles se sont développées <b>ESCARROU</b> 1 <input type="radio"/> dans l'EHPAD, 2 <input type="radio"/> ailleurs, 9 <input type="radio"/> ne sait pas			
<b>ESCMESUR</b> Y-a-t-il dans le dossier une mesure de risque d'escarres	1 <input type="radio"/>	0 <input type="radio"/>	9 <input type="radio"/>
Si oui, préciser l'échelle utilisée <b>ESCECHEL</b> 1 <input type="radio"/> Norton, 2 <input type="radio"/> Braden, 3 <input type="radio"/> Waterlow, 4 <input type="radio"/> Gonesse, 5 <input type="radio"/> Colinet lemoigne			

Prescription médicamenteuse (photocopie de la fiche de traitement à adresser à l'ORS)

- PMEREXAM** La prescription a-t-elle fait l'objet d'un réexamen concerté depuis l'entrée?  1  0  9  
 (médecin et médecin généraliste, médecin généraliste et médecin spécialiste, autres...)  
 Si oui, y-a-t-il eu réexamen à l'occasion d'une chute ou de tout autre événement intercurrent? **PMERECHU**  1  0  9
- PMEPSYCH** Si la prescription comprend un ou des psychotropes, la date d'initiation de chacun de ces médicaments est-elle notée dans le dossier? **Pas de psychotrope = 8**  1  0  9
- PMEGRIIP** Est-il vacciné contre la grippe?  1  0  9
- PMEPNEUM** Est-il vacciné contre le pneumocoque?  1  0  9
- PMECREAT** La clearance de la créatinine a-t-elle été mesurée lors des 12 derniers mois?  1  0  9  
 Si oui,  
 a) quelle est sa valeur? **PMECTVAL** |\_\_|\_\_|\_\_| ml/min - intervalle : [10 – 150]  
 b) préciser la méthode **PMECTMET**  1  Cockcroft,  2  MDRD,  9  ne sait pas
- PMETIONO** A-t-il eu un ionogramme lors des 3 derniers mois?  1  0  9
- PMEDOCRE** A-t-il eu un dosage de la créatininémie lors des 3 derniers mois?  1  0  9
- PMEINR3M** A-t-il eu un INR lors des 3 derniers mois?  1  0  9

Nombre d'hospitalisations (y compris de jour) au cours des **12 derniers mois ou depuis l'entrée en institution si**

<à un an : **NOMBHOSP** |\_\_|

Si l(es) hospitalisation(s) étai(en)t **en situation aiguë**, le résident a-t-il été adressé :

- 1<sup>ère</sup> hospitalisation : **HOSPITAL**  1  Aux urgences,  2  S<sup>ce</sup> de Gériatrie,  3  S<sup>ce</sup> de Psychiatrie,  4  Autre ✗  
**HOSPIT1A**  9  NSP
- 2<sup>ème</sup> hospitalisation : **HOSPITA2**  1  Aux urgences,  2  S<sup>ce</sup> de Gériatrie,  3  S<sup>ce</sup> de Psychiatrie,  4  Autre ✗  
**HOSPIT2A**  9  NSP
- 3<sup>ème</sup> hospitalisation : **HOSPITA3**  1  Aux urgences,  2  S<sup>ce</sup> de Gériatrie,  3  S<sup>ce</sup> de Psychiatrie,  4  Autre ✗  
**HOSPIT3A**  9  NSP
- 4<sup>ème</sup> hospitalisation : **HOSPITA4**  1  Aux urgences,  2  S<sup>ce</sup> de Gériatrie,  3  S<sup>ce</sup> de Psychiatrie,  4  Autre ✗  
**HOSPIT4A**  9  NSP

Antécédents ou pathologies en cours (indice de co-morbidité de Charlson adapté)

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> <b>ANTINFAR</b> Infarctus du myocarde                   | <input type="checkbox"/> <b>ANTULOGA</b> Ulcère oeso-gastroduodénal            |
| <input type="checkbox"/> <b>ANTVASCU</b> Maladie vasculaire périphérique         | <input type="checkbox"/> <b>ANTMAHEL</b> Maladie hépatique légère              |
| <input type="checkbox"/> <b>ANTINFCA</b> Insuffisance cardiaque congestive       | <input type="checkbox"/> <b>ANTMAHEM</b> Maladie hépatique modérée ou sévère   |
| <input type="checkbox"/> <b>ANTHTART</b> Hypertension artérielle                 | <input type="checkbox"/> <b>ANTTUMEUR</b> Tumeur                               |
| <input type="checkbox"/> <b>ANTDIABO</b> Diabète avec atteinte d'un organe cible | <input type="checkbox"/> <b>ANTUMETA</b> Tumeur métastasée                     |
| <input type="checkbox"/> <b>ANTDIABS</b> Diabète sans complication               | <input type="checkbox"/> <b>ANTLEUCE</b> Leucémie                              |
| <input type="checkbox"/> <b>ANTHEMIP</b> Hémiplégie                              | <input type="checkbox"/> <b>ANTLYMPH</b> Lymphome ou myélome multiple          |
| <input type="checkbox"/> <b>ANTAVCSH</b> AVC (sauf hémiplégie)                   | <input type="checkbox"/> <b>ANTCONN</b> Connectivité                           |
| <input type="checkbox"/> <b>ANTMAPUC</b> Maladie pulmonaire chronique            | <input type="checkbox"/> <b>ANTINREM</b> Insuffisance rénale modérée ou sévère |
| <input type="checkbox"/> <b>ANTESIDA</b> SIDA                                    | <input type="checkbox"/> <b>ANTEPILE</b> Epilepsie                             |

Dernier classement GIR pour ce résident : **LASTAGIR** |\_\_| Date (mois-année) : **GIRDATMA** |\_\_|\_\_| /

|\_\_|\_\_|\_\_|

- |  |  |
|--|--|
| <b>GIRCOHER</b> Cohérence <input type="radio"/> A <input type="radio"/> B <input type="radio"/> C    | <b>GIRELURI</b> Elimination urinaire et fécale <input type="radio"/> A <input type="radio"/> B <input type="radio"/> C |
| <b>GIRORIEN</b> Orientation <input type="radio"/> A <input type="radio"/> B <input type="radio"/> C  | <b>GIRTRANS</b> Transfert <input type="radio"/> A <input type="radio"/> B <input type="radio"/> C                      |
| <b>GIRTOILE</b> Toilette <input type="radio"/> A <input type="radio"/> B <input type="radio"/> C     | <b>GIRINTER</b> Déplacement à l'intérieur <input type="radio"/> A <input type="radio"/> B <input type="radio"/> C      |
| <b>GIRHABIL</b> Habillage <input type="radio"/> A <input type="radio"/> B <input type="radio"/> C    | <b>GIREXTER</b> Déplacement à l'extérieur <input type="radio"/> A <input type="radio"/> B <input type="radio"/> C      |
| <b>GIRALIME</b> Alimentation <input type="radio"/> A <input type="radio"/> B <input type="radio"/> C |  |

**PROJSOIN** Y-a-t-il eu un projet de soins personnalisé pour ce résident ?  
**PROJVIA** Y-a-t-il un projet de vie associé ?

Oui	Non	Ne sais pas
1 <input type="radio"/>	0 <input type="radio"/>	9 <input type="radio"/>
1 <input type="radio"/>	0 <input type="radio"/>	9 <input type="radio"/>

### Annexe 3. Formulaire Access© d'aide à l'analyse pharmaceutique des prescriptions.

ID	1	Age	85	Démence diagnostiquée	oui
Code resident	9018	Sexe	Homme	Agressivité	
Code ehpad	9	Poids		Déambulation	
Nb total lits	72	Taille		Maladie psychiatrique diagnostiquée	
Bassin de vie	LAVELANET	IMC		Dépression diagnostiquée	
Département	9	Clairance		ATCD fracture	oui
				Fin de vie	

**Antécédents ou pathologies en cours**

IDM		Diabète sans complication		Ulcère oeso-gastroduodénal		Leucémie	
Maladie vasculaire périphérique		Hémiplégie		Maladie hépatique légère		Lymphome ou myélome multiple	
Insuffisance cardiaque congestive		AVC (sauf hēmi)	oui	Maladie hépatique modérée ou sévère		Connectivite	
HTA		Maladie pulmonaire chronique		Tumeur		Insuffisance rénale modérée ou sévère	
Diabète avec atteinte d'un organe cible		SIDA		Tumeur métastasée		Epilepsie	

**Prescription médicamenteuse**

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
[A02BC05] INEXIUM 20MG CPR 14	<input type="checkbox"/>												
[B01AC04] PLAVIX 75 MG (CLOPIDOGREL) 1 BOITE DE 30,	<input type="checkbox"/>												
[N05BA04] SERESTA 10MG CPR 25	<input type="checkbox"/>												
[B03BB01] SPECIAFOLDINE 5MG CPR 20	<input type="checkbox"/>												
[N05CF02] ZOLPIDEM EG 10 MG 1 BOITE DE 14, COMPRIMES	<input type="checkbox"/>												
[J01XE01] FURADANTINE 50MG GELULE 21	<input type="checkbox"/>												
[N02BE01] PARACETAMOL EG 500MG CPR 16	<input type="checkbox"/>												
[G04CA02] TAMSULOSINE EG LP 0,4 MG 1 BOITE DE 30, GE	<input type="checkbox"/>												
[A06AD65] MOVICOL PDR ORALE SACHET 20/13,81 G	<input type="checkbox"/>												

**Remarques**

**Interventions pharmaceutiques proposées selon les critères de la SFPC**

**Non-conformité aux référentiels ou contre-indication**

A Présence de médicament(s) ayant un rapport bénéfice/risque défavorable

B Présence de médicament(s) ayant une efficacité discutable

C Il existe une contre-indication absolue à l'usage du médicament

**Indication non traitée**

D Un médicament synergique ou correcteur devrait y être associé

**Surdosage**

E Un même principe actif est prescrit plusieurs fois sur l'ordonnance

**Médicament non indiqué**

Prescription de 2 médicaments ou plus à principe actif différent mais appartenant à la même classe thérapeutique créant une redondance pharmacologique

F Prescription concomitante de 3 psychotropes ou plus

G Prescription concomitante de 2 neuroleptiques ou plus

H Prescription concomitante de 2 benzodiazépines ou plus

I Prescription concomitante de 2 antidépresseurs ou plus

J Prescription concomitante de 2 diurétiques ou plus

K Prescription concomitante de 4 antihypertenseurs ou plus

L Autre redondance

**Interaction**

M Un médicament du traitement interfère avec un autre médicament et peut induire une réponse pharmacologique exagérée ou insuffisante

**Indication non traitée - ajout de médicaments**

Un médicament synergique ou correcteur devrait y être associé

Nom du médicament

Absence de thérapeutique pour indication médicale valide

Nom de la pathologie non traitée

Nom du(des) médicament(s) à ajouter

**Médicament non indiqué**

Nom du médicament

Indication absente

#### Annexe 4. Commandes SAS© utilisées pour les modèles de régression logistique à effets fixes.

- **Analyse multivariable : modèle plein avant procédure de sélection des variables pas à pas descendante.**

```
proc logistic data=iquare.analyses descending;  
class hospcl (ref='0')/param=ref;  
class adlcl (ref='0')/param=ref;  
class charlsoncl (ref='0')/param=ref;  
model prescinad=age2011 sexe charlsoncl filger demdiag adlcl  
hospcl reevpresc unitprot medrapui accespsy;  
run;
```

- **Analyse multivariable : modèle final de régression logistique à effets fixes.**

```
proc logistic data=iquare.analyses descending;  
class charlsoncl (ref='0')/param=ref;  
model prescinad=age2011 sexe charlsoncl filger demdiag reevpresc  
accespsy/lackfit;  
run;
```

**Annexe 5. Commandes STATA© utilisées pour les modèles de régression logistique à effet aléatoire.**

- **Test de l'intercept aléatoire – modèle vide**

**gen** miss=e(sample)

**xmelogit** prescinad if miss==1 || code\_ehpad:, or variance

**estat** ic

**Annexe 6. Médicaments à rapport bénéfice risque défavorable appartenant à la liste de Laroche de 2007.**

Code ATC	Libellé ATC	n=974 résidents	%
<b>N</b>	<b>SYSTEME NERVEUX</b>	<b>169</b>	<b>17,4</b>
<b>N05</b>	<b>Psycholeptiques</b>	<b>169</b>	<b>17,4</b>
N05B	Anxiolytiques	158	16,2
N05BA	Dérivés de la benzodiazépine	104	10,7
N05BA08	bromazépam (LEXOMIL®)	59	6,1
N05BA11	prazépam (LYSANXIA®)	31	3,2
N05BA05	chlorazépate dipotassique (TRANXENE®)	11	1,1
N05BA09	clobazam (URBANYL®)	3	0,3
N05BA18	loflazépate d'éthyle (VICTAN®)	2	0,2
N05BA01	diazépam (VALIUM®)	1	0,1
N05BB	Dérivés du diphénylméthane	43	4,4
N05BB01	hydroxyzine (ATARAX®)	43	4,4
N05BC	Carbamates	16	1,6
N05BC51	méprobamate en association (MEPRONIZINE®)	16	1,6
N05C	Hypnotiques et sédatifs	14	1,4
N05CX	Hypnotiques et sédatifs en association, barbituriques exclus association acépromazine, acéprométazine chlorazépate dipotassique (NOCTRAN®)	11	1,1
N05CD	Dérivés de la benzodiazépine	3	0,3
N05CD02	nitrazépam (MOGADON®)	2	0,2
N05CD04	estazolam (NUCTALON®)	1	0,1
<b>C</b>	<b>SYSTEME CARDIOVASCULAIRE</b>	<b>15</b>	<b>1,5</b>
<b>C08</b>	<b>Inhibiteurs calciques</b>	<b>8</b>	<b>0,8</b>
C08C	Inhibiteurs calciques sélectifs à effet vasculaire prédominant	8	0,8
C08CA	Dérivés de la dihydropyridine	8	0,8
C08CA04	nicardipine (LOXEN® 20 MG)	8	0,8
<b>C02</b>	<b>Antihypertenseurs</b>	<b>6</b>	<b>0,6</b>
C02A	Adrénolytiques à action centrale	6	0,6
C02AC	Agonistes des récepteurs à l'imidazoline	6	0,6
C02AC06	rilménidine (HYPERIUM®)	5	0,5
C02AC05	moxonidine	1	0,1
<b>C01</b>	<b>Médicaments en cardiologie</b>	<b>1</b>	<b>0,1</b>
C01B	Antiarythmiques, classes I et III	1	0,1
C01BA	Antiarythmiques, classe Ia	1	0,1
C01BA03	disopyramide (RYTHMODAN®)	1	0,1

**Annexe 6. Médicaments à rapport bénéfice risque défavorable appartenant à la liste de Laroche de 2007. (suite)**

Code ATC	Libellé ATC	n=974 résidents	%
<b>A</b>	<b>SYSTEME DIGESTIF ET METABOLISME</b>	<b>10</b>	<b>1,0</b>
<b>A04</b>	<b>Antiémétiques et antinauséux</b>	<b>5</b>	<b>0,5</b>
A04A	Antiémétiques et antinauséux	5	0,5
A04AD	Autres antiémétiques	5	0,5
A04AD05	métopimazine (VOGALENE®, VOGALIB®)	5	0,5
<b>A06</b>	<b>Laxatifs</b>	<b>4</b>	<b>0,4</b>
A06A	Laxatifs	4	0,4
A06AB	Laxatifs stimulants	4	0,4
A06AB56	glycosides de séné en association (MODANE®)	4	0,4
<b>A03</b>	<b>Médicaments pour les désordres fonctionnels gastro-intestinaux</b>	<b>1</b>	<b>0,4</b>
A03C	Antispasmodiques en association avec des psycholéptiques	1	0,1
A03CA	Anticholinergiques de synthèse en association avec psycholéptiques	1	0,1
A03CA02	chlordiazépoxyde (LIBRAX®)	1	0,1
<b>G</b>	<b>SYSTEME GENITO URINAIRE ET HORMONES SEXUELLES</b>	<b>9</b>	<b>0,9</b>
<b>G04</b>	<b>Médicaments urologiques</b>	<b>9</b>	<b>0,9</b>
G04B	Autres médicaments urologiques, antispasmodiques inclus	9	0,9
G04BD	Antispasmodiques urinaires	9	0,9
G04BD04	oxybutynine (DITROPAN®, DRIPTANE®)	9	0,9
<b>M</b>	<b>SYSTEME MUSCULO-SQUELETTIQUE</b>	<b>7</b>	<b>0,7</b>
<b>M03</b>	<b>Myorelaxants</b>	<b>6</b>	<b>0,6</b>
M03B	Myorelaxants à action centrale	6	0,6
M03BX	Autres médicaments à action centrale	4	0,4
M03BX07	tétrazépam (MYOLASTAN®)	3	0,3
M03BX01	baclofène (LIORESAL®)	1	0,1
M03BA	Esters de l'acide carbamique	2	0,2
M03BA03	méthocarbamol (LUMIRELAX®)	2	0,2
<b>M01</b>	<b>Antiinflammatoires et antirhumatismaux</b>	<b>1</b>	<b>0,1</b>
M01A	Antiinflammatoires, antirhumatismaux, non stéroïdiens	1	0,1
M01AB	Dérivés de l'acide acétique et apparentés	1	0,1
M01AB01	indométacine (INDOCID®)	1	0,1
<b>J</b>	<b>ANTIINFECTIEUX GENERAUX A USAGE SYSTEMIQUE</b>	<b>6</b>	<b>0,6</b>
<b>J01</b>	<b>Antibactériens à usage systémique</b>	<b>6</b>	<b>0,6</b>
J01X	Autres antibactériens	6	0,6
J01XE	Dérivés du nitrofurane	6	0,6
J01XE01	nitrofurantoïne (FURADANTINE®, FURADOÏNE®)	6	0,6

**Annexe 6. Médicaments à rapport bénéfice risque défavorable appartenant à la liste de Laroche de 2007. (suite)**

<b>Code ATC</b>	<b>Libellé ATC</b>	<b>n=974 résidents</b>	<b>%</b>
<b>B</b>	<b>SANG ET ORGANES HEMATOPOIETIQUES</b>	<b>4</b>	<b>0,4</b>
<b>B01</b>	<b>Antithrombotiques</b>	<b>4</b>	<b>0,4</b>
B01A	Antithrombotiques	4	0,4
B01AC	Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, héparine exclue	4	0,4
B01AC30	association acide acétylsalicylique et dipyridamole (ASASANTINE®)	3	0,3
B01AC07	dipyridamole (PERSANTINE®)	1	0,1
<b>R</b>	<b>SYSTEME RESPIRATOIRE</b>	<b>2</b>	<b>0,2</b>
<b>R06</b>	<b>Antihistaminiques à usage systémique</b>	<b>2</b>	<b>0,2</b>
R06A	Antihistaminiques à usage systémique	2	0,2
R06AD	Dérivés de la phénothiazine	2	0,2
R06AD07	méquitazine (PRIMALAN®)	2	0,2

**Annexe 7. Médicaments à rapport bénéfice risque défavorable autres que ceux de la liste de Laroche de 2007.**

Causes	Code ATC	Libellé ATC	n=974 résidents	%
<b>Prescription hors AMM</b>			<b>306</b>	<b>31,4</b>
	<b>A</b>	<b>SYSTEME DIGESTIF ET METABOLISME</b>	<b>283</b>	<b>29,1</b>
	A02BC	inhibiteurs de la pompe à protons (tous)	283	29,1
	<b>N</b>	<b>SYSTEME NERVEUX</b>	<b>32</b>	<b>3,7</b>
	N03AE01	clonazépam (RIVOTRIL®)	32	3,7
<b>Personne âgée</b>			<b>257</b>	<b>26,4</b>
	<b>N</b>	<b>SYSTEME NERVEUX</b>	<b>145</b>	<b>14,9</b>
	N05BC01	méprobamate (EQUANIL®)	64	6,6
	N04AA	amines tertiaires (tous)	22	2,3
	N02BE71	paracétamol, opium, caféine (LAMALINE®)	15	1,5
	N04BD	inhibiteurs de la monoamine oxydase type B (tous)	3	0,3
	N02AC54	dextropropoxyphène en association (DI ANTALVIC®, PROPOFAN®)	3	0,3
	N02CA01	dihydroergotamine (IKARAN®, SEGLOR®)	3	0,3
	N06BX17	adrafinil (OLMIFON®)	2	0,2
	N04BB01	amantadine (MANTADIX®)	1	0,1
	N06AG	inhibiteurs de la monoamine oxydase type A (tous)	1	0,1
	<b>C</b>	<b>SYSTEME CARDIOVASCULAIRE</b>	<b>104</b>	<b>10,7</b>
	C01DA	dérivés nitrés (tous)	71	7,3
	C08DA01	vérapamil (ISOPTINE®)	16	1,6
	C01EB17	ivabradine (PROCORALAN®)	1	0,1
	<b>M</b>	<b>SYSTEME MUSCULO-SQUELETTIQUE</b>	<b>69</b>	<b>7,1</b>
	M04AA01	allopurinol (ZYLORIC®)	28	2,9
	M05BX03	ranélate de strontium (PROTELOS®)	20	2,1
	M04AC01	association colchicine et opium (COLCHIMAX®)	9	0,9
	M09AA	quinine et dérivés (tous)	6	0,6
	M01AC	oxicams (tous)	2	0,2
	M01AH	coxibs (tous)	1	0,1
	M01AE02	naproxène sodique (APRANAX®)	1	0,1
	<b>A</b>	<b>SYSTEME DIGESTIF ET METABOLISME</b>	<b>5</b>	<b>0,5</b>
	A10BF	inhibiteurs de l'alpha glucosidase (tous)	5	0,5
	<b>R</b>	<b>SYSTEME RESPIRATOIRE</b>	<b>2</b>	<b>0,2</b>
	R03DA04	théophylline (EUPHYLLINE®, THEOSTAT®)	2	0,2
	<b>G</b>	<b>SYSTEME GENITO-URINAIRE ET HORMONES SEXUELLES</b>	<b>1</b>	<b>0,1</b>
	G02CB01	bromocriptine (PARLODEL®)	1	0,1

Annexe 7. Médicaments à rapport bénéfice risque défavorable autres que ceux de la liste de Laroche de 2007. (suite)

Causes	Code ATC	Libellé ATC	n=974 résidents	%
<b>Absence de maladie psychiatrique et/ou d'agressivité physique</b>			<b>148</b>	<b>15,2</b>
	<b>N</b>	<b>SYSTEME NERVEUX</b>	<b>137</b>	<b>14,1</b>
	<b>N05A</b>	<b>antipsychotiques</b>	<b>137</b>	<b>14,1</b>
	N05AX08	risperidone (RISPERDAL®) <sup>a</sup>	40	4,1
	N05AL03	tiapride (TIAPRIDAL®) <sup>b</sup>	31	3,2
	N05AD01	halopéridol (HALDOL®) <sup>b</sup>	28	2,9
	N05AD05	pipampérone (DIPIPERON®) <sup>b</sup>	14	1,4
	N05AH01	loxapine (LOXAPAC®) <sup>b</sup>	7	0,7
	N05AA06	cyamémazine (TERCIAN®) <sup>b</sup>	7	0,7
	N05AL05	amisulpride (SOLIAN®) <sup>b</sup>	6	0,6
	N05AA02	lévomépromazine (NOZINAN®) <sup>b</sup>	5	0,5
	N05AH03	olanzapine (ZYPREXA®) <sup>a</sup>	3	0,3
	N05AC01	propériciazine (NEULEPTIL®) <sup>b</sup>	2	0,2
	N05AC04	pipotiazine (PIPORTIL®) <sup>b</sup>	1	0,1
	N05AL01	sulpiride (SYNEDIL®) <sup>b</sup>	1	0,1
	N05AG02	pimozide (ORAP®) <sup>b</sup>	1	0,1
	<b>R</b>	<b>SYSTEME RESPIRATOIRE</b>	<b>15</b>	<b>1,5</b>
	<b>R06AD</b>	<b>dérivés de la phénothiazine</b>	<b>15</b>	<b>1,5</b>
	R06AD01	alimémazine (THERALENE®) <sup>b</sup>	15	1,5
<b>Hypertension artérielle, insuffisance cardiaque</b>			<b>29</b>	<b>3,0</b>
	<b>N</b>	<b>SYSTEME NERVEUX</b>	<b>22</b>	<b>2,3</b>
	N02BE01	paracétamol effervescent (EFFERALGAN®)	17	1,7
	N02AA59	paracétamol codéiné effervescent (EFFERALGAN CODEÏNE®)	5	0,5
	<b>C</b>	<b>SYSTEME CARDIOVASCULAIRE</b>	<b>8</b>	<b>0,8</b>
	C01DX16	nicorandil (ADANCOR®, IKOREL®) <sup>c</sup>	8	0,8
<b>Démence</b>	<b>G</b>	<b>SYSTEME GENITO-URINAIRE ET HORMONES SEXUELLES</b>	<b>3</b>	<b>0,3</b>
	G04BD09	tropium (CERIS®)	3	0,3
<b>Maladie pulmonaire chronique</b>	<b>N</b>	<b>SYSTEME NERVEUX</b>	<b>2</b>	<b>0,2</b>
	N06DA02	donépézil (ARICEPT®)	2	0,2

**Annexe 7. Médicaments à rapport bénéfice risque défavorable autres que ceux de la liste de Laroche de 2007. (suite)**

<b>Causes</b>	<b>Code ATC</b>	<b>Libellé ATC</b>	<b>n=974 résidents</b>	<b>%</b>
<b>Diabète</b>	<b>N</b>	<b>SYSTEME NERVEUX</b>	<b>1</b>	<b>0,1</b>
	N02AX52	tramadol, paracétamol (IXPRIM®)	1	0,1
<b>Insuffisance rénale</b>	<b>M</b>	<b>SYSTEME MUSCULO-SQUELETTIQUE</b>	<b>3</b>	<b>0,3</b>
	M01A	antiinflammatoires antirhumatismaux non stéroïdiens (tous)	3	0,3
<b>Maladie de Parkinson</b>	<b>N</b>	<b>SYSTEME NERVEUX</b>	<b>1</b>	<b>0,1</b>
	N06DX01	mémantine (EBIXA®)	1	0,1
<b>Maladie hépatique légère</b>	<b>C</b>	<b>SYSTEME CARDIOVASCULAIRE</b>	<b>1</b>	<b>0,1</b>
	C10AA01	simvastatine (ZOCOR®)	1	0,1

<sup>a</sup> non recommandé en l'absence de maladie psychiatrique ou d'agressivité physique.

<sup>b</sup> non recommandé en l'absence de maladie psychiatrique.

<sup>c</sup> non recommandé en cas d'insuffisance cardiaque.

**Annexe 8. Médicaments à efficacité discutable appartenant à la liste de Laroche de 2007.**

Code ATC	Libellé ATC	n=974 résidents	%
<b>N</b>	<b>SYSTEME NERVEUX</b>	<b>34</b>	<b>3,5</b>
<b>N06</b>	<b>Psychoanaleptiques</b>	<b>27</b>	<b>2,8</b>
N06D	Médicaments utilisés dans la démence	25	2,6
N06DX	Autres médicaments utilisés dans la démence	25	2,6
N06DX02	Ginkgo biloba (TANAKAN®)	25	2,6
N06B	Psychostimulants, agents utilisés dans la TDAH et nootropiques	2	0,2
N06BX	Autres psychostimulants et nootropiques	2	0,2
N06BX03	piracétam (NOOTROPYL®)	2	0,2
<b>N04</b>	<b>Antiparkinsoniens</b>	<b>7</b>	<b>0,7</b>
N04B	Dopaminergiques	7	0,7
N04BC	Agonistes dopaminergiques	7	0,7
N04BC08	piribédil (TRIVASTAL®)	7	0,7
<b>C</b>	<b>SYSTEME CARDIOVASCULAIRE</b>	<b>30</b>	<b>3,1</b>
<b>C04</b>	<b>Vasodilatateurs périphériques</b>	<b>24</b>	<b>2,5</b>
C04A	Vasodilatateurs périphériques	24	2,5
C04AX	Autres vasodilatateurs périphériques	19	1,9
C04AX21	naftidrofuryl (PRAXILENE®)	15	1,5
C04AX17	vinburnine (CERVOXAN®)	4	0,4
C04AE	Alcaloïdes de l'ergot	5	0,5
C04AE02	nicergoline (SERMION®)	2	0,2
C04AE54	dihydroergocristine en association (ISKEDYL®)	2	0,2
C04AE51	ergoloïde mésylates en association (VASOBRAL®)	1	0,1
<b>C05</b>	<b>Vasculoprotecteurs</b>	<b>6</b>	<b>0,6</b>
C05C	Médicaments agissant sur les capillaires	6	0,6
C05CA	Bioflavonoïdes	6	0,6
C05CA04	troxérutine (RHEOFLUX®, VEINAMITOL®)	5	0,5
C05CA54	Ginkgo biloba, heptaminol, troxérutine (GINKOR FORT®)	1	0,1

Abréviations : TDAH, trouble par déficit de l'attention-hyperactivité.

## Annexe 9. Médicaments contre-indiqués et causes de contre-indication.

Causes de contre-indication	Code ATC	Libellé ATC	n=974 résidents	%
<b>Insuffisance rénale</b>			<b>14</b>	<b>1,4</b>
<b>Insuffisance rénale sévère</b>			<b>9</b>	<b>0,9</b>
	G04CA01	alfuzosine (XATRAL®)	1	0,1
	A10BA	Biguanides (tous)	1	0,1
	C03BA	Sulfamides non associés (tous)	1	0,1
	C03EB	Diurétiques de l'anse et épargneurs potassiques	1	0,1
	C09BA	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et diurétiques (tous)	1	0,1
	C09DA	Antagonistes de l'angiotensine II et diurétiques (tous)	1	0,1
	C10AA07	rosuvastatine (CRESTOR®)	1	0,1
	M01AH	Coxibs (tous)	1	0,1
	M01AB	Dérivés de l'acide acétique et apparentés (tous)	1	0,1
<b>Insuffisance rénale modérée</b>			<b>4</b>	<b>0,4</b>
	A10BA	Biguanides (tous)	2	0,2
	C10AB	Fibrates (tous)	1	0,1
	J01XE	Dérivés du nitrofurane (tous)	1	0,1
<b>Insuffisance rénale terminale</b>			<b>1</b>	<b>0,1</b>
	C03DA	Antagonistes de l'aldostérone (tous)	1	0,1
<b>Maladie hépatique sévère</b>			<b>9</b>	<b>0,9</b>
	N05CF	Médicaments reliés aux benzodiazépines (tous)	5	0,5
	C10AA	Inhibiteurs de l'HMG CoA réductase (tous)	3	0,3
	N05BA	Anxiolytiques dérivés de la benzodiazépine (tous)	2	0,2
	C09DA	Antagonistes de l'angiotensine et diurétiques (tous)	1	0,1
	N03AE	Antiépileptiques dérivés de la benzodiazépine (tous)	1	0,1
	N03AG	Dérivés d'acide gras (tous)	1	0,1
	R06AX22	ébastine (KESTIN®)	1	0,1
<b>Insuffisance cardiaque</b>			<b>8</b>	<b>0,8</b>
	C01BC	Antiarythmiques, classe Ic (tous)	6	0,6
	C01BG	Autres antiarythmiques de classe I et III (tous)	1	0,1
	C07AA	Bétabloquants non sélectifs (tous)	1	0,1
	M01AH	Coxibs (tous)	1	0,1
<b>Personne âgée</b>	J01XX01	fosfomycine (MONURIL®)	<b>6</b>	<b>0,6</b>
<b>Hypertension artérielle</b>	C01CA17	midodrine (GUTRON®)	<b>4</b>	<b>0,4</b>
<b>Infarctus du myocarde et insuffisance cardiaque</b>	C01BG	Autres antiarythmiques de classe I et III (tous)	<b>2</b>	<b>0,2</b>
<b>Maladie de parkinson</b>	N07AA	Anticholinestérasiques (tous)	<b>2</b>	<b>0,2</b>
<b>Association contre-indiquée avec Dopa et dérivés</b>	A03FA03	métoclopramide (PRIMPERAN®)	<b>3</b>	<b>0,3</b>

### Annexe 10. Interactions médicamenteuses majeures.

ATC 1	Libellé ATC 1	ATC 2	Libellé ATC 2	ATC 3	Libellé ATC 3	n=974 résidents	%
<b>A02BC</b>	<b>Inhibiteurs de la pompe à protons</b>	B01AC	Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, héparine exclue			<b>18</b>	<b>1,8</b>
<b>N04BA</b>	<b>Dopa et dérivés</b>					<b>8</b>	<b>0,8</b>
		N05AX	Autres antipsychotiques			3	0,3
		N05AD	Dérivés de la butyrophénone			2	0,2
		N05AH	Diazépines, oxazépines et thiazépines			2	0,2
		N05AA	Phénothiazines à chaîne aliphatique			1	0,1
<b>C01AA</b>	<b>Glucosides de la digitale</b>	C01BD	Antiarythmiques, classe III			<b>4</b>	<b>0,4</b>
<b>A07BC</b>	<b>Autres absorbants intestinaux</b>					<b>4</b>	<b>0,4</b>
		A06AD	Laxatifs osmotiques			3	0,3
		A06AD	Laxatifs osmotiques	A07XA	Autres antidiarrhéiques	1	0,1
<b>N06DA</b>	<b>Anticholinestérasiques</b>					<b>4</b>	<b>0,4</b>
		N05BB	Dérivés du diphénylméthane			2	0,2
		N05AA	Phénothiazines à chaîne aliphatique			1	0,1
		N05AL	Benzamides	R06AD	Dérivés de la phénothiazine	1	0,1
<b>B01AC</b>	<b>Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, héparine exclue</b>					<b>3</b>	<b>0,3</b>
		B01AA	Antivitamines K			2	0,2
		M01AC	Oxycams			1	0,1
<b>C02CA</b>	<b>Alpha-bloquants</b>	G04CA	Alpha-bloquants			<b>1</b>	<b>0,1</b>
<b>C03DB</b>	<b>Autres diurétiques épargneurs potassiques</b>	C09AA	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion non associés			<b>1</b>	<b>0,1</b>
<b>A12BA</b>	<b>Dérivés potassiques</b>	C03DA	Antagonistes de l'aldostérone	C09AA	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion non associés	<b>1</b>	<b>0,1</b>

**Annexe 11. Médicaments à efficacité discutable autres que ceux appartenant à la liste de Laroche de 2007.**

Code ATC	Libellé ATC	n=974 résidents	%
<b>C</b>	<b>SYSTEME CARDIOVASCULAIRE</b>	<b>66</b>	<b>6,8</b>
<b>C05</b>	<b>Vasculoprotecteurs</b>	<b>28</b>	<b>2,9</b>
C05C	Médicaments agissant sur les capillaires	28	2,9
C05CA	Bioflavonoïdes	20	2,0
C05CA03	diosmine (DIOSMINE®), diosmine en association (DAFLON®)	18	1,8
C05CA	citroflavonoïdes, ascorbate de magnésium (CEMAFLAVONE®)	1	0,1
C05CA51	rutoside en association (ESBERIVEN FORT®)	1	0,1
C05CX	Autres médicaments agissant sur les capillaires	8	0,8
C05CX	CYCLO 3 FORT®, ENDOTELON®, ETIOVEN®, DIFRAREL®	8	0,8
<b>C01</b>	<b>Médicaments en cardiologie</b>	<b>26</b>	<b>2,7</b>
C01E	Autres médicaments en cardiologie	24	2,5
C01EB	Autres médicaments en cardiologie	24	2,5
C01EB15	trimétazidine (VASTAREL®)	24	2,5
C01C	Stimulants cardiaques, glucosides cardiotoniques exclus	1	0,1
C01CA	Adrénérgiques et dopaminérgiques	1	0,1
C01CA30	association théodrénaline et cafédrine (PRAXINOR®)	1	0,1
C01D	Vasodilatateurs en cardiologie	1	0,1
C01DX	Autres vasodilatateurs en cardiologie	1	0,1
C01DX08	heptaminol (HEPT A MYL®)	1	0,1
<b>C10</b>	<b>Hypolipidémiants</b>	<b>16</b>	<b>1,6</b>
C10A	Hypocholestérolémiant et hypotriglycéridémiant	16	1,6
C10AB	Fibrates <sup>a</sup>	15	1,5
C10AB05	fénofibrate (LIPANTHYL®, LIPANOR®, SECALIP®)	12	1,2
C10AB02	bézafibrate (BEFIZAL®)	2	0,2
C10AB08	ciprofibrate (LIPANOR®)	1	0,1
C10AX	Autres hypocholestérolémiant et hypotriglycéridémiant	1	0,1
C10AX06	acides gras oméga 3 (OMACOR®)	1	0,1
<b>M</b>	<b>SYSTEME MUSCULO-SQUELETTIQUE</b>	<b>44</b>	<b>4,5</b>
<b>M02</b>	<b>Topiques pour douleurs articulaire et musculaire</b>	<b>31</b>	<b>3,2</b>
M02A	Topiques pour douleurs articulaire et musculaire	31	3,2
M02AA	Antiinflammatoires non stéroïdiens a usage topique	31	3,2
M02AA15	diclofénac (VOLTARENE EMULGEL®)	22	2,3
M02AA10	kétoprofène en gel (KETUM GEL®)	6	0,6
M02AA17	acide niflumique en gel (NIFLUGEL®)	3	0,3

**Annexe 11. Médicaments à efficacité discutable autres que ceux appartenant à la liste de Laroche de 2007. (suite)**

Code ATC	Libellé ATC	n=974 résidents	%
<b>M01</b>	<b>Antiinflammatoires et antirhumatismaux</b>	<b>15</b>	<b>1,5</b>
M01A	Antiinflammatoires, antirhumatismaux, non stéroïdiens	15	1,5
M01AX	Autres antiinflammatoires antirhumatismaux non stéroïdiens	15	1,5
M01AX25	chondroïtine sulfate (STRUCTUM®, CHONDROSULF®)	8	0,8
M01AX	insaponifiables d'avocat et de soja (PIASCLEDINE ®)	4	0,4
M01AX21	diacéréine (ART 50®)	4	0,4
M01AX05	glucosamine (FLEXEA®)	1	0,1
<b>A</b>	<b>SYSTEME DIGESTIF ET METABOLISME</b>	<b>20</b>	<b>2,0</b>
<b>A05</b>	<b>Thérapeutique hépatique et biliaire</b>	<b>19</b>	<b>1,9</b>
A05B	Thérapeutique hépatique, lipotropiques	19	1,9
A05BA	Thérapeutique hépatique	19	1,9
A05BA06	ornithine oxoglutarate (CETORNAN®)	19	1,9
<b>A02</b>	<b>Médicaments pour les troubles de l'acidité</b>	<b>1</b>	<b>0,1</b>
A02B	Médicaments pour l'ulcère gastroduodéal et le reflux gastro-œsophagien	1	0,1
A02BA	Antagonistes des récepteurs H2	1	0,1
A02BA03	famotidine (PEPDINE®)	1	0,1
<b>N</b>	<b>SYSTEME NERVEUX</b>	<b>22</b>	<b>2,3</b>
<b>N07</b>	<b>Autres médicaments du système nerveux</b>	<b>21</b>	<b>2,2</b>
N07C	Antivertigineux	21	2,2
N07CA	Antivertigineux	21	2,2
N07CA01	bétahistine (BETASERC®, SERC®) <sup>b</sup>	12	1,2
N07CA04	acétylleucine (TANGANIL®) (voir si ajouter tanganyl codés B )	11	1,1
<b>N05</b>	<b>Psycholeptiques</b>	<b>1</b>	<b>0,1</b>
N05C	Hypnotiques et sédatifs	1	0,1
	association passiflore et aubépine (SYMPAVAGOL®)	1	0,1

Abréviations : SMR, Service Médical Rendu.

<sup>a</sup> SMR important mais efficacité discutable dans le traitement de l'hypercholestérolémie non associée à une hypertriglycéridémie.

<sup>b</sup> SMR modéré mais jamais étudié chez le sujet âgé.

**Annexe 12. Médicaments synergiques ou correcteurs qui devraient être associés à la prescription médicamenteuse dans le cadre d'une indication partiellement traitée.**

<b>Indication partiellement traitée</b>	<b>Médicament à ajouter</b>	<b>n résidents</b>	<b>%</b>
<b>Fibrillation auriculaire</b>	AVK ou AAP	<b>42</b>	<b>4,3</b>
<b>Infarctus du myocarde</b>		<b>27</b>	<b>2,8</b>
	BETABLOQUANT et/ou IEC	13	1,3
	AVK ou AAP ± BETABLOQUANT	4	0,4
	IEC	3	0,3
	AVK ou AAP	2	0,2
	AVK ou AAP ± IEC	2	0,2
	AVK ou APP ± BETABLOQUANT ± IEC	1	0,1
	AAP ± BETABLOQUANT	1	0,1
	AAP ± BETABLOQUANT ± IEC	1	0,1
<b>Prévention constipation induite par morphinique</b>	LAXATIF	<b>12</b>	<b>1,2</b>

Abréviations : AVK, AntiVitamine K ; AAP, AntiAgrégant Plaquettaire ; IEC, Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion.

### Annexe 13. Principes actifs prescrits plusieurs fois sur la même ordonnance.

Code ATC	Substance active	n=974 résidents	%
<b>A</b>	<b>SYSTEME DIGESTIF ET METABOLISME</b>	<b>17</b>	<b>1,7</b>
A11CC05	vitamine D	12	1,2
A10AB	insuline rapide	2	0,2
A10AE	insuline lente	1	0,1
A12A	calcium	1	0,1
A12BA	potassium	1	0,1
<b>N</b>	<b>SYSTEME NERVEUX</b>	<b>16</b>	<b>1,6</b>
N02BE01	paracétamol	12	1,2
N05BA04	oxazépam	3	0,3
N05AA06	cyamémazine	1	0,1
<b>C</b>	<b>SYSTEME CARDIOVASCULAIRE</b>	<b>4</b>	<b>0,4</b>
C03CA01	furosémide	1	0,1
C08CA13	lercanidipine	1	0,1
C09DA03	valsartan	1	0,1
C09CA03	olmesartan	1	0,1
<b>G</b>	<b>SYSTEME GENITO URINAIRE ET HORMONES SEXUELLES</b>	<b>1</b>	<b>0,1</b>
G04CB01	finastéride	1	0,1

## Annexe 14. Test de l'intercept aléatoire - modèles vides de régression logistique à effet aléatoire.

Types de problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse	Modèles vides		
	Variable à effet aléatoire : EHPAD		
	Variance	IC à 95 %	p
<b>Non-conformité du choix du médicament aux différents consensus</b>			
Présence de médicament(s) ayant un rapport bénéfice/risque défavorable			
Liste de Laroche 2007	0,20	[0,50 – 0,84]	0,04
Présence de médicament(s) ayant une efficacité discutable (SMR insuffisant)			
Autres que ceux de la liste de Laroche	0,39	[0,13 – 1,20]	0,01
<b>Indication non traitée</b>			
Absence de thérapeutique pour une indication médicale valide			
Vitamine D	0,55	[0,24 – 1,26]	< 0,001
<b>Médicament non indiqué</b>			
Prescription de deux médicaments ou plus à principe actif différent mais appartenant à la même classe thérapeutique créant une redondance pharmacologique			
Prescription concomitante de 3 psychotropes ou plus			
2 neuroleptiques ou plus	1,30	[0,55 – 3,06]	< 0,001

Abréviations : IC, Intervalle de Confiance.

**Annexe 15. Article en relation avec cette thèse.**

**Cet article a été accepté le 12 Août 2014 pour publication dans le JAMDA (Journal of the American Medical Directors Association).**

**Title:** Potentially inappropriate drug prescribing and associated factors in Nursing Homes

**Authors:** Charlène Cool MSc<sup>a,b,c</sup>, Philippe Cestac PharmD, PhD<sup>a,c</sup>, Charlotte Laborde PharmD, PhD<sup>c</sup>, Cécile Lebaudy PharmD<sup>c</sup>, Laure Rouch PharmD<sup>a,c</sup>, Benoit Lepage MD, PhD<sup>a,d</sup>, Bruno Vellas MD, PhD<sup>a,e</sup>, Philippe de Souto Barreto PhD<sup>e,f</sup>, Yves Rolland MD, PhD<sup>a,e</sup>, Maryse Lapeyre Mestre MD, PhD<sup>a,b</sup>.

**Author Affiliations:** <sup>a</sup> UMR INSERM 1027, University of Toulouse III, Toulouse, France; <sup>b</sup> Service de Pharmacologie Clinique, Centre Hospitalo-Universitaire de Toulouse (CHU de Toulouse), Toulouse, France; <sup>c</sup> Pôle Pharmacie, CHU de Toulouse, Toulouse, France; <sup>d</sup> Service d'épidémiologie, CHU de Toulouse, Toulouse, France; <sup>e</sup> Gérotopôle de Toulouse, Institut du Vieillissement, Centre Hospitalo-Universitaire de Toulouse, Toulouse, France; <sup>f</sup> UMR 7268 Aix-Marseille, Laboratoire d'Anthropologie bioculturelle, droit, éthique et santé, France (de Souto Barreto).

**Corresponding Author:** Charlène Cool, Service de Pharmacologie Médicale et Clinique, Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde, 31000 Toulouse, Cedex 9, France.

E-mail: cool.c@chu-toulouse.fr, Tel: (+33) 561145606, Fax: (+33) 561145928

**Word Count:** 3411 words.

A part of this work was presented as a poster at the 9<sup>th</sup> P2T “Physiologie, Pharmacologie et Thérapeutique” Congress (Poitiers, April 22 2014, France; Cool C, Lebaudy C, Rolland Y, et al. Potentially inappropriate drug prescribing and associated factors in Nursing Homes. *Fundamental and Clinical Pharmacology*. 2014; 28(Suppl. 1):60).

**Acknowledgments**

**Author Contributions:** Charlène Cool and Maryse Lapeyre-Mestre had full access to all of the data in the study and take responsibility of the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

*Study concept and design:* Yves Rolland, Philippe Cestac, Maryse Lapeyre-Mestre.

*Acquisition, analysis, or interpretation of data:* All authors.

*Drafting of the manuscript:* Charlène Cool, Maryse Lapeyre-Mestre.

*Critical revision of the manuscript for important intellectual content:* All authors.

*Statistical analysis:* Charlène Cool, Benoit Lepage.

*Study supervision:* Philippe Cestac, Yves Rolland, Maryse Lapeyre-Mestre.

**Conflict of Interest Disclosures:** None of the authors declare conflicts of interest.

**Funding/Support:** The IQUARE study was funded by the Regional Agency of Health from Midi-Pyrénées region (Agence Régionale de Santé – Midi-Pyrénées). The first author of this study (C.C) was funded by the Ministry of Health as part of her Pharmacy residency in “Innovation Pharmaceutique et Recherche” (IPR).

**Additional contributions:** We would like to thank all people who render this research possible to be made, particularly coordinating physicians, coordinating nurses and directors of participating nursing homes. We would like also to thank the helpful participation of Flavie Boyé, PharmD, Fiona Chautant, PharmD, Laurie Boccanfuso, PharmD and Audrey Bigot, who conducted the Drug Utilization Review. The contributors received no financial compensation. We would like to acknowledge Paul McCambridge for editing the final version of the manuscript.

## INTRODUCTION

Improving the quality of drug prescribing is an important challenge for the nursing homes (NHs). Older people residing in NHs suffer from numerous comorbidities and functional decline<sup>1</sup>. Hence, polypharmacy is more frequent in NH residents than in the community-dwelling elderly<sup>2,3</sup>. Polypharmacy increases the risk of Potentially Inappropriate Drug Prescribing (PIDP), which may lead to Adverse Drug Events (ADEs)<sup>4-7</sup>, such as falls<sup>8</sup> and hospitalization<sup>9</sup>. Moreover, the elderly are more likely to experience ADEs than younger populations because of age-related changes in pharmacokinetic and pharmacodynamic responses<sup>10,11</sup>.

PIDP is usually defined as *overuse* (*i.e.* when the potential for harm of a medication exceeds its possible benefits or when there is no clear benefit), *misuse* (*e.g.* inappropriate dose or duration, wrong indication), as well as *underuse* of potentially useful medications<sup>12,13</sup>. PIDP is highly prevalent among older people, ranging from 14% to 50%, and is higher in NH resident than in community dwellers<sup>14-19</sup>.

Several tools can be used to detect PIDP through explicit (criterion-based) or implicit (judgment-based) prescribing indicators<sup>12</sup>. The Beers criteria<sup>20</sup> and the Screening Tool of Older Person's potentially Inappropriate Prescriptions (STOPP) criteria are among the most widely used methods for identification of PIDP<sup>3,21</sup>. The Beers criteria<sup>20</sup> were updated and adapted to French medical practice by Laroche *et al.*<sup>22</sup>. These methods are based on lists of medications to be avoided in older people. The Screening Tool to Alert to Right Treatment (START) criteria<sup>21</sup> take into account the underuse of potentially useful medications. All these methods remain essentially research tools and are not used in routine clinical context to any significant degree<sup>21</sup>. These tools define the quality of medication use too narrowly and do not account for the unique medication needs of individual patients. Therefore, combining explicit (drugs-to-avoid) and implicit (Drug Utilization Review [DUR]<sup>23</sup>, which is an effective way to improve quality of care<sup>24</sup>) criteria, is probably a better approach to examine PIDP in NH residents.

The aim of this study was to identify the prevalence of PIDP in a sample of NH residents in France, combining explicit and implicit criteria, and to identify which NH characteristics were associated with PIDP.

## **METHODS**

### **Data source**

The IQUARE study (*Impact d'une démarche QUALité sur l'évolution des pratiques et le déclin fonctionnel des Résidents en EHPAD*) is a multicentric individually-tailored controlled trial performed in NHs in the Midi-Pyrénées area, South-Western, France (trial registration number: NCT01703689). IQUARE's research protocol has been fully described elsewhere<sup>25</sup> and several analyses related to specific drug use have been previously published<sup>26-28</sup>. IQUARE followed the principles of the Declaration of Helsinki and complied with ethical standards in France; study protocol was approved by the Consultative Committee for Treatment of Research information on Health (CNIL: 07-438).

### **Participants**

6275 residents were initially enrolled in the IQUARE study. To time constraints, we were not able to perform DUR for all residents. We randomly selected a subset sample of 1000 residents. Secondary, NH residents defined by the NH physicians in charge of patient to be at end of life (based on medical expertise and medical experience) were excluded because the objectives of their drug therapy are very specific. However, according to the frequency of PIDP in NH residents in the literature, and considering a P value of 0.05, the number of subjects required to reach a sufficient power for this study was 186. Baseline data were collected between May and July 2011.

### **Procedures**

All drug prescriptions of NH residents, for the week of inclusion, were sent by the NH coordinating physician to researchers. Drugs were coded according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system<sup>29</sup>. For each drug, name, dosage form and strength were completed.

To determine PIDP, we undertook a comprehensive DUR of residents' drug prescriptions. To be closer to real conditions, we created an Access® spreadsheet in order to reconstruct the context of a DUR as it unfolds in the daily practice of clinical pharmacy. This form comprised the entire drug prescription and all available patients' clinical data recorded in the database: demographic characteristics (age, gender), weight, stature, creatinine clearance and patient's comorbidities. The DUR was conducted by nine experienced pharmacists (a coordinating pharmacist (C.C) and eight other pharmacists). All potential Drug Related Problems (DRPs) were identified and classified as shown in table 3 for each included subject. The DUR was conducted in two steps. First, the nine pharmacists analyzed together the first one hundred prescriptions of the study sample to align and standardize the analysis method. Then, the remaining prescriptions were analyzed independently by pair. Each pair of pharmacists was composed by the coordinating pharmacist and one of the eight other pharmacists.

### **Outcome measure**

The assessment of PIDP was done through DUR and based on: the Summary of Product Characteristics<sup>30,31</sup> of each drug for contraindications and drug-drug interactions; the Laroche's list<sup>22</sup>, which contains medication agents and classes that place older patients at unnecessary risk for Adverse Drug Events (ADEs), for drugs with an unfavorable benefit-to-risk ratio and for drugs with questionable efficacy; and the recommendations of good clinical practice provided specifically for the elderly by the French High Authority of Health (HAS)<sup>32</sup>.

The primary outcome (PIDP) was defined by the presence of at least one of the following criteria: (i) drug with an unfavorable benefit-to-risk ratio, according to the Laroche's list and to available patients' clinical and biological data; (ii) drug with questionable efficacy (*i.e.* drugs with insufficient medical benefits); (iii) absolute contraindication; and (iv) significant drug-drug interaction (*i.e.* relative contraindication). The primary outcome was dichotomously coded, *i.e.* a resident had PIDP or did not have PIDP.

The secondary outcomes were defined by each component of the primary outcome, *i.e.* (i) presence of drug with an unfavorable benefit-to-risk ratio; (ii) drug with questionable efficacy; (iii) absolute contraindication; and (iv) significant drug-drug interaction. All of them were dichotomously coded, *i.e.* yes *versus* no.

### **Resident characteristics**

Information on residents' health status was recorded by the NH staff (coordinating physician or referent nurse). The main resident-related variables were demographic characteristics (*e.g.* age, gender), prescribed drugs and medical characteristics (*e.g.* dementia, depression, epilepsy, psychiatric diseases (excluding depression), physical aggressive behavior, diet with nutritional supplement, re-evaluation of drug prescriptions since the admission into the NH (yes *versus* no), Activity of Daily Living (ADL) dependencies (0-2, 2.5-4, 4.5-6; a total score of 6 indicates full function and 0 indicates severe disability), the Charlson Comorbidity Index (0, 1,  $\geq 2$  comorbidities), fall in the last 12 months, and hospitalization in the last 12 months (0, 1,  $\geq 2$ )).

### **Nursing home characteristics**

Information on organization and structure of the NHs was reported by the coordinating physician or the NH administrator. The main structural NH variables were ownership status (public, private: nonprofit and for profit), presence of a Special Care Unit (for patients with dementia), presence of a comprehensive geriatric care network (defined as NH located in a geographic area with the following facilities: a day hospital, an hospital acute geriatric care unit, a geriatric outreach team and a memory clinic), number of general practitioners per 100 NH beds, geriatric academic training of coordinating physician (high-level: post graduate diploma in geriatrics, intermediate-level: other training on geriatrics or specific training of coordinating physician, low-level: none of the specified before). The main organizational NH variables were: presence of a pharmacy for internal usage (PUI), presence of computerized medical charts, access to geriatric advice and/or to hospitalization in a geriatric unit (very easy or easy *versus* none or difficult), access to psychiatric advice and/or to hospitalization in a

psychiatric unit (very easy or easy *versus* none or difficult), presence of a drug formulary used by general practitioners prescribing in the NH.

### **Statistical analysis**

Residents with PIDP were compared to those without PIDP using bivariate analysis. Comparisons between categorical variables were performed using the chi-square tests or Fisher's exact tests (for expected values < 5). Student's t-tests were used for continuous variables.

We used multivariate analysis to determine which structural and organizational factors were associated with the outcomes. Models were performed for the primary outcome (PIDP) and for each component of the primary outcome separately. To account for the hierarchical structure of the data (residents – level 1 – grouped by NHs – level 2) and the possibility that they could be correlated, multilevel logistic regression analyses were performed. This method allowed testing the association between PIDP and the resident characteristics (level-1 variables) and, independently of these characteristics, the NH structural and organizational characteristics (level-2 variables). A multilevel regression model was applied if there was a significant variability between NHs on the outcome<sup>33</sup>. Otherwise, a fixed effects logistic regression is sufficient. In order to test variability between NHs on the outcome, we computed a first model, usually called the “empty” or ‘null’ model (Model 1), including only a random level-2 variable identifying each NH. Individual characteristics with a *P* value < 0.25 in the bivariate analysis were then simultaneously introduced in the models (Model 2), except comorbidities already included in the Charlson Comorbidity Index (to avoid an overadjustment) and psychiatric disease (taken into account to define PIDP). From this Model 2, NH characteristics were introduced one by one using a manual forward stepwise regression procedure. We used manual backward stepwise regression procedure, with a significance level 0.05 for excluding variables from the model. All variables were included in multivariable models after testing the interactions between covariates (with a significance level 0.05)<sup>34</sup>. All models were adjusted for age, sex and Charlson Comorbidity Index to control for potential confounding effects. Goodness-of-fit for the logistic regression models was considered acceptable if Hosmer-and-Lemeshow test had a *P* value > 0.05<sup>35</sup>. All analyses were conducted using

SAS 9.3™ software (SAS Institute Inc., NC, USA), with exception of multilevel analyses, for which Stata 11 software (Stata Corp., College Station, TX) was used.

## **RESULTS**

### **Characteristics of the study population (residents) and nursing homes**

From the 1000 residents randomly selected, 26 were excluded because of end of life. Resident's characteristics and NH characteristics (aggregated at the resident level) according to PIDP are presented respectively in Table 1 and 2.

### **Outcome measures**

Table 3 presents the prevalence of PIDP and other potential DRPs. Among the 974 residents included, 70.6 % (n=688) had PIDP: 65.3% (n=656) of residents had at least one drug with an unfavorable benefit-to-risk ratio (21.6% according to the Laroche's list<sup>22</sup>, and 58.2% according to patients' clinical and biological data); nearly 4.9% (n=48) of residents were exposed to at least one absolute contraindication; the presence of at least one significant drug-drug interaction concerned 4.5% of prescriptions; 5.9% of residents had at least one drug with questionable efficacy according to the Laroche's list<sup>22</sup>. Table 4 presents the most frequent inappropriate drugs prescribed according to each component of PIDP. Classes of medications most involved in PIDP were long half-life benzodiazepines, proton pump inhibitors (PPIs), neuroleptics and cerebral vasodilators. Patients with PIDP were significantly older, had more comorbidities and more drugs prescribed than patients without PIDP (table 1). Re-evaluation of drug prescriptions since the patient's admission to the NH was significantly more frequently reported in residents with PIDP than those without PIDP.

### **Multivariable logistic regression analyses**

For the primary outcome (PIDP), no significant inter-NH variance was found in Model 1 after factoring out the resident level effects (table 5). Therefore, we used a fixed effects logistic regression model to determine factors associated with PIDP (table 5). After adjustment, age (OR=1.02; 95% CI [1.01 - 1.03]), Charlson Comorbidity Index (CCI, p=0.003, CCI=1 versus 0: OR<sub>1/0</sub>=1.22; 95% CI [0.85

- 1.74],  $CCI \geq 2$  versus 0:  $OR_{2|0}=1.72$ ; 95% CI [1.23 – 2.41]), re-evaluation of drug prescriptions since the admission into the NH ( $OR=1.45$ ; 95% CI [1.07 - 1.96]) and access to psychiatric advice and/or to hospitalization in a psychiatric unit ( $OR=1.36$ ; 95%CI [1.02 – 1.82]) were positively associated with PIDP. By contrast, dementia was associated with less PIDP ( $OR=0.70$ ; 95% CI [0.53 - 0.94]).

For secondary outcomes, significant inter-NH variance was found in Model 1 only for the prescription of at least one drug with an unfavorable benefit-to-risk ratio according to the Laroche's list<sup>22</sup> (table 6). In the model 2 (table 6), age ( $OR=0.98$ ; 95% CI [0.96 - 0.99]) and dementia ( $OR=0.48$ ; 95% CI [0.34 - 0.68]) were associated with a significantly decreased likelihood of drugs with an unfavorable benefit-to-risk ratio according to the Laroche's list<sup>22</sup>. Prescriptions of these drugs was associated with gender but not with comorbidities (table 6). The final multilevel model confirmed these results. The estimated inter-NH variance of 0.23 was significant in the empty model and did not decreased (variance=0.23) after resident variables were added, which means that inter-NH variability was not explained by the individual composition of the NH. It was reduced to 0.18 in the final adjusted model (full model; - 21.7% compared to the empty model), when the variable “special care unit” was introduced, so that this factor explained almost one third ( $(0.23-0.16)/0.23=30.4\%$ ) of the residual inter-NH variation. The likelihood of the prescription of drugs with an unfavorable benefit-to-risk ratio according to the Laroche's list<sup>22</sup> was significantly lower when NH had a special care unit ( $OR=0.63$ ; 95% CI [0.43 - 0.91]).

## **DISCUSSION**

This study showed that the likelihood of PIDP was not related to NH characteristics, except for access to psychiatric advice and/or to hospitalization in a psychiatric unit. Prescribing drugs with an unfavorable benefit-to-risk ratio was less frequent in patients living in NH with a special care unit.

To the best of our knowledge, few studies have investigated structural and organizational characteristics of NHs on the quality of drug prescribing, irrespective of the individual characteristics of residents. Moreover, these researches focused on specific drug classes, such as neuroleptics<sup>36,37</sup>. In our study, we expected that the number of general practitioners prescribing in the NH would increase

the number of PIDP, whereas the presence of a pharmacy for internal usage would have a protective effect. Actually, we observed that living in NH with a special care unit is significantly associated with the prescription of drugs with an unfavorable benefit-to-risk ratio. Residents requiring psychiatric advice are more likely to be treated by psychotropic drugs, most of which are inappropriate for the elderly (*e.g.* long half-life benzodiazepines). For a resident living in NH, the ease of access to psychiatric advice and a potential hospitalization in a psychiatric unit, could explain the increase in PIDPs. We also expected that the re-evaluation of drug prescriptions since the admission into the NH would result in a decreased likelihood of PIDP. However, we found the opposite. The variable “re-evaluation of drug prescriptions” only concerned the re-evaluation after the admission of the resident to the NH. Considering the fact that the median length of stay for residents in the NH is 2.75 years and that 20 % of residents are institutionalized less than 1 year<sup>38</sup>, the re-evaluation had to have been performed well in advance at the start of the study for most residents.

Age, number of drugs prescribed and number of comorbidities are well known to be associated with an increased likelihood of PIDP<sup>39</sup>. Cognitive impairment has been shown to reduce the risk for inappropriate medication use in some studies<sup>15,40</sup> and to increase in others<sup>41,42</sup>. In our study, residents with dementia were less likely to have PIDP than those without. In the United States, after a warning from the Food and Drug Administration (FDA) concerning the risk of an increased mortality, 39% of NHs reported that they had reduced their consumption of neuroleptics in patients with dementia<sup>43</sup>. In our study, the prevalence of neuroleptic prescribing was shown to be high and that these drugs contributed to PIDP. During the past five years, the French HAS has launched a national program (AMI-Alzheimer program) to reduce neuroleptic prescribing<sup>44</sup>. The decreased likelihood of PIDP in patients with dementia could be partly due to the implementation of these guidelines, even if the use of these drugs in the elderly decreased in France between 2003 and 2011, particularly in patients with dementia<sup>45</sup>. Furthermore, patients with dementia are usually benefiting from a specialized medical follow-up, which results in some caution for prescribing. These subjects generally do not complain, which may limit the number of drugs prescribed such as analgesics<sup>27</sup>, and consequently the likelihood of PIDP.

The main classes involved in PIDP were related to the nervous system (*i.e.* long half-life benzodiazepines and neuroleptics), the alimentary tract and metabolism (*i.e.* PPI), and the cardiovascular system (*i.e.* cerebral vasodilators), as observed in previous studies<sup>46,47</sup>. Despite the fact that long half-life benzodiazepines predispose the elderly to adverse events, such as falls<sup>48,49</sup>, they were frequently reported in our study. Long half-life benzodiazepines were the main drugs prescribed among those with an unfavorable benefit-to-risk ratio according to the Laroche's list<sup>22</sup>, and women were more likely to be exposed than men. Cerebral vasodilators (*e.g.* ergot derivatives, Ginkgo-biloba, naftidrofuryl, nicergoline, piribedil...) accounted for 5.9% of all prescription. In fact, several studies have found that these drugs are widely prescribed to the elderly in France without any pharmacological evidence<sup>50</sup>. Use of PPI has clear benefits in the treatment of upper gastrointestinal tract disorders and in conditions of increased acid secretion. They are widely used, particularly in the elderly, and among those taking non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)<sup>28</sup>. Incidentally, the elderly are often prescribed off-label PPI for unclear indications and for long periods<sup>51</sup>. However, several studies have reported an association between PPI prescribing and pneumonia<sup>52,53</sup> or fractures<sup>54</sup>. In the IQUARE study, 13.5% of PPIs users had a peptic ulcer and/or took NSAIDs<sup>28</sup>. In our analysis, PPI prescribing was considered as potentially inappropriate in the context of off-label use. Drug-drug interactions were mainly represented by those involving PPIs (*i.e.* ésomeprazole, lanzoprazole) with antiplatelet agent (*i.e.* clopidogrel), and dopamine with dopamine antagonists. A pharmacological interaction between clopidogrel and some PPIs has been proposed based on mutual CYP450-dependent metabolism, but the influence on clinical outcomes has been conflicting and reported from non-randomized observational studies. Despite this inconsistency, a clinically important interaction cannot be definitively excluded, particularly among patients with higher overall cardiovascular risk<sup>55</sup>; therefore it has been considered as a PIDP in this study.

In our study, the prevalence of the PIDP is higher than usually found in the literature in Europe and the United States<sup>16,18</sup>. The Laroche's list<sup>22</sup> is a French update of the Beers criteria<sup>20</sup>. Studies using the Beers criteria<sup>20</sup> reported prevalence rates of PIDP ranging from 12 to 50% among NH residents<sup>15-18</sup>. Prescriptions with at least one drug with an unfavorable benefit-to-risk ratio according to the

Laroche's list<sup>22</sup> represented 21.6% of prescriptions in our study, which is similar to the prevalence reported in the literature.

Our study has several strengths. First, we used the Laroche's list<sup>22</sup> as a criterion to define PIDP. This list has been developed for elderly patients at the age of 75 years and older<sup>22</sup> and according to drugs available in France. Second, we included NHs of all geographical locations (rural, semi-rural and urban) and demographic characteristics of NH residents are comparable to those of national surveys conducted by the French Ministry of Health in 2011<sup>56</sup>. Finally, the large sample analyzed and the fact that IQUARE study is not focused on drug prescribing, make this work an innovative pharmacoepidemiological approach.

Some limitations could be acknowledged. First, the cross-sectional study design does not allow to establish a causal relationship between PIDP in NHs and studied variables. Moreover, the duration of drugs prescription was not available. Although occasional drug use may constitute a bias, previous studies have shown that inappropriate medication use remains in the long-term for the majority of older people<sup>41</sup>. Second, in the IQUARE study, NHs were included on a voluntary basis. Therefore, it may have resulted in a selection bias, favoring the participation of NHs with medical staff more aware of the importance of medical research. Finally, the definition of our primary outcome measure may have resulted in underestimating the prevalence of PIDP. When there was a lack of information on the indication of the different drugs prescribed, prescriptions were not classified as potentially inappropriate, considering that there may have been specific medical conditions justifying the prescription of some drugs. Moreover, our primary outcome measure focused on drugs that are being used, rather than underused. It does not provide a complete assessment of potentially inappropriate prescribing of drug therapy. Previous work has highlighted the importance of viewing potentially inappropriate prescribing by taking into account of underprescribing of beneficial therapies<sup>21</sup>.

## **CONCLUSION**

This study provides the first multilevel findings of prescribing drugs with an unfavorable benefit-to-risk ratio among NH residents in France. Structural and organizational factors in NHs would be easier

to change than individual characteristics of residents. Gaining a better understanding of the factors influencing PIDP can help to determine the interventions that should be implemented.

## REFERENCES

1. Rolland Y, Aquino J-P, Andrieu S, et al. Identification of the main domains for quality of care and clinical research in nursing homes. *J Nutr Health Aging*. 2011;15(5):410-424.
2. Roth MT, Ivey JL. Self-reported medication use in community-residing older adults: A pilot study. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2005;3(3):196-204.
3. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med*. 2003;163(22):2716-2724. doi:10.1001/archinte.163.22.2716.
4. Gurwitz JH, Field TS, Judge J, et al. The incidence of adverse drug events in two large academic long-term care facilities. *Am J Med*. 2005;118(3):251-258. doi:10.1016/j.amjmed.2004.09.018.
5. Nguyen JK, Fouts MM, Kotabe SE, Lo E. Polypharmacy as a risk factor for adverse drug reactions in geriatric nursing home residents. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2006;4(1):36-41. doi:10.1016/j.amjopharm.2006.03.002.
6. Tjia J, Gurwitz JH, Briesacher BA. Challenge of changing nursing home prescribing culture. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2012;10(1):37-46. doi:10.1016/j.amjopharm.2011.12.005.
7. Bronskill SE, Gill SS, Paterson JM, Bell CM, Anderson GM, Rochon PA. Exploring variation in rates of polypharmacy across long term care homes. *J Am Med Dir Assoc*. 2012;13(3):309.e15-21. doi:10.1016/j.jamda.2011.07.001.
8. Hartikainen S, Lönnroos E, Louhivuori K. Medication as a risk factor for falls: critical systematic review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62(10):1172-1181.
9. Cherubini A, Eusebi P, Dell'Aquila G, et al. Predictors of hospitalization in Italian nursing home residents: the U.L.I.S.S.E. project. *J Am Med Dir Assoc*. 2012;13(1):84.e5-10. doi:10.1016/j.jamda.2011.04.001.
10. Mallet L, Spinewine A, Huang A. The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet*. 2007;370(9582):185-191. doi:10.1016/S0140-6736(07)61092-7.
11. Garfinkel D, Mangin D. Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older adults: addressing polypharmacy. *Arch Intern Med*. 2010;170(18):1648-1654. doi:10.1001/archinternmed.2010.355.
12. Spinewine A, Schmader KE, Barber N, et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet*. 2007;370(9582):173-184. doi:10.1016/S0140-6736(07)61091-5.
13. O'Mahony D, Gallagher PF. Inappropriate prescribing in the older population: need for new criteria. *Age Ageing*. 2008;37(2):138-141. doi:10.1093/ageing/afm189.
14. Aparasu RR, Mort JR. Inappropriate prescribing for the elderly: beers criteria-based review. *Ann Pharmacother*. 2000;34(3):338-346.
15. Dhall J, Larrat EP, Lapane KL. Use of potentially inappropriate drugs in nursing homes. *Pharmacotherapy*. 2002;22(1):88-96.

16. Lau DT, Kasper JD, Potter DEB, Lyles A. Potentially inappropriate medication prescriptions among elderly nursing home residents: their scope and associated resident and facility characteristics. *Health Serv Res.* 2004;39(5):1257-1276. doi:10.1111/j.1475-6773.2004.00289.x.
17. Briesacher B, Limcangco R, Simoni-Wastila L, Doshi J, Gurwitz J. Evaluation of nationally mandated drug use reviews to improve patient safety in nursing homes: a natural experiment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(6):991-996. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53314.x.
18. Zuckerman IH, Hernandez JJ, Gruber-Baldini AL, et al. Potentially inappropriate prescribing before and after nursing home admission among patients with and without dementia. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2005;3(4):246-254.
19. Hosia-Randell HMV, Muurinen SM, Pitkälä KH. Exposure to potentially inappropriate drugs and drug-drug interactions in elderly nursing home residents in Helsinki, Finland: a cross-sectional study. *Drugs Aging.* 2008;25(8):683-692.
20. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med.* 1991;151(9):1825-1832.
21. O'Mahony D, Gallagher P, Ryan C, et al. STOPP & START criteria: A new approach to detecting potentially inappropriate prescribing in old age. *Eur Geriatr Med.* 2010;1(1):45-51. doi:10.1016/j.eurger.2010.01.007.
22. Laroche M-L, Charmes J-P, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007;63(8):725-731. doi:10.1007/s00228-007-0324-2.
23. Hanlon JT, Fillenbaum GG, Kuchibhatla M, et al. Impact of inappropriate drug use on mortality and functional status in representative community dwelling elders. *Med Care.* 2002;40(2):166-176.
24. Keely JL, American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. Pharmacist scope of practice. *Ann Intern Med.* 2002;136(1):79-85.
25. De Souto Barreto P, Lapeyre-Mestre M, Mathieu C, et al. A multicentric individually-tailored controlled trial of education and professional support to nursing home staff: research protocol and baseline data of the IQUARE study. *J Nutr Health Aging.* 2013;17(2):173-178. doi:10.1007/s12603-013-0008-9.
26. De Souto Barreto P, Lapeyre-Mestre M, Mathieu C, et al. Indicators of benzodiazepine use in nursing home residents in France: a cross-sectional study. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14(1):29-33. doi:10.1016/j.jamda.2012.09.002.
27. De Souto Barreto P, Lapeyre-Mestre M, Vellas B, Rolland Y. Potential underuse of analgesics for recognized pain in nursing home residents with dementia: a cross-sectional study. *Pain.* 2013;154(11):2427-2431. doi:10.1016/j.pain.2013.07.017.
28. De Souto Barreto P, Lapeyre-Mestre M, Mathieu C, et al. Prevalence and associations of the use of proton-pump inhibitors in nursing homes: a cross-sectional study. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14(4):265-269. doi:10.1016/j.jamda.2012.10.018.
29. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. Available at: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Accessed January 29, 2014.

30. Ministère des affaires sociales et de la santé. Base de données publique des médicaments. Available at: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>. Accessed December 13, 2013.
31. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Available at: <http://ansm.sante.fr/>. Accessed December 13, 2013.
32. Haute Autorité de Santé (HAS). Recommandations de bonnes pratique clinique chez les personnes âgées. Available at: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_39085/fr/recherche?portlet=c\\_39085&text=personnes+%C3%A2g%C3%A9es&opSearch=&lang=fr&FACET\\_TYPE=guidelines](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_39085/fr/recherche?portlet=c_39085&text=personnes+%C3%A2g%C3%A9es&opSearch=&lang=fr&FACET_TYPE=guidelines). Accessed December 13, 2013.
33. Hox J. Applied multilevel analysis. 1995.
34. Hosmer D, Lemeshow S. Model building strategies and methods for logistic regression. In: applied logistic regression. 2 nd ed. 2000:92-142.
35. Hosmer DW, Hosmer T, Le Cessie S, Lemeshow S. A comparison of goodness-of-fit tests for the logistic regression model. *Stat Med*. 1997;16(9):965-980.
36. Hughes CM, Lapane KL, Mor V. Influence of facility characteristics on use of antipsychotic medications in nursing homes. *Med Care*. 2000;38(12):1164-1173.
37. Rochon PA, Stukel TA, Bronskill SE, et al. Variation in nursing home antipsychotic prescribing rates. *Arch Intern Med*. 2007;167(7):676-683. doi:10.1001/archinte.167.7.676.
38. Rolland Y, Abellan van Kan G, Hermabessiere S, Gerard S, Guyonnet Gillette S, Vellas B. Descriptive study of nursing home residents from the REHPA network. *J Nutr Health Aging*. 2009;13(8):679-683.
39. Lau DT, Kasper JD, Potter DEB, Lyles A, Bennett RG. Hospitalization and death associated with potentially inappropriate medication prescriptions among elderly nursing home residents. *Arch Intern Med*. 2005;165(1):68-74. doi:10.1001/archinte.165.1.68.
40. Chiang L, Hirsch SH, Reuben DB. Predictors of medication prescription in nursing homes. *J Am Med Dir Assoc*. 2000;1(3):97-102.
41. Hanlon JT, Schmader KE, Boult C, et al. Use of inappropriate prescription drugs by older people. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(1):26-34.
42. Lang PO, Vogt-Ferrier N, Hasso Y, et al. Interdisciplinary geriatric and psychiatric care reduces potentially inappropriate prescribing in the hospital: interventional study in 150 acutely ill elderly patients with mental and somatic comorbid conditions. *J Am Med Dir Assoc*. 2012;13(4):406.e1-7. doi:10.1016/j.jamda.2011.03.008.
43. Lester P, Kohen I, Stefanacci RG, Feuerman M. Antipsychotic drug use since the FDA black box warning: survey of nursing home policies. *J Am Med Dir Assoc*. 2011;12(8):573-577. doi:10.1016/j.jamda.2010.04.005.
44. Haute Autorité de Santé. Programme AMI-ALZHEIMER : Alerte et Maitrise de l'iatrogénie des Neuroleptiques dans la maladie d'Alzheimer. Available at: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-10/v18\\_brochure-ami\\_alzheimer.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-10/v18_brochure-ami_alzheimer.pdf).

45. Gallini A, Andrieu S, Donohue JM, Oumouhou N, Lapeyre-Mestre M, Gardette V. Trends in use of antipsychotics in elderly patients with dementia: Impact of national safety warnings. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. 2014;24(1):95-104. doi:10.1016/j.euroneuro.2013.09.003.
46. Brulhart MI, Wermeille JP. Multidisciplinary medication review: evaluation of a pharmaceutical care model for nursing homes. *Int J Clin Pharm*. 2011;33(3):549-557. doi:10.1007/s11096-011-9506-1.
47. Montastruc F, Gardette V, Cantet C, et al. Potentially inappropriate medication use among patients with Alzheimer disease in the REAL.FR cohort: be aware of atropinic and benzodiazepine drugs! *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(8):1589-1597. doi:10.1007/s00228-013-1506-8.
48. Cumming RG, Le Couteur DG. Benzodiazepines and risk of hip fractures in older people: a review of the evidence. *CNS Drugs*. 2003;17(11):825-837.
49. Allain H, Bentué-Ferrer D, Polard E, Akwa Y, Patat A. Postural instability and consequent falls and hip fractures associated with use of hypnotics in the elderly: a comparative review. *Drugs Aging*. 2005;22(9):749-765.
50. Bouvenot G, Consumption and prescription of “cerebral vasodilators” in community AFSSAPS. Available at: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/5f7c8b4942b1fc927ad7d2b11f13ddf7.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5f7c8b4942b1fc927ad7d2b11f13ddf7.pdf). Accessed February 14, 2014.
51. Sheen E, Triadafilopoulos G. Adverse effects of long-term proton pump inhibitor therapy. *Dig Dis Sci*. 2011;56(4):931-950. doi:10.1007/s10620-010-1560-3.
52. Herzig SJ, Howell MD, Ngo LH, Marcantonio ER. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia. *JAMA J Am Med Assoc*. 2009;301(20):2120-2128. doi:10.1001/jama.2009.722.
53. Van der Maarel-Wierink CD, Vanobbergen JNO, Bronkhorst EM, Schols JMGA, de Baat C. Risk factors for aspiration pneumonia in frail older people: a systematic literature review. *J Am Med Dir Assoc*. 2011;12(5):344-354. doi:10.1016/j.jamda.2010.12.099.
54. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Proton pump inhibitor use and the antifracture efficacy of alendronate. *Arch Intern Med*. 2011;171(11):998-1004. doi:10.1001/archinternmed.2011.20.
55. Scott SA, Owusu Obeng A, Hulot J-S. Antiplatelet drug interactions with proton pump inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2014;10(2):175-189. doi:10.1517/17425255.2014.856883.
56. Direction de la Recherche, des Etudes, de l’Evaluation et des Statistiques. Enquête auprès des établissements d’hébergement pour personnes âgées en 2011 (EHPA 2011, DREES) - Premières données - juillet 2013 [Internet]. [cité le 20 sept 2013]. Disponible sur: [http://www.drees.sante.gouv.fr/IMG/pdf/ehpa2011\\_premiers\\_resultats\\_juillet2013.pdf](http://www.drees.sante.gouv.fr/IMG/pdf/ehpa2011_premiers_resultats_juillet2013.pdf)

**Table 1. Resident characteristics (level 1) and comparison between residents with potentially inappropriate drug prescribing (PIDP) and residents without PIDP.**

Resident characteristics	Residents			P value <sup>c</sup>
	Total (n=974)	With PIDP (n=688)	Without PIDP (n=286)	
Age, mean [SD], (years) <sup>a</sup>	85.8 [8.4]	86.1 [8.1]	84.9 [9.1]	0.04
Gender, No. (%)				0.70
Men	274 (28.1)	196 (28.5)	78 (27.3)	
Women	700 (71.9)	492 (71.5)	208 (72.7)	
ADL score, No. (%)				0.13
0 to 2	465 (47.7)	331 (48.1)	134 (46.9)	
2.5 to 4	217 (22.3)	142 (20.6)	75 (26.2)	
4.5 to 6	292 (30.0)	215 (31.3)	77 (26.9)	
Charlson Comorbidity Index, No. (%)				0.003
0	295 (30.3)	190 (27.6)	105 (36.7)	
1	262 (26.9)	181 (26.3)	81 (28.3)	
≥ 2	417 (42.8)	317 (46.1)	100 (35.0)	
Number of drugs prescribed, mean [SD]	8.1 [3.4]	8.8 [3.3]	6.2 [3.0]	< .001
Re-evaluation of drug prescriptions (ref. no), No. (%)	690 (70.8)	502 (73.0)	188 (65.7)	0.02
Hospitalization in the last 12 months, No. (%) <sup>b</sup>				0.25
0	668 (70.8)	472 (70.7)	196 (71.3)	
1	204 (21.6)	140 (21.0)	64 (23.3)	
≥ 2	71 (7.5)	56 (8.4)	15 (5.5)	
Diet with nutritional supplement (ref. no), No. (%)	60 (6.2)	39 (5.7)	21 (7.3)	0.32
Fall in the last 12 months (ref. no), No. (%)	403 (41.4)	280 (40.7)	123 (43.0)	0.51
Diseases				
Congestive heart failure (ref. no), No. (%)	185 (19.0)	143 (20.8)	42 (14.7)	0.03
Peripheral vascular disease (ref. no), No. (%)	187 (19.2)	139 (20.2)	48 (16.8)	0.22
Myocardial infarction (ref. no), No. (%)	106 (10.9)	80 (11.6)	26 (9.1)	0.25
Stroke (no hemiplegia) (ref. no), No. (%)	130 (13.3)	98 (14.2)	32 (11.2)	0.20
Epilepsy (ref. no), No. (%)	44 (4.5)	28 (4.1)	16 (5.6)	0.30
Diabetes (ref. no), No. (%)	147 (15.1)	112 (16.3)	35 (12.2)	0.11
Chronic lung disease (ref. no), No. (%)	109 (11.2)	82 (11.9)	27 (9.4)	0.26
Peptic ulcer (ref. no), No. (%)	54 (5.5)	38 (5.5)	16 (5.6)	0.96
Dementia (ref. no), No. (%)	408 (41.9)	272 (39.5)	136 (47.6)	0.02
Depression (ref. no or don't know), No. (%)	325 (33.4)	237 (34.4)	88 (30.8)	0.27
Psychiatric disease, excluding depression (ref. no), No. (%)	184 (18.9)	118 (17.1)	66 (23.1)	0.03
Drug prescriptions				
Antithrombotic agents (ref. no), No. (%)	489 (50.2)	369 (53.6)	120 (42.0)	< .001
Anxiolytics (ref. no), No. (%)	421 (43.2)	344 (50.0)	77 (26.9)	< .001
Antidepressants (ref. no), No. (%)	420 (43.1)	306 (44.5)	114 (39.9)	0.19
Antipsychotics (ref. no), No. (%)	258 (26.5)	217 (31.5)	41 (14.3)	< .001
Proton pump inhibitors (ref. no), No. (%)	376 (38.6)	352 (51.2)	24 (8.4)	< .001

Abbreviations: SD, Standard Deviation; ADL, Activities of Daily Living.

<sup>a</sup> Missing data for 1 resident ; <sup>b</sup> Missing data for 31 residents; <sup>c</sup> Comparison between residents with potentially inappropriate drug prescribing (PIDP) and residents without PIDP.

**Table 2. Nursing home characteristics (level 2) and comparison between residents with potentially inappropriate drug prescribing (PIDP) and residents without PIDP.**

Nursing home characteristics	Nursing Homes (n=175)	Residents (n=974)		P value <sup>a</sup>
		With PIDP (n=688)	Without PIDP (n=286)	
Ownership status, No. (%)				0.82
Public	85 (48.6)	347 (50.4)	142 (49.7)	
Private (nonprofit and for profit)	90 (51.4)	341 (49.6)	144 (50.4)	
Geographical location, No. (%)				0.48
Rural (< 2000 inhabitants)	63 (36.0)	224 (32.6)	103 (36.0)	
Semi-rural (2000 to 9999 inhabitants)	46 (26.3)	198 (28.8)	73 (25.5)	
Urban (> 9999 inhabitants)	66 (37.7)	266 (38.7)	110 (38.5)	
Comprehensive geriatric care network, No. (%)				0.22
No	112 (64.0)	459 (66.7)	179 (62.6)	
Yes	63 (36.0)	229 (33.3)	107 (37.4)	
Special Care Unit, No. (%)				0.04
No	111 (63.4)	444 (64.5)	164 (57.3)	
Yes	64 (36.6)	244 (35.5)	122 (42.7)	
Pharmacy for internal usage, No. (%)				0.07
No	144 (82.3)	535 (77.8)	237 (82.9)	
Yes	31 (17.7)	153 (22.2)	49 (17.1)	
Computerized medical charts, No. (%)				0.83
No	33 (18.9)	133 (19.3)	57 (19.9)	
Yes	142 (81.1)	555 (80.7)	229 (80.1)	
Drug formulary used by general practitioners, No. (%)				0.36
No	125 (71.4)	468 (68.0)	203 (71.0)	
Yes	50 (28.6)	220 (32.0)	83 (29.0)	
General practitioners per 100 NH beds, mean [SD]	19.4 [12.3]	18.5 [11.6]	18.6 [11.9]	0.83
Training of coordinating physician, No. (%)				0.99
High	102 (58.3)	434 (63.1)	180 (62.9)	
Intermediate	52 (29.7)	186 (27.0)	78 (27.3)	
Low	21 (12.0)	68 (9.9)	28 (9.8)	
Access to geriatric advice and/or to hospitalization in a geriatric unit, No. (%)				0.65
None or difficult	23 (13.1)	94 (13.7)	36 (12.6)	
Very easy or easy	152 (86.7)	594 (86.3)	250 (87.4)	
Access to psychiatric advice and/or to hospitalization in a psychiatric unit, No. (%)				0.06
None or difficult	69 (39.4)	273 (39.7)	132 (46.2)	
Very easy or easy	106 (60.6)	415 (60.3)	154 (53.9)	

Abbreviations: SD, Standard Deviation.

<sup>a</sup> Comparison between residents with potentially inappropriate drug prescribing (PIDP) and residents without PIDP.

**Table 3. Prevalence of potentially inappropriate drug prescribing (PIDP) and other potential drug-related problems among residents.**

	Residents (n=974)
<b>Potential drug-related problems</b>	
<b>Primary outcome measure (PIDP), No. (%)</b>	<b>688 (70.6)</b>
Drug with an unfavorable benefit-to-risk ratio, No. (%)	656 (65.3)
According to the Laroche's list <sup>22</sup> , No. (%)	210 (21.6)
According to clinical and biological patients' data, No. (%)	569 (58.2)
Drug with questionable efficacy according to the Laroche's list <sup>22</sup> , No. (%)	58 (5.9)
Absolute contraindication, No. (%)	48 (4.9)
Significant drug-drug interaction, No. (%)	44 (4.5)
<b>Other potential drug-related problems</b>	
Drug with questionable efficacy (except those in the Laroche's list <sup>22</sup> ), No. (%)	135 (13.9)
Presence of untreated condition, No. (%) <sup>a</sup>	778 (79.9)
A drug should be added to have an optimum treatment, No. (%)	80 (8.2)
The same drug prescribed twice or more, No. (%)	36 (3.7)
Concomitant prescription of psychotropic drugs: $\geq 3$ , No. (%)	221 (22.7)
$\geq 2$ antipsychotics, No. (%)	70 (7.2)
$\geq 2$ benzodiazépines, No. (%)	14 (1.4)
$\geq 2$ anxiolytic benzodiazepines, No. (%)	12 (1.2)
$\geq 2$ hypnotic benzodiazepines, No. (%)	3 (0.3)
$\geq 2$ antidépresseurs ou plus, No. (%)	13 (1.3)
Concomitant prescription of diuretics: $\geq 2$ , No. (%)	38 (3.9)
Concomitant prescription of antihypertensive drugs: $\geq 4$ , No. (%)	43 (4.4)

<sup>a</sup> Mainly represented by no prescription of vitamin D.

**Table 4. Most frequent inappropriate drugs prescribed according to each component of PIDP (n=974).**

Components of PIDP	Drug class	Drug	Residents, No. (%)
<b>Drug with an unfavorable benefit-to-risk ratio according to the Laroche's list<sup>22</sup></b>			<b>210 (21.6)</b>
	<b>Anxiolytics</b>		<b>158 (16.2)</b>
		bromazepam	59 (6.1)
		hydroxyzine	43 (4.4)
		prazepam	31 (3.2)
		meprobamate, combinations	16 (1.6)
		potassium chlorazepate	11 (1.1)
	<b>Hypnotics and sedatives</b>		<b>14 (1.4)</b>
		potassium chlorazepate + acepromazine + aceprometazine	11 (1.1)
<b>Drug with an unfavorable benefit-to-risk ratio according to clinical and biological patients' data</b>			<b>569 (58.2)</b>
<b>Not recommended<sup>30-32</sup></b>			<b>562 (57.7)</b>
	<b>Neuroleptics<sup>a</sup></b>		<b>137 (14.1)</b>
		risperidone	40 (4.1)
		tiapride	31 (3.2)
		haloperidol	28 (2.9)
	<b>Organic nitrates</b>	glyceryl trinitrate	<b>71 (7.3)</b>
	<b>Carbamates (all)</b>	meprobamate	<b>64 (6.6)</b>
	<b>Analgesics and antipyretics</b>		<b>42 (4.3)</b>
		paracetamol, effervescent form <sup>b</sup>	22 (2.3)
		paracetamol, combinations with psycholeptics	15 (1.5)
	<b>Preparations inhibiting uric acid production</b>	allopurinol	<b>28 (2.9)</b>
	<b>Drugs affecting bone structure and mineralization</b>	strontium ranelate	<b>20 (2.1)</b>
	<b>Selective calcium channel blockers with direct cardiac effects</b>	verapamil	<b>16 (1.6)</b>
	<b>Vasodilators used in cardiac diseases</b>	nicorandil <sup>b</sup>	<b>8 (0.8)</b>

**Table 4. Most frequent inappropriate drugs prescribed according to each component of PIDP (n=974). (continued)**

Components of PIDP	Drug class	Drug	Residents, No. (%)
<b>Off-label use<sup>30,31</sup></b>			<b>306 (31.4)</b>
	<b>Proton pump inhibitors (all)</b>		<b>283 (29.1)</b>
		omeprazole	62 (6.4)
		lanzaprazole	47 (4.8)
	<b>Antiepileptics</b>	clonazepam	32 (3.3)
<b>Drug with questionable efficacy according to the Laroche's list<sup>22</sup></b>			<b>58 (5.9)</b>
	<b>Anti-dementia drugs</b>	Ginkgo biloba	<b>25 (2.6)</b>
	<b>Peripheral vasodilators</b>		<b>24 (2.5)</b>
		naftidrofuryl	15 (1.5)
		vinburnine	4 (0.4)
<b>Absolute contraindication<sup>30,31</sup></b>			<b>48 (4.9)</b>
<b>Severe hepatic disease</b>			<b>9 (0.9)</b>
	<b>Benzodiazepine related drugs (all)</b>		<b>5 (0.5)</b>
		zopiclone	4 (0.4)
		zolpidem	1 (0.1)
	<b>HMG CoA reductase inhibitors (all)</b>		<b>3 (0.3)</b>
		atorvastatin	2 (0.2)
		simvastatin	1 (0.1)
<b>Severe renal insufficiency</b>			<b>9 (0.9)</b>
	<b>NSAIDs (all)</b>		<b>2 (0.2)</b>
		diclofenac	1 (0.1)
		celecoxib	1 (0.1)
	<b>Agents acting on the renin-angiotensin system (all)</b>		<b>2 (0.2)</b>
		perindopril and diuretics	1 (0.1)
		olmesartan, medoxomil and diuretics	1 (0.1)
<b>Significant drug-drug interactions<sup>30,31</sup></b>			<b>44 (4.5)</b>
	<b>Proton pump inhibitors with antiplatelet agent</b>	esomeprazole with clopidogrel, or lansoprazole with clopidogrel	<b>18 (1.8)</b>

Abbreviations: NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs.

<sup>a</sup> Not recommended if resident has neither psychiatric disease nor aggressive behavior.

<sup>b</sup> Not recommended if resident has congestive heart failure or myocardial infarction.

**Table 5. Resident and nursing home characteristics associated with potentially inappropriate drug prescribing (PIDP). Multivariable logistic regression.**

	Multilevel logistic regression <sup>b</sup>		Fixed effects logistic regression <sup>d</sup>		
	Model 1 (empty model)		Final adjusted model <sup>e</sup>		
			OR	95% CI	P value
<b>Fixed effects</b>					
<i><b>Resident characteristics</b></i>					
Age, (years) <sup>a</sup>			1.02	1.01-1.03	0.04
Gender					0.99
Men			1		
Women			0.99	0.72-1.39	
Dementia					0.02
No			1	-	
Yes			0.70	0.53-0.94	
Charlson Comorbidity Index					0.01
0			1	-	
1			1.22	0.85-1.74	
≥ 2			1.72	1.23-2.41	
Re-evaluation of drug prescriptions					0.02
No or don't know			1	-	
Yes			1.45	1.07-1.96	
<i><b>Nursing Home characteristics</b></i>					
Comprehensive geriatric care network					0.08
No			1	-	
Yes			0.77	0.57-1.03	
Access to psychiatric advice and/or to hospitalization in a psychiatric unit					0.04
None or difficult			1	-	
Very easy or easy			1.36	1.02-1.82	
<b>Random effect</b>	variance	P Value	-	-	-
Nursing Home	7.82 e <sup>-10</sup>	0.99 <sup>e</sup>	-	-	-

Abbreviations : OR, Odds Ratio; 95% CI, Confidence Interval; ADL, Activities of Daily Living.

<sup>a</sup> Missing data for 1 resident.

<sup>b</sup> Multilevel models with level 1 (residents, n=973) and level 2 (nursing homes, n=175).

<sup>c</sup> No random effect (variance not significantly different from zero).

<sup>d</sup> Fixed effects logistic regression (n=973 residents).

<sup>e</sup> Multivariate analysis initially including the following variables:

resident characteristics: age, gender, Charlson Comorbidity Index, dementia, ADL, re-evaluation of drug prescriptions.

nursing home characteristics: comprehensive geriatric care network, special care unit, pharmacy for internal usage, access to psychiatric advice and/or to hospitalization in a psychiatric unit.

**Table 6. Resident and nursing home characteristics associated with the prescription of drugs with an unfavorable benefit-to-risk ratio according to the Laroche's list. Multilevel logistic regression.**

	Multilevel models <sup>b</sup>							
	Model 1 (empty model)		Model 2 <sup>d</sup>			Final adjusted model <sup>c</sup> (full model)		
			OR	95% CI	P value	OR	95% CI	P value
<b>Fixed effects</b>								
<i>Resident characteristics (level 1)</i>								
Age, (years) <sup>a</sup>			0.98	0.96-0.99	0.04	0.98	0.96-0.99	0.049
Gender					<.001			<.001
Men			1	-		1	-	
Women			2.33	1.54-3.51		2.32	1.54-3.50	
Dementia					<.001			<.001
No			1	-		1	-	
Yes			0.48	0.34-0.68		0.50	0.35-0.71	
Charlson Comorbidity Index					0.51			0.52
0			1	-		1	-	
1			1.25	0.81-1.93		1.25	0.81-1.92	
≥ 2			1.23	0.82-1.84		1.23	0.82-1.84	
<i>Nursing Home characteristics (level 2)</i>								
Special Care Unit								0.015
No						1	-	
Yes						0.63	0.43-0.91	
<b>Random effect</b>	variance	P value	variance			variance		
Nursing Home	0.23	0.03 <sup>e</sup>	0.23			0.18		

Abbreviations: OR, Odds Ratio; 95% CI, Confidence Interval.

<sup>a</sup> Missing data for 1 resident.

<sup>b</sup> Multilevel models with level 1 (residents, n=973) and level 2 (nursing homes, n=175).

<sup>c</sup> Variance significantly different from zero.

<sup>d</sup> Model including only resident characteristics (n=973).

<sup>e</sup> Multivariate analysis initially including the following factors:

resident characteristics: age, gender, Charlson Comorbidity Index, dementia.

nursing home characteristics: comprehensive geriatric care network, geographical location, special care unit, pharmacy for internal usage, access to psychiatric advice and/or to hospitalization in a psychiatric unit, access to geriatric advice and/or to hospitalization in a geriatric unit.

## SERMENT DE GALIEN

*Je jure en présence des Maîtres de la Faculté et de mes condisciples ;*

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

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

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

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

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

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

## Prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée et facteurs associés au sein d'EHPAD de Midi-Pyrénées

**Contexte :** La polymédication est fréquente chez les résidents d'établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD). Ceci peut augmenter le risque de prescriptions potentiellement inappropriées (PPI) et ainsi le risque d'événements iatrogènes médicamenteux tels que les chutes et l'hospitalisation. **Objectifs :** Identifier les PPI chez les résidents d'EHPAD, ainsi que les facteurs structurels et organisationnels associés. **Méthodes :** Il s'agit d'une analyse transversale des données à l'inclusion d'un échantillon représentatif des résidents d'EHPAD de Midi-Pyrénées ayant participé à l'étude française IQUARE. La PPI a été définie à l'aide d'un indicateur spécifique s'appuyant sur le Résumé des Caractéristiques du Produit, la liste de Laroche, et sur les données cliniques disponibles du patient. Les facteurs associés à la PPI ont été recherchés à l'aide de modèles de régression logistique. **Résultats :** Parmi les 974 résidents inclus, 71 % présentaient une PPI, principalement des sujets non déments, présentant un nombre important de comorbidités et polymédiqués. Après ajustement, l'âge (RC=1,02 ; IC 95 % [1,01 – 1,03]) et le nombre de comorbidités (score de Charlson,  $p=0.003$ , score=1 versus 0 : OR<sub>1/0</sub>=1,22 ; IC 95 % [0,85 – 1,74], score  $\geq 2$  versus 0 : OR<sub>2/0</sub>=1,72 ; IC 95 % [1,23 – 2,41]) étaient associés à une augmentation de la prévalence de PPI. En revanche, la présence d'une démence était associée à une prévalence plus faible (RC=0,70 ; IC 95 % [0,53 – 0,94]). Parmi les caractéristiques structurelles et organisationnelles des EHPAD, l'accès à un avis psychiatrique et/ou à une hospitalisation en psychiatrie (RC=1,36 ; IC 95 % [1,02 – 1,82]) ainsi que la réévaluation de la prescription médicamenteuse (RC=1,45 ; IC 95 % [1,07 – 1,96]) étaient associés à une augmentation de la prévalence des PPI. **Conclusion :** Notre étude suggère que certaines caractéristiques des EHPAD sont associées à la PPI.

**MOTS-CLES :** EHPAD, sujets âgés, prescription médicamenteuse, prescription inappropriée, pharmacoépidémiologie.

### Potentially inappropriate drug prescribing and associated factors in Nursing Homes in Midi-Pyrénées region

**Background:** Polymedication is frequent in nursing home (NH) residents. This increases the risk of potentially inappropriate drug prescribing (PIDP), which can lead to adverse drug events such as falls and hospitalization. **Purpose:** To identify PIDP in NH residents and to investigate subject-related, and NH structural and organizational factors associated to PIDP. **Methods:** This cross-sectional study was conducted within a representative sample of the French IQUARE study. PIDP was defined using a specific indicator, based on the Summary of Product Characteristics, on the Laroche's list, and on residents' clinical data. Associated factors were identified using multivariable logistic regression models. **Results:** Among the 974 residents included, 71 % had PIDP. PIDP was more frequent in patients without dementia, with several comorbidities and taking multiple medications. After adjustment, age (OR=1.02; 95% CI [1.01 - 1.03]) and Charlson Comorbidity Index (CCI,  $p=0.003$ , CCI=1 versus 0: OR<sub>1/0</sub>=1.22; 95% CI [0.85 - 1.74], CCI  $\geq 2$  versus 0: OR<sub>2/0</sub>=1.72; 95% CI [1.23 – 2.41]) were associated with an increased likelihood of PIDP. By contrast, dementia was associated with a lower likelihood of PIDP (OR=0.70; 95% CI [0.53 - 0.94]). Among NH structural and organizational characteristics, the access to psychiatric advice and/or to hospitalization in a psychiatric unit (OR=1.36; 95%CI [1.02 – 1.82]) and the presence of a re-evaluation of drug prescriptions (OR=1.45; 95% CI [1.07 - 1.96]) were associated with an increased likelihood of PIDP. **Conclusion:** Our work suggests that some NH characteristics are associated with an increased likelihood of PIDP.

**KEY WORDS:** Nursing Homes, elderly, drug prescribing, inappropriate prescribing, pharmacoepidemiology.

#### DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : PHARMACIE

Mémoire du Diplôme d'Etudes Spécialisées d'Innovation Pharmaceutique et Recherche

DIRECTEURS DE THESE : Docteurs Maryse LAPEYRE-MESTRE et Philippe CESTAC

INTITULE ET ADRESSE DU LABORATOIRE : UMR UPS/INSERM 1027 – Equipe 6. Service de Pharmacologie Médicale et Clinique – Faculté de Médecine – 37 allées Jules Guesde – 31000 TOULOUSE.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR : Université Paul Sabatier Toulouse III – Faculté des Sciences Pharmaceutiques – 31062 TOULOUSE Cedex 09.