

Consommation Médicamenteuse chez le Sujet Agé*

Consommation, Prescription, Iatrogénie et Observance

Professeuse Sylvie Legrain

**la définition proposée pour "sujet âgé" comprend les personnes de plus de 75 ans, ou de plus de 65 ans et poly pathologiques*

La polymédication est, chez le sujet âgé, habituelle et souvent légitime. Mais elle augmente le risque iatrogénique, diminue probablement l'observance des traitements, et a un coût élevé. Mieux prescrire chez le sujet âgé est ainsi un enjeu de santé publique.

En 2001, les personnes âgées de plus de 65 ans représentaient 16% de la population française, et 39% de la consommation de médicaments en ville (1). En 2003, selon les Comptes Nationaux de la Santé, le médicament représente 21% de la consommation de soins et de biens médicaux pour une valeur de 30 milliards d'euros. Entre 2002 et 2003, l'augmentation en valeur des dépenses de médicament a été de 6,5 %.

Le médecin généraliste est le principal prescripteur chez les sujets âgés, qui ont moins souvent recours aux spécialistes que les sujets plus jeunes. La thérapeutique gériatrique n'est pas une priorité de la formation médicale initiale et continue. Les sujets polypathologiques et polymédicamentés sont le plus souvent exclus des essais cliniques. Ceci ne permet pas aux médecins de prescrire de façon optimale. Plusieurs modalités de prescription sub-optimale chez le sujet âgé ont été décrites : l'excès de traitements (« *overuse* »), la prescription inappropriée (« *misuse* ») et l'insuffisance de traitement (« *underuse* »). Les indicateurs de qualité définis dans les pays anglo-saxons pour évaluer la prescription chez le sujet âgé reprennent ces trois modalités.

La iatrogénie médicamenteuse a un coût humain et économique très élevé chez le sujet âgé. Elle serait responsable de plus de 10% des hospitalisations chez les sujets âgés, et de près de 20% chez les octogénaires. Plusieurs études récentes montrent qu'une partie non négligeable de cette iatrogénie grave est évitable.

Enfin les sujets âgés cumulent plusieurs facteurs de risque de mauvaise observance. Ce défaut d'adhésion thérapeutique, dont l'impact clinique est mal connu, nécessite la mise en place de stratégies complexes, centrées sur le patient.

1. Comment se caractérise la consommation médicamenteuse des sujets âgés et quelle est son évolution depuis 30 ans ?

En 2000, des données précises sont disponibles au plan national sur la consommation médicamenteuse **des sujets âgés vivant à domicile**, croisant plusieurs fichiers de données. Les données sont issues pour l'année 2000, de l'Enquête Santé et Protection Sociale (ESPS) de l'Institut de Recherche en Economie de la Santé (IRDES ex CREDES), des données de remboursements de la Sécurité sociale et de l'Enquête Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) d'IMS-Health (2).

67 % des personnes âgées de 65 ans et plus ont acquis au moins un produit pharmaceutique en un mois versus 35 % pour les moins de 65 ans. Cette proportion augmente avec l'âge. Elle est de 65 % parmi les personnes âgées de 65 à 74 ans, de 70 % chez les 75-84 ans et de 69 % chez les 85 ans et plus. En moyenne, la consommation

journalière s'établit à 3,6 médicaments par personne âgée de 65 ans et plus. Elle passe de 3,3 médicaments différents par jour pour les 65-74 ans, à 4,0 pour les 75-84 ans, et 4,6 pour les 85 ans et plus. Les femmes consomment plus que les hommes (3,8 versus 3,3).

En un mois, 8,6 % des personnes âgées achètent un médicament sans ordonnance et 4 % des médicaments acquis par les personnes âgées le sont sans ordonnance.

Pour l'année 2000, la dépense pharmaceutique moyenne est d'environ 850 euros par personne âgée de 65 ans et plus. La dépense augmente significativement avec l'âge, passant de 776 euros pour les personnes âgées de 65 à 74 ans, à 971 euros pour les personnes âgées de 75 ans et plus.

Les dernières données de consommation médicamenteuse sont issues de l'enquête ESPS 2002, réalisée chez les sujets âgés vivant à domicile, par l'IRDES (3) . Cette enquête étudie la consommation un jour donné, et ne permet donc pas de comparaison directe avec les enquêtes précédentes. En effet, celles-ci s'intéressaient à la consommation pendant un mois pour l'enquête de 2000, et trois mois pour les enquêtes décennales antérieures de l'IRDES (ex CREDES).

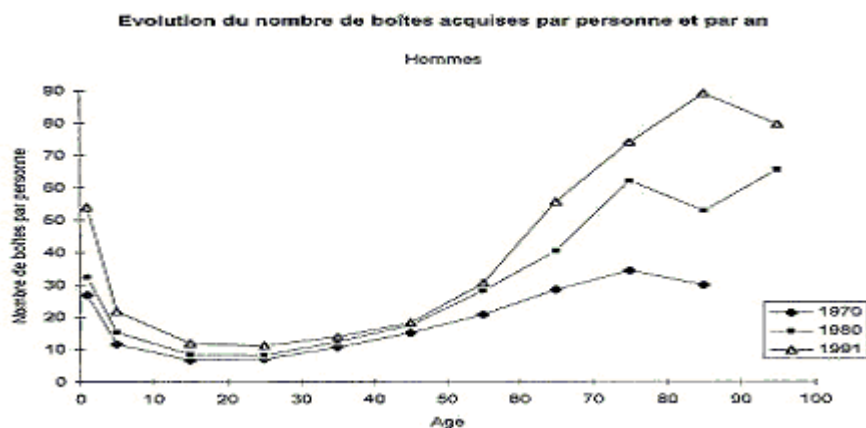
En 2002, le taux de consommateurs de pharmacie (prescrite et non prescrite) sur une journée est de 85,6 % chez les sujets âgés de 65 ans et plus (3). 82,2 % ont consommé au moins un médicament prescrit, et 3,4 % au moins un médicament non prescrit. Le taux de consommateurs de pharmacie prescrite augmente avec l'âge (57,1 % de 50 à 59 ans, 74,9 % de 60 à 69 ans, 82,4 % de 70 à 79 ans et 87 % à partir de 80 ans). A l'inverse, le taux de consommateurs de pharmacie non prescrite diminue avec l'âge (5,9 % de 50 à 59 ans, 4,4 % de 60 à 69 ans, 4,1 % de 70 à 79 ans et 1,4 % à partir de 80 ans). Les raisons de cette baisse de l'automédication au grand âge ne sont pas bien connues, mais cette diminution est retrouvée dès les enquêtes du début des années 1980s.

Les sujets de 65 ans et plus consomment en moyenne 3,9 médicaments différents en une journée. Ce chiffre s'élève à 4,4 pour les sujets âgés de 80 ans et plus.

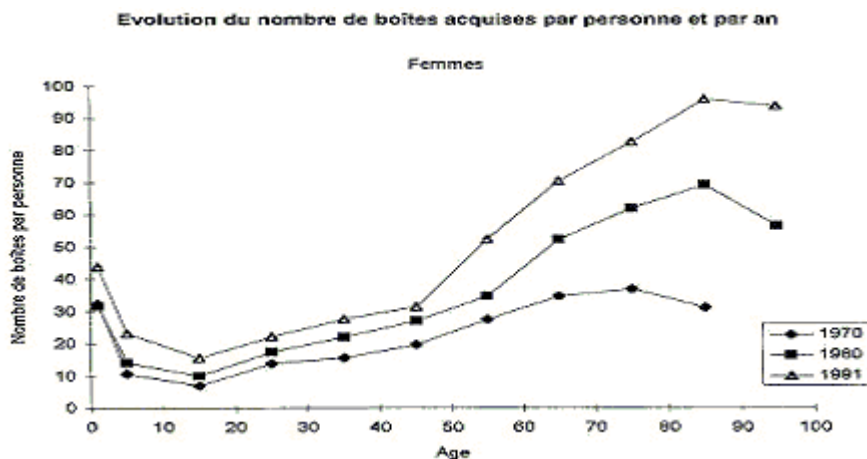
Cette augmentation de la consommation médicamenteuse avec l'âge est relativement récente, comme en témoigne les enquêtes décennales INSEE - CREDES (Figures 1 et 2) (4). Entre 1970 et 1991, l'augmentation a porté essentiellement sur le nombre de conditionnements achetés par les sujets très âgés. Le taux a été multiplié de 109 % chez les plus de 80 ans. Ceci concernait essentiellement les médicaments cardiovasculaires, les anti-diabétiques, et les collyres, notamment bêtabloquants.

Ainsi, une polymédication apparaît dans les années 1990s, dont le premier déterminant est la polyopathie, elle-même fortement liée à l'âge.

Source : CREDES, 1994 (4)



Source : CREDES, 1994 (4)



Pour les personnes vivant en institution, aucune donnée française nationale n'est disponible. Mais celles ci semblent consommer plus de médicaments que celles vivant au domicile si l'on s'en réfère à l'enquête PAQUID : 5,2 médicaments en moyenne par jour, 56% prennent plus de 4 médicaments (5).

• **Comment se décline la consommation médicamenteuse, prescrite ou non, chez les sujets âgés de 65 ans et plus ?**

La consommation pharmaceutique est dominée par **les médicaments à visée cardiovasculaire**.

D'après l'enquête ESPS 2000, 51 % des personnes de 65 ans et plus avaient acheté en un mois au moins un médicament cardiovasculaire (2). Une personne âgée sur cinq déclare avoir acheté au moins une boîte d'antalgique en un mois, contre seulement 12 % pour les moins de 65 ans. Viennent ensuite les médicaments de l'appareil digestif, de l'appareil locomoteur et les psychotropes pour lesquels les taux de consommateurs varient de 16 à 17 %.

Dans la classe des médicaments cardiovasculaires, viennent en tête les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les sartans, puis les hypolipémiants et anti-athéromateux, puis les digitaliques et les anti-arythmiques, et enfin les vaso-dilatateurs nitrés. La 2ème classe la plus prescrite était les médicaments du système nerveux central, 21 % des sujets âgés en avaient acquis dans le mois. On relevait ensuite les médicaments concernant l'appareil digestif (17 %), l'appareil locomoteur (16 %), et les psychotropes (16 %). Le premier poste médicamenteux en terme de volume chez les sujets âgés était le DI-ANTALVIC® suivi du KARDEGIC®, du DOLIPRANE®, puis du VASTAREL®. Parmi les 30 médicaments les plus achetés, il y avait 6 antalgiques, 3 vaso-dilatateurs, et 3 veinotoniques. Si les médicaments étaient classés en terme de dépenses, le MOPRAL® venait en tête, suivi du ZOCOR®, du VASTAREL®, et du TANAKAN®.

L'enquête ESPS 2002 confirme une augmentation depuis 2000 des consommations médicamenteuses concernant l'ensemble des classes médicamenteuses, notamment à visée cardiovasculaire, les médicaments du SNC, incluant les antalgiques, et les psycholeptiques.

Les généralistes sont les principaux prescripteurs chez les sujets âgés.

En médecine libérale, trois séances à destination des personnes âgées sur quatre sont réalisées par les généralistes. 91 % d'entre elles sont suivies d'une ordonnance de pharmacie, alors que ceci ne concerne que 56 % des séances de spécialistes (2).

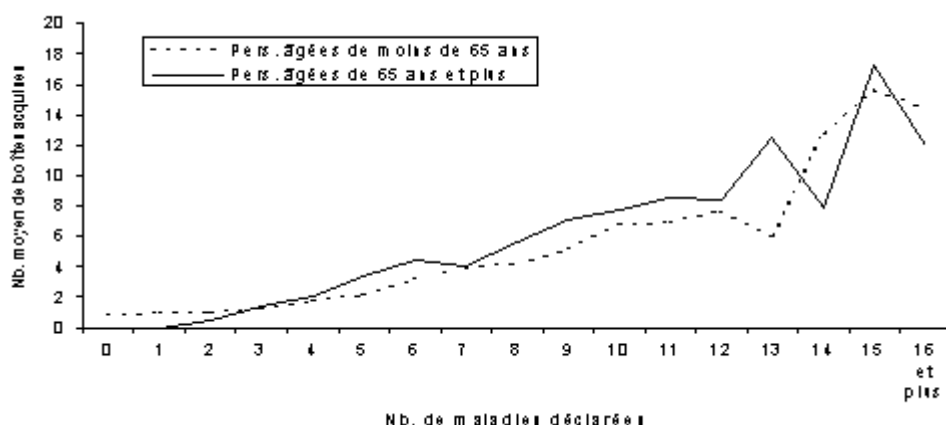
En 2000, le coût moyen d'une ordonnance délivrée aux personnes âgées est de 71 euros (73 pour les ordonnances de généralistes et 61 pour les ordonnances de spécialistes). Les médicaments de l'appareil cardiovasculaire sont largement les plus prescrits chez les personnes âgées (37 % des lignes d'ordonnance, et 44 % des coûts), suivis par les psychotropes (9 %), puis les médicaments du système nerveux central, dominés par les antalgiques (8%) et ceux de l'appareil digestif (8 %) (2).

L'état de santé est le premier déterminant de la consommation pharmaceutique des personnes âgées.

La polypathologie conduit à la polymédication. L'enquête ESPS 2002, comme les précédentes, montre que le taux de consommateurs de médicaments augmente de façon considérable lorsque l'état de santé se dégrade.

Source : CREDES, Enquête ESPS 2000

Relation consommation médicamenteuse et nombre de maladies



Les autres déterminants de la polymédication chez le sujet âgé sont liés à des facteurs culturels et au système de santé. La France est le pays ayant la plus forte consommation de benzodiazépines (BZD), alors que les Français ne semblent pas avoir plus de syndromes anxieux que les autres sujets occidentaux.

Faire un diagnostic est souvent difficile chez le sujet âgé du fait des signes propres au vieillissement, de la symptomatologie atypique des maladies, de la diminution de l'autonomie. Ainsi la prescription est elle trop souvent symptomatique et les diagnostics imprécis (6). Les consultations de généralistes offrent un temps d'écoute et relationnel insuffisant chez les sujets âgés souvent isolés. La brièveté de la consultation ne permet, ni une réévaluation régulière de la polymédication des sujets âgés, ni l'accompagnement de l'arrêt de traitements, devenus dangereux ou inutiles.

• Comment évaluer le rapport bénéfice/risque d'un médicament chez le sujet très âgé ?

Le prescripteur est souvent démuni lors de la prescription d'un médicament chez un sujet de plus de 75 ans, voire 80 ans (7).

Les essais cliniques, avant l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), n'incluent toujours pas assez de sujets âgés de plus de 75 ans (1). De plus, les sujets inclus ne sont ni polypathologiques, et ils ont souvent peu de co-médications. Ils ne sont donc pas représentatifs de la population à qui les médicaments seront prescrits. Il n'est donc pas possible pour le prescripteur d'extrapoler les résultats des essais cliniques à la pratique médicale courante. Ce point a pourtant fait l'objet de recommandations internationales communes à l'Europe, aux Etats-Unis et au Japon dès 1993, non mises en place à ce jour (8).

Il faut cependant distinguer l'évaluation du bénéfice de celle du risque.

Lorsqu'un médicament a une efficacité démontrée chez l'adulte jeune, il est rare que ceci ne soit pas le cas chez le sujet plus âgé (9). Le domaine cardiovasculaire en est un excellent exemple avec une efficacité reconnue sur la morbi-mortalité des traitements anti-hypertenseurs, de l'insuffisance coronaire et de l'insuffisance cardiaque, mais aussi des anticoagulants oraux dans la prévention des événements thromboemboliques chez les sujets âgés ayant une arythmie chronique par fibrillation auriculaire...

Par contre, le risque du médicament est très mal évalué avant l'autorisation de marché du médicament pour deux raisons essentielles : la non inclusion dans les essais de phase 3 de sujets polypathologiques et polymédicamentés et l'insuffisance de recueil des effets indésirables (10-13).

Ceci doit inciter tout prescripteur à être beaucoup plus vigilant lors de la prescription d'un nouveau médicament chez le sujet âgé.

2. La prescription chez le sujet âgé est difficile et peut être optimisée.

Plusieurs modalités de prescription sub-optimale chez le sujet âgé ont été décrites : l'excès de traitements (« *overuse* »), la prescription inappropriée (« *misuse* ») et l'insuffisance de traitement (« *underuse* ») (14)

• L'excès de traitements (« *overuse* »)

Il s'agit de l'utilisation de médicaments prescrits en l'absence d'indication (l'indication n'a jamais existé ou n'existe plus), ou qui n'ont pas prouvé leur efficacité (service médical rendu insuffisant).

L'enquête ESPS 2000 a montré que, parmi les 30 médicaments les plus prescrits en France, 8 d'entre eux avaient un service médical rendu (SMR) insuffisant (2). Il faut rappeler que le SMR est attribué par avis de la Commission de la Transparence, et que la quasi totalité des médicaments remboursables par l'assurance maladie a bénéficié d'une révision de son SMR depuis juin 2001. Près de 20 % des médicaments remboursables en France ont un niveau de SMR insuffisant. Une étude publiée en 2003 a été réalisée de décembre 2001 à novembre 2002 auprès du régime d'assurance maladie des professions indépendantes, appelé CANAM qui couvre trois millions de français (15). Au cours de cette période, les montants dépensés quel que soit le niveau de SMR ont été de 952 000 euros, et les montants remboursés de 700 000 euros. Les médicaments SMR insuffisants représentent 9,36 % des montants dépensés, et 6,36 % des montants remboursés. Ces chiffres sont vraisemblablement extrapolables aux autres régimes de Sécurité Sociale. En proportion, la consommation de médicaments à SMR insuffisant est plus élevée chez les femmes que chez les hommes (12,07 % versus 6,82 % chez les hommes), après 60 ans (10,10 %). Chez les 80 ans et plus, une étude de l'IRDES en 2001 a montré que 40 % des ordonnances comprenaient au moins un médicament avec SMR insuffisant (16). Mais il est important de noter que les patients relevant d'une ALD se caractérisent par des dépenses de médicament à SMR insuffisant, proportionnellement moins élevées (6,81 %) que le reste de la population étudiée (11,37 %) (15).

Plus de la moitié des dépenses des médicaments avec un SMR insuffisant correspondent aux veino-toniques (30 %) et aux vaso-dilatateurs (25 %). Dans l'étude 3 Cités,

représentative de la population âgée de 65 ans et plus vivant à domicile, la prescription de vasodilatateurs cérébraux concernait 23,4 % de la population étudiée (17).

La mutualité sociale agricole a entrepris récemment une démarche auprès des médecins prescrivant des médicaments ayant un SMR insuffisant, et notamment des vasodilatateurs cérébraux. Lors d'une telle prescription, le médecin reçoit une fiche destinée à l'informer sur le faible rapport bénéfice/risque du médicament qu'il vient de prescrire, afin de l'inciter à revoir sa prescription (18).

La deuxième situation d' « *overuse* » est l'absence d'indication du médicament.

Un exemple est la prescription en excès de traitements digitaliques, notamment chez le sujet institutionnalisé, et responsables d'un nombre élevé d'effets indésirables graves (19).

Les benzodiazépines sont, elles aussi, prescrites en excès, devant une insomnie, ou en raison de la méconnaissance d'un syndrome dépressif devant une anxiété au premier plan, relevant par contre d'un traitement anti-dépresseur (5). L'enquête nationale de l'assurance maladie en l'an 2000, basée sur les remboursements auprès des sujets prenant au moins un médicament psychotrope, a montré que le taux annuel de consommateurs d'anxiolytiques et d'hypnotiques augmentait avec l'âge, alors que la prévalence des syndromes anxieux diminue (20). Ainsi, 35 % des femmes âgées de 80 ans et plus prennent un anxiolytique, et 22,6 % un hypnotique, et pour les hommes, 20,3 % et 15,6 % respectivement.

Un dernier exemple est celui des traitements par inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), prescrits parfois devant de simples symptômes digestifs hauts, ou plus souvent prolongés indûment après une pathologie ulcéreuse gastro-duodénale. Ceci s'explique par l'excellent profil de tolérance des IPP. La première prescription doit donc être argumentée et définie pour une durée précise.

L'enquête nationale sur les effets indésirables (ENEIS) réalisée en 2004 a montré que près de la moitié des accidents médicamenteux recensés étaient évitables et qu'un tiers d'entre eux étaient liés à des indications erronées (21).

Cet « excès de traitement » montre tout d'abord l'importance d'avoir une démarche diagnostique précise avant de prescrire (22). Mais, il est aussi nécessaire de revoir régulièrement les indications et les traitements, au moins sur une base annuelle. Il est également indispensable que les prescripteurs réfléchissent à une stratégie d'arrêt des traitements inutiles, tant vis-à-vis du malade, que vis-à-vis des autres prescripteurs, afin que cet arrêt puisse s'inscrire dans les faits et la durée (6).

• La prescription inappropriée (« *misuse* »)

Le « *misuse* » est l'utilisation de médicaments dont les risques dépassent les bénéfices attendus. Le premier à avoir réfléchi sur ce concept est Beers qui a établi, dès 1991, pour les personnes âgées en nursing home, une liste de médicaments dont la prescription n'était pas souhaitée (23).

Cette liste a été progressivement actualisée, la dernière version datant de 2003 et s'adressant aussi aux malades âgés vivant à domicile (24). Elle comprend actuellement 48 médicaments, 28 ne devant pas être prescrits quelque soit l'état clinique du patient, et 20 étant contre-indiqués en présence de comorbidités définies. Cette liste a été largement utilisée au niveau international pour évaluer la qualité de la prescription au niveau des maisons de retraite, des services hospitaliers, et plus récemment dans des populations ambulatoires. Cette liste a également été critiquée, car il apparaît à l'évidence que, chez certains patients, certains médicaments proscrits ont pourtant le meilleur rapport bénéfice/risque et qu'il n'est donc pas logique de les interdire (25-27). L'utilisation individuelle de cette liste n'a d'ailleurs jamais été proposée par Beers et ses collaborateurs. Ces critères ne font pas l'objet d'un consensus et ne

résumé pas les cas de prescription inappropriée (26,28,29).

Une révision française de cette liste de Beers a été faite afin de l'appliquer à la cohorte de sujets âgés, vivant au domicile, suivie dans l'étude trois Cités (3C), dont l'objectif principal est d'évaluer l'impact des facteurs de risque vasculaire sur le déclin cognitif (17). La liste de 1997 a été revue par un panel d'experts (épidémiologistes, pharmaciens, et gériatres), afin de tenir compte de certaines spécificités de la prescription française. Quelques autres critères ont été adjoints à cette liste révisée, comme par exemple la co-prescription de deux benzodiazépines ou de deux anti-inflammatoires non stéroïdiens. Le taux des sujets âgés recevant un médicament inapproprié est de 21,7 %. A titre d'exemples, 5,4 % des sujets prenaient du dextropropoxyphène, 6,4 % un médicament ayant un effet anticholinergique. La prescription de dextropropoxyphène est déconseillée en raison du faible gain antalgique par rapport au paracétamol, et de sa médiocre tolérance chez le sujet âgé (constipation, nausées, somnolence, confusion chez les sujets déments). C'est pourtant le médicament le plus prescrit en France chez le sujet âgé. Les benzodiazépines à demi-vie longue, estimée supérieure à 20h, ne devraient pas être prescrites chez les sujets âgés. Dans l'étude 3C, 9,2 % en prenaient.

Le taux de prescriptions inappropriées rejoint celui d'une autre étude américaine (21%) (30), mais est supérieur à celui retrouvé au niveau de 8 autres pays européens, allant de 9,8% à 10,9% (31).

En « *nursing home* », le taux de prescriptions inappropriées est beaucoup plus élevé et serait lié au risque d'hospitalisation et de décès (32).

• L'insuffisance de traitement ou « underuse »

Il est défini comme l'absence d'instauration d'un traitement efficace chez les sujets ayant une pathologie pour laquelle une ou plusieurs classes médicamenteuses ont démontré leur efficacité.

De nombreuses pathologies sont sous traitées actuellement chez les sujets âgés et très âgés et ceci est souligné par de nombreux articles ou rapports anglo-saxons depuis 5 ans (26,28,33-41). Les principales pathologies relevées sont les suivantes : l'hypertension artérielle systolique, au delà des 160 mmHg avec une insuffisance de prescription de bi-voire tri- thérapies, l'insuffisance coronaire, avec un déficit de prescription des anti-agrégants plaquettaires et des bêta-bloquants, l'insuffisance cardiaque à dysfonction systolique, avec une sous prescription des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, l'arythmie complète par fibrillation auriculaire non valvulaire, avec une sous prescription des anti-vitamine K, la dépression du sujet âgé, avec une insuffisance de traitement par antidépresseurs, l'ostéoporose fracturaire, avec la sous utilisation du calcium, de la vitamine D, et des bi-phosphonates, les douleurs cancéreuses, avec la sous utilisation de la morphine. Des études réalisées auprès des bénéficiaires du système *Medicare* de l'ensemble des états américains, se sont intéressé à la qualité des soins reçus par ces patients (34). Parmi les 22 indicateurs de qualité de soin retenus au niveau national, 9 concernent l'«*underuse*». Il a été démontré, à deux ans d'intervalle, que la prescription de médicaments essentiels pouvait être améliorée, comme celle des -bloquants et des antiagrégants plaquettaires en post-infarctus du myocarde (42).

Une expérience canadienne de diminution de la polymédication chez le sujet âgé, via une participation financière accrue des malades, s'est traduite par une diminution du nombre de médicaments pris, incluant des médicaments essentiels. Ceci a résulté en une aggravation de l'état de santé dont a témoigné un recours accru aux urgences hospitalières (43). Ainsi, une réduction à l'aveugle de la polymédication du sujet âgé n'est pas souhaitable.

Ce thème de l'insuffisance de traitement prescrit lié à l'avance en âge n'est actuellement pas retenu comme priorité nationale en France, ce qui est préjudiciable.

3. La iatrogénie médicamenteuse est fréquente et grave chez le sujet âgé, mais en grande partie évitable.

L'âge, en lui-même, ne semble pas être un facteur de risque d'accident iatrogénique (44), mais il est par contre un facteur de gravité de ces accidents. Par contre, la polymédication est un facteur de risque indépendant d'accidents iatrogènes, constamment retrouvé dans les études. La polyopathie semble être un facteur de gravité des accidents iatrogènes.

Depuis plus de 20 ans, de nombreuses études ont cherché à mesurer la part de la iatrogénie médicamenteuse dans l'hospitalisation. Une méta-analyse récente souligne les limites méthodologiques de nombreuses études, notamment celles réalisées chez les sujets âgés en raison de leur petite taille (45). Il est donc difficile d'estimer avec précision, l'incidence, la gravité et a fortiori l'évitabilité de la iatrogénie dans cette tranche d'âge. Néanmoins, cette méta-analyse estime à 16,6% (0,8%) le taux d'hospitalisation moyen lié à un problème lié à un médicament chez le sujet âgé, à partir des 17 études observationnelles revues.

Une étude récente, anglaise, prospective, sur 18 820 admissions de l'adulte, permet une estimation plus fiable du poids de la iatrogénie ((46). 5,2% des admissions étaient directement liées à un accident iatrogénique ; l'âge moyen des sujets admis pour iatrogénie était de 76 ans (vs 66 ans pour tous les sujets admis) ; des interactions médicamenteuses dangereuses étaient retrouvées dans 16,6% des cas ; les médicaments les plus incriminés étaient les anti-inflammatoires non stéroïdiens (au premier chef l'acide acétyl-salicylique, même à faible dose), les diurétiques et la coumadine (46). 70% des accidents étaient potentiellement ou certainement évitables.

Une étude française, prospective, effectuée à partir de 2814 admissions de sujets âgés de 70 ans et plus, retrouve 500 effets indésirables liés au médicament présents à l'admission (47). Les médicaments les plus impliqués sont ceux du système cardiovasculaire (43,7%) et les psychotropes (31,1%). Une interaction médicamenteuse était impliquée dans 60,6% des accidents. Moins connue, car souvent non recensée dans les enquêtes, la survenue d'un événement intercurrent aigu, le plus souvent une déshydratation, était retrouvée dans 44,2% des cas. 40,2% des accidents ont été considérés comme évitables.

L'incidence des accidents iatrogéniques survenant chez des sujets âgés vivant à domicile a été estimée à 50/1000 personnes années, dont 27,6% ont été considérés comme évitables (48). La majorité des erreurs se situe au niveau de la prescription (erreur de choix du médicament, plus rarement de la dose, ou déficit d'éducation du malade), et du suivi du traitement (clinique et/ou biologique) (48). En milieu hospitalier, les erreurs se situent essentiellement lors de la prescription, mais aussi lors de l'administration, et concernent le plus souvent la posologie du médicament (49,50).

La iatrogénèse médicamenteuse du sujet âgé est mal recensée par les centres de pharmacovigilance, sur un plan qualitatif et quantitatif, pour plusieurs raisons: les médicaments incriminés sont anciens et bien connus ce qui n'incite pas le prescripteur à déclarer l'effet indésirable (ex hyponatrémie sous thiazide, syndrome confusionnel sous antalgiques de palier 2) ; l'imputabilité est souvent difficile à percevoir pour les cliniciens en raison des co-morbidités et des co-médications (ex adynamie sous digitalique) ; à l'inverse, les accidents idiosyncrasiques sont mieux notifiés, alors qu'ils sont moins fréquents et surtout beaucoup moins évitables(9,51).

Plusieurs facteurs augmentent le risque iatrogénique chez le sujet âgé. On distingue : ceux liés au sujet (modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques liées au grand âge, polyopathie, démence, insuffisance rénale, dénutrition, troubles locomoteurs, déficit sensoriel,..), ceux liés au traitement (polymédication, médicaments cardiovasculaires, psychotropes, médicaments à marge thérapeutique étroite, certaines formes galéniques comme les gouttes,..), sans oublier le rôle précipitant des événements

intercurrents aigus (52-58,1,27,75).

Une campagne nationale de prévention de la iatrogénèse évitable chez les personnes âgées a été lancée récemment par « Santé en Action », auprès du grand public et des prescripteurs, traduisant la prise de conscience de ce problème de santé publique (56).

4. L'observance des traitements doit être évaluée, pour être améliorée.

Le terme observance est actuellement controversé, car il traduit une certaine asymétrie dans la relation médecin malade. Il lui est préféré le terme d' « adhésion au traitement », qui reconnaît l'autonomie du patient et requiert son accord aux recommandations données par les professionnels de santé. Une bonne observance d'un traitement n'est pas une fin en soi, mais le moyen d'atteindre un résultat thérapeutique satisfaisant.

L'observance des traitements est un comportement complexe, difficile à mesurer et pour lequel il n'existe pas de *gold standard* (59-61). Ainsi, contrairement à la iatrogénèse, l'impact clinique et économique de l'observance des traitements par les sujets âgés a fait l'objet de peu de travaux et reste très mal évalué (1).

L'observance des traitements est devenue un sujet de recherche, au milieu des années 1990s, dans le domaine cardiovasculaire et chez les sujets porteur du virus VIH en raison de la lourdeur des tri-thérapies. Chez le sujet âgé, les études sont plus récentes. Elles ont fait l'objet d'une revue récente (59), qui a mis en évidence leur hétérogénéité en terme de méthodologie, de populations et de maladies étudiées. Ainsi, le taux d'observance des traitements varie, selon la définition retenue et la méthodologie utilisée, de 26 à 59% (60).

A notre connaissance, seules deux études se sont intéressées à la responsabilité d'un défaut d'observance dans l'hospitalisation des sujets âgés (62,63). Près de 10% des hospitalisations chez le sujet de plus de 70 ans seraient en rapport avec un défaut d'observance, taux proche de celui de la iatrogénie. Il s'agit donc d'un enjeu de santé publique considérable. En milieu ambulatoire, une étude prospective a analysé 1523 accidents médicamenteux survenus chez des sujets âgés sur un an. Ils ont été imputés à un défaut d'observance dans 21.1% des cas (48).

L'âge en soi ne serait pas un facteur de mauvaise observance (59,60). La polymédication est le plus souvent retrouvée dans les études comme un facteur de risque indépendant, ainsi que certaines comorbidités : la dépression, les troubles cognitifs, mais aussi l'HTA du fait de son caractère asymptomatique. A l'inverse, la sévérité de la maladie améliorerait l'observance des traitements.

Le défaut d'observance est souvent intentionnel chez le sujet âgé, mais sans doute moins que chez l'adulte jeune, en raison du rôle plus important des oublis (60). Il n'y a pas d'étude réalisée chez l'octogénaire permettant de mieux évaluer l'impact des troubles cognitifs. De plus, les sujets ayant une démence sont souvent aidés dans leur prise par un aidant familial ou professionnel.

Les liens entre la connaissance des traitements et l'observance ont fait l'objet de nombreuses publications. Ils sont complexes (60,64). Une meilleure connaissance du schéma thérapeutique améliorerait l'observance, alors qu'une meilleure connaissance des effets indésirables pourrait la diminuer. Cependant, de nombreuses recommandations insistent sur l'importance de l'information à délivrer au malade pour améliorer sa connaissance des traitements, et sur la formalisation de celle-ci (60,64,65).

La complexité du traitement est un facteur de risque indépendant de mauvaise observance.

Une prescription par un spécialiste conduirait à une meilleure observance que celle d'un généraliste. Mais, il reste beaucoup d'inconnues sur les facteurs qui gouvernent l'observance des traitements chez le sujet âgé (59,60).

Les données actuelles de la littérature soulignent qu'il faut combiner plusieurs stratégies pour améliorer l'observance du traitement médicamenteux chez le sujet âgé (59-61). Ces stratégies ne doivent pas être standardisées, mais doivent prendre en compte les croyances du patient, ses préférences et ses habitudes de vie. Les traitements doivent être revus dans leur globalité afin de diminuer le nombre de médicaments inutiles. Les schémas thérapeutiques doivent être simplifiés, le packaging adapté. Le rôle du prescripteur dans son rôle de conseil doit être renforcé. Le rôle du pharmacien est sans doute positif et mérite d'être précisé(61). Dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque, des interventions multidisciplinaires se sont traduites par des résultats encourageants(66).

En conclusion

Le médicament est, avant tout, une chance pour le sujet âgé. Mais le médecin reste souvent démuné, face à une prescription souvent difficile et non dénuée de risque, notamment chez les sujets polypathologiques et prenant plusieurs co-médications.

De nombreux auteurs abordent ainsi les pièges à éviter, et les principes à respecter par le médecin pour une meilleure prescription, qu'il exerce en ville, en institution ou à l'hôpital (6,21,29,52,53,55,58,67-75).

D'autres ont établi une liste de médicaments « positive » en gériatrie, limitée aux médicaments à SMR (service médical rendu) important, que le prescripteur pourrait ainsi mieux maîtriser afin de limiter la iatrogénie (76).

Enfin, depuis près de dix ans, de nombreux pays, notamment anglo-saxons, ont développé des audits de prescription et des essais d'intervention pour améliorer la prescription médicale chez le sujet âgé, en définissant des indicateurs de qualité (9,34,36,42,77-87).

En France, la loi de santé publique du 9 août 2004 a retenu dans ses objectifs prioritaires l'amélioration de la prescription médicamenteuse chez le sujet âgé. Différents organismes mettent en place des campagnes « grand public » d'éducation des malades âgés, pour optimiser la gestion de leurs médicaments (18,56,88). Il y a maintenant une réelle urgence à entreprendre des actions au niveau des prescripteurs.

Recherche documentaire

· **Dans un premier temps**, la stratégie documentaire s'est limitée à la recherche des recommandations de bonne pratique clinique (RPC) existantes et des revues de littérature de la *Cochrane Library* sur la période 1995-2005 :

Les mots clés initiaux utilisés ont été :

[(*Drug therapy* OU *Drug interactions* OU *Drug utilization* OU *Drug administration* OU *Drug indication* OU *Prescription, drugs*) ET (*Aged* OU *Geriatrics* OU *Aging* OU *Elderly*[titre]) ET (*Guideline** OU *Practice guideline* OU *Health planning guideline* OU *Recommendation*[titre] OU *Consensus development conference* OU *Consensus development conference, NIH* OU *Consensus conference*[titre] OU *Consensus statement*[titre])]

Sources documentaires

Bases de données bibliographiques automatisées :

- Medline (*National library of medicine*, États-Unis) ;
- Embase (Elsevier, Pays-bas) ;

Autres sources :

1) françaises

- Banque française d'évaluation en santé <http://bfes.anaes.fr/HTML/index.html>
- Bibliothèque Lemanissier http://www.bmlweb.org/consensus_lien.html
- Site internet du CHU de Rouen <http://www.chu-rouen.fr>
- Site internet des sociétés savantes pertinentes sur le thème traité

2) internationales

- *National guideline clearinghouse* (États-Unis) <http://www.guideline.gov>
- Site internet des sociétés savantes pertinentes sur le thème traité
- *Cochrane library* (Grande-Bretagne)
- *HTA Database* (*International network of agencies for health technology assessment - Inahta*) ;

· **Dans un second temps**, l'examen des références citées dans les articles analysés a permis de sélectionner des articles non identifiés lors de l'interrogation des différentes sources d'information.

· **Enfin**, les membres des groupes de travail ont transmis des articles de leur propre fonds bibliographique.

Bibliographie sélective

1. Cour des comptes. Rapport annuel au parlement sur la sécurité sociale septembre 2003. <http://www.ccomptes.fr/Cour-des-comptes/publications/rapports/secu2003/introduction.htm>.
2. Auvray L, Sermet C. Consommations et prescriptions pharmaceutiques chez les personnes âgées : un état des lieux. *Gérontol Soc* 2002;103:13-27.
3. Auvray L, Doussin A, le Fur P. Santé, soins et protection sociale en 2002. Enquête sur la santé et la protection sociale (ESPS), France 2002. Paris: IRDES; 2003.
4. Lecomte TH. La consommation médicamenteuse en 1991. Evolution 1970-1980-1991. Paris : CreDES ; 1994.
5. Emeriau J-P, Fourrier A, Dartigues J-F, Begaud B. Prescription médicamenteuse chez les personnes âgées. *Bull Acad Natle Med* 1998;182(7):57-67.

6. Gonthier R, Blanc P, Stierlam F. Faut-il traiter toutes les maladies de la personne âgée? *Thérapie* 2004;59(2):227-32.
7. Gurwitz JH. Polypharmacy. A new paradigm for quality drug therapy in the elderly? *Arch Intern Med* 2004;164(8):1957-9.
8. Studies in Support of Special Populations : Geriatrics. The tripartite harmonised ICH guideline 24 june 1993. Federal Register 1994;59(102):39398-4000.
9. Swift CG. The clinical pharmacology of ageing. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56(3):249-53.
10. Bouvenot G, Villani P. Apport des essais pré-AMM à la connaissance du risque iatrogène chez la personne âgée. *Thérapie* 2004;59(2):233-6.
11. Loke YK, Derry S. Reporting of adverse drug reactions in randomised controlled trials - a systematic survey. *BMC Clin Pharmacol* 2001;1(1):3.
12. Juurlink DN. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA* 2003;289(13):1652-8.
13. Lee PY, Alexander KP, Hammill BG, Pasquali SK, Peterson ED. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. *JAMA* 2001;286(6):708-13.
14. Legrain S. Consommation médicamenteuse chez le sujet âgé. Paris: GTNDO; 2003.
15. Blum-Boisgard C. La dépense médicamenteuse en fonction du niveau de service médical rendu. Paris: Canam; 2003.
16. Naudin F, Sermet C. La prescription des médicaments à SMR insuffisant en 2001. Paris: CreDES; 2001.
17. Lechevallier-Michel N, Gautier-Bertrand M, Alperovitch A, Berr C, Belmin J, Legrain S, et al. Frequency and risk factors of potentially inappropriate medication use in a community-dwelling elderly population: results from the 3C Study. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;60(11):813-9.
18. Les médicaments: parlez-en avec votre médecin. Paris: MSA; 2004.
19. 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):1918-35.
20. Lecadet J, Bidal P, Baris B, Vallier N, Fender P, Allemand H. Médicaments psychotropes : consommation et pratiques de prescription en France métropolitaine : I-Données nationales, 2000. *Rev Méd Assur Mal* 2003;34(2):75-84.
21. Michel P, Quenon JL, Djihoud A, Tricaud-Vialle S, de Sarasquesta AM, Domecq S, et al. Les événements indésirables graves liés aux soins observés dans les établissements de santé : premiers résultats d'une étude nationale. *Etudes et Résultats* 2005; (398).
22. Medication for older people. Summary and recommendations of a report of a working party of The Royal College of Physicians. *J R Coll Physicians Lond* 1997;31(3):254-7.
23. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med* 1991;151(9):1825-32.
24. 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):2716-24.
25. Knight EL, Avorn J. Quality indicators for appropriate medication use in vulnerable elders. *Ann Intern Med* 2001;135(8 Pt 2):703-10.
26. Simon SR, Gurwitz JH. Drug therapy in the elderly: improving quality and access.

Clin Pharmacol Ther 2003;73(5):387-93.

27. Feely J, Barry M. Adverse drug interactions. Clin Med 2005;5:19-22.

28. Gurwitz JH, Rochon P. Improving the quality of medication use in elderly patients: a not-so-simple prescription. Arch Intern Med 2002;162(15):1670-2.

29. Jackson SH, Mangoni AA, Batty GM. Optimization of drug prescribing. Br J Clin Pharmacol 2004;57(3):231-6.

30. Curtis LH, Ostbye T, Sendersky V. Inappropriate prescribing for elderly americans in a large outpatient population. Arch Intern Med 2004;164:1621-5.

31. Fialova D, Topinkova E, Gambassi G, Finne-Soveri H, Jonsson PV, Carpenter I, *et al.* Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. JAMA 2005;293(11):1348-58.

32. Lau DT, Kasper JD, Potter DE, 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.

33. Tobias DE. Identifying potentially inappropriate drugs for geriatric patients: updating the beers list. More evidence for the treating systolic hypertension in the elderly. Hosp Pharm 2004;39(3):210-4.

34. Jencks SF, Cuerdon T, Burwen DR. Quality of medical care delivered to medicare beneficiaries. JAMA 2000;284(13):1670-6.

35. National Service Framework. Medicines and older people. London: NSF; 2001.

36. Higashi T, Shekelle PG, Solomon DH, Knight EL, Roth C, Chang JT, *et al.* The quality of pharmacologic care for vulnerable older patients. Ann Intern Med 2004;140(9):714-20.

37. Rochon PA, Gurwitz JH. Drug therapy. Lancet 1995;346(8966):32-6.

38. Gurvich T, Cunningham JA. Appropriate use of psychotropic drugs in nursing homes. Am Fam Physician 2000;61(5):1437-46.

39. Phillips LS, Branch WT, Cook CB, Doyle JP, El Kebbi IM, Gallina DL, *et al.* Clinical inertia. Ann Intern Med 2001;135(9):825-34.

40. O'Connor PJ. Overcome clinical inertia to control systolic blood pressure. Arch Intern Med 2003;163(22):2677-8.

41. Laurent S, Consoli S, Girerd X, Thomas D, Amouyel P, Levy A, *et al.* Causes of uncontrolled hypertension. DUO-HTA survey. Arch Mal Coeur Vaiss 2003;96(9):823-31.

42. Jencks SF, Huff ED, Cuerdon T. Change in the quality of care delivered to medicare beneficiaries, 1998-1999 to 2000-2001. JAMA 2003;289(3):305-12.

43. Tamblyn R, Laprise R, Hanley JA. Adverse events associated with prescription drug cost-sharing among poor and elderly persons. JAMA 2001;285(4):421-9.

44. Gurwitz JH, Avorn J. The ambiguous relation between aging and adverse drug reactions. Ann Intern Med 1991;114(11):956-66.

45. Beijer HJ, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. Pharm World Sci 2002;24(2):46-54.

46. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, *et al.* Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. BMJ 2004;329(7456):15-9.

47. Doucet J, Jego A, Noel D, Geffroy CE, Capet C, Coquard A. Preventable and non-preventable risk factors for adverses drug events related to hospital admissions in the elderly. A prospective study. Clin Drug Invest 2002;22(6):385-92.

48. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rotschild J, Debellis K. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA* 2003;289(9):1107-16.
49. Leape LL, Bates DW, Cullen DJ, Cooper J, Demonaco HJ, Gallivan T, *et al.* Systems analysis of adverse drug events. ADE Prevention Study Group. *JAMA* 1995;274(1):35-43.
50. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, *et al.* Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA* 1995;274(1):29-34.
51. Apretna E, Haramburu F, Taboulet F, Bégau B. Conséquences médicales et socio-économiques des effets indésirables médicamenteux. *Presse Méd* 2005;271-6.
52. Legrain S. La prescription médicamenteuse. In: Guide pratique de gériatrique. Paris : MMI ed.; 1998.
53. Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale. Prescription pluri-médicamenteuse chez la personne âgée de plus de 70 ans. Polyprescription: risques et règles qui en découlent. Paris: Andem; 1994.
54. Doucet J, Chassagne P, Trivalle C, Landrin I, Pauty MD, Kadri N, *et al.* Drug-drug interactions related to hospital admissions in older adults: a prospective study of 1000 patients. *J Am Geriatr Soc* 1996;44(8):944-8.
55. Legrain S, Lacaille S. Prescription médicamenteuse du sujet âgé. *Encycl Méd Chir AKOS* 2005;3-1040.
56. Comment agir ensemble contre la iatrogénèse médicamenteuse évitable ? 2004 .<http://www.sante-en-action.com>
57. Hajjar ER, Hanlon JT, Artz MB, Lindblad CI, Pieper CF, Sloane RJ, *et al.* Adverse drug reaction risk factors in older outpatients. *Am J Geriatr Pharmacother* 2003;1(2):82-9.
58. Une démarche pour éviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses. *Prescrire* 2005;25(suppl):1-7.
59. Hughes CM. Medication non-adherence in the elderly: how big is the problem? *Drugs Aging* 2004;21(12):793-811.
60. Lacaille S. Observance des traitements médicamenteux [thèse]. Paris: CHU Bichat; 2002.
61. Murray MD, Morrow DG, Weiner M, Clark DO, Tu W, Deer MM, *et al.* A conceptual framework to study medication adherence in older adults. *Am J Geriatr Pharmacother* 2004;2(1):36-43.
62. Col N, Fanale JE, Kronholm P. The role of medication noncompliance and adverse drug reactions in hospitalizations of the elderly. *Arch Intern Med* 1990;150(4):841-5.
63. Malhotra S, Karan RS, Pandhi P, Jain S. Drug related medical emergencies in the elderly: role of adverse drug reactions and non-compliance. *Postgrad Med J* 2001;77(913):703-7.
64. Louis-Simonet M, Kossovsky MP, Sarasin FP, Chopard P, Gabriel V, Perneger TV, *et al.* Effects of a structured patient-centered discharge interview on patients' knowledge about their medications. *Am J Med* 2004;117(8):563-8.
65. Morrow DG, Weiner M, Deer MM, Young JM, Dunn S, McGuire P, *et al.* Patient-centered instructions for medications prescribed for the treatment of heart failure. *Am J Geriatr Pharmacother* 2004;2(1):44-52.
66. Rich MW, Gray DB, Beckham V, Wittenberg C, Luther P. Effect of a multidisciplinary intervention on medication compliance in elderly patients with congestive heart failure. *Am J Med* 1996;101(3):270-6.
67. Gonthier R, Cathebras P. Drug use in the elderly. Multiple diseases in the aged and

- therapeutic management: avoidable pitfalls. *Presse Méd* 1999;28(32):1780-8.
68. Wynne H. Prescribing for the elderly: a GP guide. *Practitioner* 2001;245(1626):722-4, 726, 728.
69. Offerhaus L. Drugs for the elderly. Second edition. World Health Organization. WHO Reg Publ Eur Ser 1997;71:1-145.
70. Assistance publique-hôpitaux de Paris. Evaluation de la qualité de la prise en charge des patients âgées. Paris : AP/HP ;2002.
71. Recommandations de bonnes pratiques de soins en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes. Quelques recommandations. Paris: DGS, DGAS; 2004.
72. Direction Générale de la Santé. Prescrire et dispenser un médicament à une personne âgée. Paris: DGS; 1996.
73. Hôpitaux Universitaires de Genève. Comment revoir un traitement médicamenteux? *Bull Info Contact Avis Pharmacol Pharmaceut* 2003;(25).
74. Lewis T. Using the NO TEARS tool for medication review. *BMJ* 2004;329.
75. Ferchichi S, Antoine V. Le bon usage des médicaments chez la personne âgée. *Rev Méd Int* 2004;25:582-90.
76. Vetel JM, Chapelle G, Fresneau C. Du bon usage des médicaments en gériatrie. Le Mans: Centre Hospitalier du Mans; 2004.
77. 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):103-7.
78. Beers MH, Baran RW, Frenia K. Drugs and the elderly, Part 2: Strategies for improving prescribing in a managed care environment. *Am J Manag Care* 2001;7(1):69-72.
79. Elliott RA. Indicators of prescribing quality for elderly hospital inpatients. *Aust j hosp pharm* 2001;31(1):19-25.
80. Grant RL, Batty GM, Aggarwal R. National sentinel clinical audit of evidence-based prescribing for older people: methodology and development. *J Eval clin Prac* 2002;8(2):189-98.
81. Osborne CA, Batty GM, Maskrey V, Swift CG, Jackson SH. Development of prescribing indicators for elderly medical inpatients. *Br J Clin Pharmacol* 1997;43(1):91-7.
82. Asch SM, McGlynn EA, Hogan MM, Hayward RA, Shekelle P, Rubenstein L, *et al.* Comparison of quality of care for patients in the Veterans Health Administration and patients in a national sample. *Ann Intern Med* 2004;141(12):938-45.
83. Monane M, Dipika M, Matthias, Becky A, Nagle, Miriam A, Kelly. Improving Prescribing Patterns for the Elderly Through an Online Drug Utilization Review Intervention: A System Linking the Physician, Pharmacist, and Computer. *JAMA* 1998;280(14):1249-52.
84. Batty GM, Grant RL, Aggarwal R, Lowe D, Potter JM, Pearson MG, *et al.* Using prescribing indicators to measure the quality of prescribing to elderly medical in-patients. *Age Ageing* 2003;32(3):292-8.
85. Holland R, Lenaghan E, Harvey I, Smith R, Shepstone L, Lipp A, *et al.* Does home based medication review keep older people out of hospital? The HOMER randomised controlled trial. *BMJ* 2005;330(7486):293.
86. Hanlon JT, Weinberger M, Samsa GP, Schmader KE, Uttech KM, Lewis IK, *et al.* A randomized, controlled trial of a clinical pharmacist intervention to improve inappropriate prescribing in elderly outpatients with polypharmacy. *Am J Med* 1996;100(4):428-37.
87. Schmader KE, Hanlon JT, Pieper CF, Sloane R, Ruby CM, Twersky J, *et al.* Effects of



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

geriatric evaluation and management on adverse drug reactions and suboptimal prescribing in the frail elderly. Am J Med 2004;116(6):394-401.

88. Tessier S. La personne agée, son entourage et son traitement. De l'observance à l'adhésion thérapeutique. Paris: Edition du CRESIF; 2004.