Étude IPOP : analyse qualitative et quantitative sur le risque iatrogénique chez les sujets âgés en France, en médecine de ville

Qualitative and quantitative evaluation of the iatrogenic risk in elderly patients in the community: the IPOP study

P. Lechat[1], J.F. Bergmann[2], O. Hanon[3], F. Beauvais[4], S. Pol[5], F. Cavagna[6], M. Garenaux[7], D. Livet[8], J. Sicard[9], F. Véron[10], B. DiMaria[11], V. Launay-Vacher[12], N. Janus[12], G. Deray[12]

En 2014, l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee, www.insee.fr) estimait que 18% de la population française avait plus de 65 ans. De plus, 84% des patients de plus de 65 ans présentent plus de 2 maladies chroniques *(1)*. Les patients âgés sont souvent dans une situation de multiples pathologies et polymédiqués *(2)*. Le nombre de prises médicamenteuses augmente ainsi avec l'âge : 3,3 médicaments à 65-74 ans, 4 médicaments à 75-84 ans, 4,6 médicaments pour les plus de 85 ans *(3)*. Cette polymédication est responsable d'un nombre important de prescriptions médicamenteuses potentiellement inappropriées (PMI), ainsi que de potentielles interactions médicamenteuses *(4)*. Ces interactions médicamenteuses concernent principalement les médicaments du système cardiovasculaire (inhibiteurs de l'enzyme de conversion [IEC], diurétiques, etc.), les antibiotiques, les benzodiazépines et les anticoagulants *(4)*. Les patients âgés peuvent aussi présenter un déficit cognitif qui peut compromettre l'observance, et donc l'efficacité, des traitements *(5, 6)*. Par ailleurs, la prévalence de l'insuffisance rénale chronique (IRC) est élevée chez ces patients. Aux États-Unis, le débit de filtration glomérulaire (DFG) est inférieur à 60 ml/mn/1,73 m^2 chez 30,1 % des sujets âgés *(7)*. Cette IRC pose la question de l'adaptation posologique. En effet, l'IRC est responsable de modifications pharmacocinétiques, et il est nécessaire d'ajuster la posologie des médicaments chez ces patients afin d'éviter une accumulation et la survenue d'effets indésirables doses-dépendants. L'IRC est souvent sous-diagnostiquée, et 87,7 % à 98,0 % des patients IRC ignorent qu'ils le sont *(8-10)*, ce qui les expose à un mésusage et à des effets indésirables.

Il est nécessaire d'optimiser la prescription de médicaments chez les personnes âgées grâce à une approche interprofessionnelle impliquant les médecins, les pharmaciens et les patients, et par des conseils pratiques afin d'améliorer la prescription et de réduire le risque iatrogène.

Méthodes

IPOP est une étude prospective multicentrique réalisée par le service ICAR (service de recherche et d'information sur la prescription chez le patient insuffisant rénal) avec la contribution de 2 réseaux de pharmacies de ville : PHR et Hello Pharmacie, groupements français de pharmacies de ville dont 81 officines ont accepté de participer à l'étude IPOP, sur la base du volontariat. Tous les patients de 65 ans ou plus se présentant à l'une des officines participantes avec une ordonnance contenant au moins 3 médicaments ont été inclus.

Les ordonnances, anonymisées, ont été recueillies pour chaque patient et analysées. Les objectifs principaux de l'analyse des ordonnances étaient d'évaluer :

- les interactions médicament-médicament (IMM) et les interactions aliment-médicament (IAM) grâce au *drug interaction checker* du site Internet Drugs.com

[1] *Service d'investigation clinique, hôpital Saint-Louis, Paris.*

[2] *Service de médecine interne, hôpital Lariboisière, Paris.*

[3] *Service de gérontologie, hôpital Broca, Paris.*

[4] *Service de cardiologie, hôpital Lariboisière, Paris.*

[5] *Service d'hépatologie, hôpital Cochin, Paris.*

[6] *Pharmacie Cavagna, Belley.*

[7] *Pharmacie Garenaux-Jouan, Pluméliau.*

[8] *Pharmacie Livet, Paris.*

[9] *Pharmacie Sicard, Châlons-en-Champagne.*

[10] *Pharmacie Véron, Le Rouret.*

[11] *Pharmacie Clairaz-Mahiou, Châtenay-Malabry.*

[12] *Service ICAR, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris.*

L'étude IPOP a été réalisée par le service ICAR, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, et soutenue par les laboratoires Teva.

Points forts ++

» La polymédication chez les personnes âgées est associée à un risque de iatrogénie médicamenteuse en raison des risques de prescriptions médicamenteuses inappropriées (PMI), d'interactions médicamenteuses et de dosages inappropriés. Le principal objectif de l'étude IPOP était d'analyser le contenu des ordonnances délivrées en officine en ville afin d'évaluer le risque iatrogène dans une large cohorte de personnes âgées.

» L'étude IPOP montre que les sujets âgés sont exposés à un risque potentiel élevé, du fait de médicaments potentiellement inappropriés pour leur âge et de la polymédication qui expose à un risque élevé d'interactions entre médicaments et/ou avec la nourriture, et à un risque accru de recevoir plusieurs médicaments qui augmentent leur toxicité propre.

» Le développement d'un outil intégré pour analyser les prescriptions et formuler des recommandations est indispensable dans ce contexte de polymédication, en matière d'adaptation des doses, de chrono-posologie, d'adéquation à l'âge et aux comorbidités des patients.

Mots-clés

Personnes âgées

Prescription médicamenteuse inappropriée

Critère de Beers

Interaction médicament-médicament

Interaction aliment-médicament

(www.drugs.com), qui grade les interactions en IMM/IAM majeures, modérées et mineures ;

➤ les adaptations posologiques potentielles en cas d'IRC avec SiteGPR (www.sitegpr.com) ;

➤ les PMI chez les patients âgés à l'aide des critères de Beers *(11)* ;

➤ les prescriptions à risque de toxicité hépatocellulaire et/ou d'hépatotoxicité cholestatique selon le manuel Merck professionnel (www.merckmanuals.com) ;

➤ les prescriptions à risque potentiel de torsades de pointe (TdP) selon le site Internet CredibleMeds® (www.crediblemeds.org).

Pour chaque patient inclus, 2 questionnaires ont été remplis : l'un par le patient avec l'aide du pharmacien pour recueillir des informations sur son observance et sa connaissance de sa(ses) maladie(s) et de son(ses) traitement(s), et l'autre par le pharmacien, pour analyser les conseils donnés aux patients.

Tableau I. Caractéristiques des patients (n = 904), ordonnances (n = 905) et lignes de prescriptions (n = 6 839).

	Variables		n (%)
Patients	**Sexe***	Femme	485 (54,4)
		Homme	406 (45,6)
	Âge	65-74 ans	352 (38,9)
		75-84 ans	367 (40,6)
		≥ 85 ans	185 (20,5)
	IMC**	< 18,5 kg/m²	20 (2,2)
		18,5-24,9 kg/m²	325 (36,2)
		25-29,9 kg/m²	346 (38,5)
		≥ 30 kg/m²	207 (23,1)
Ordonnances	**Ordonnances avec au moins**	1 médicament antidiabétique (insuline et/ou médicament antidiabétique oral)	251 (27,7)
		1 médicament contre la démence	171 (18,9)
		1 agent anticoagulant (AOD, AVK, héparine)	158 (17,5)
		1 agent antiparkinsonien	27 (3,0)
		1 médicament anticancéreux	14 (1,5)
		1 association fixe	526 (58,1)
	Rédaction	Informatique	591 (65,3)
		Manuscrite	279 (30,8)
		Partiellement électronique et manuscrite***	35 (3,9)
	Générique	Au moins une mention "non substituable"	126 (13,9)
		– Saisie (ordinateur)	24 (2,7)
		– Manuscrite	102 (11,2)
Lignes de prescriptions	**Rédaction**	Médicaments prescrits avec leur DCI	1 907 (27,9)
		Médicaments prescrits avec leurs noms commerciaux	4 932 (72,1)
	Classification ATC	Système cardiovasculaire	2 354 (34,4)
		Système digestif/métabolisme	1 521 (22,2)
		Système nerveux	1 326 (19,4)
		Sang et organes hématopoïétiques	470 (6,9)
		Système musculo-squelettique	319 (4,7)
		Système respiratoire	271 (4,0)
		Autres	578 (8,4)

AOD : anticoagulants oraux directs ; ATC : anatomique, thérapeutique, chimique ; AVK : antivitamine K ; DCI : dénomination commune internationale ; IMC : indice de masse corporelle.

** L'indication du sexe était manquante pour 13 patients.*

*** Le poids et/ou la taille étaient manquants pour 6 patients.*

**** Ordonnances avec certains médicaments saisis à l'ordinateur et certains médicaments manuscrits.*

Highlights

» *Polymedication in the elderly is linked with a higher risk of drug related problems (DRP), such as inappropriate drug use and drug-drug interactions. The main objective of the IPOP study was to evaluate the prescriptions in the community setting in order to provide a descriptive view of potential DRP in a large cohort of elderly patients, qualify and quantify the iatrogenic risk in a real-life setting.*

» *IPOP shows that elderly patients are exposed to DRP because of PIM.*

» *It is therefore crucial to use tools/criteria in order to improve the efficacy/safety ratio of drugs prescription in this population.*

Keywords

Elderly patients

Potentially inappropriate medications

Beers criteria

Drug-drug interaction

Food-drug interaction

Résultats

Analyse des ordonnances

Au total, 924 patients ont été inclus ; 9 patients avaient moins de 65 ans ; 11 questionnaires et 10 ordonnances manquaient ; 904 questionnaires patient, 904 questionnaires pharmacien et 905 prescriptions ont été analysés. Les principales caractéristiques des patients sont détaillées dans le ***tableau I, p. 77***. L'âge médian était de 77 ans et l'indice de masse corporelle moyen (IMC) était de 26,2 kg/m^2.

Les 905 ordonnances comportaient 6 839 lignes de prescriptions. La médiane des prescriptions était de 7,0 médicaments par ordonnance. Selon la classification ATC (anatomique, thérapeutique, chimique), 34,4 % étaient des médicaments du "système cardiovasculaire", 22,2 % des "voies digestives et métabolisme" et 19,4 % du "système nerveux". Au total, 33 636 associations de médicaments (par couples) ont été testées sur Drugs.com. Comme tous les médicaments prescrits en France ne sont pas disponibles sur Drugs.com, 9 292 associations n'ont pas pu être testées, ce qui suppose que le nombre d'interactions médicamenteuses peut être sous-estimé.

Selon Drugs.com, 89,5 % des 905 patients étaient potentiellement exposés à au moins 1 IMM, et 93,0 % étaient exposés à au moins 1 IAM. De plus, 77,0 % des patients étaient potentiellement exposés à au moins 2 IMM et 73,3 % étaient exposés à au moins 2 IAM. Enfin, 27,4 % des patients étaient potentiellement exposés à au moins 1 IMM majeure et 17,8 % étaient exposés à au moins 1 IAM majeure. Les résultats des IMM selon les grades sont détaillés dans le ***tableau II*** et les ***figures 1 et 2***.

À titre d'exemple, l'une des IMM majeures les plus fréquentes était celle entre l'amiodarone et le furosémide. L'amiodarone peut être responsable d'une augmentation de l'intervalle QT. La coadministration de l'amiodarone avec le furosémide, qui a des effets hypokaliémiants, expose le patient à un risque élevé d'arythmies ventriculaires *(12)*. Une autre IMM majeure fréquente était celle associant la simvastatine avec l'amlodipine *(13)*. La coadministration de ces 2 médicaments expose les patients à un risque de rhabdomyolyse par augmentation de l'exposition systémique à la simvastatine d'un facteur 1,8 (et de son métabolite d'un facteur 1,6) du fait de la diminution du métabolisme hépatique et intestinal (cytochrome P450 3A4) de la statine induite par l'amlodipine *(13)*.

Dans ces cas, le recours à une alternative thérapeutique est conseillé. Ainsi, Drugs.com ne répertorie pas d'IMM entre l'amlodipine et la pravastatine ou l'atorvastatine. En l'absence d'alternative pour

Tableau II. Prescriptions médicamenteuses potentiellement inappropriées (PMI) pour les 905 patients d'IPOP.

Patients âgés avec une ordonnance comprenant au moins l'un des principaux critères de Beers	n (%)
– Critère pour l'usage de PMI chez les personnes âgées	751 (83,0)
– Critère pour l'usage de PMI chez les personnes âgées à cause d'interactions médicament-maladie ou médicament-syndrome qui pourraient exacerber la maladie ou le syndrome	664 (73,4)
– Critère pour les PMI à utiliser avec précaution chez les personnes âgées	489 (54,0)
– Critère pour les interactions médicament-médicament potentiellement cliniquement significatives (à l'exception des anti-infectieux) qui devraient être évitées chez les personnes âgées	139 (15,4)
– Critère pour les médicaments (à l'exception des anti-infectieux) qui devraient être évités ou voir leur dosage réduit selon la fonction rénale	167 (18,5)

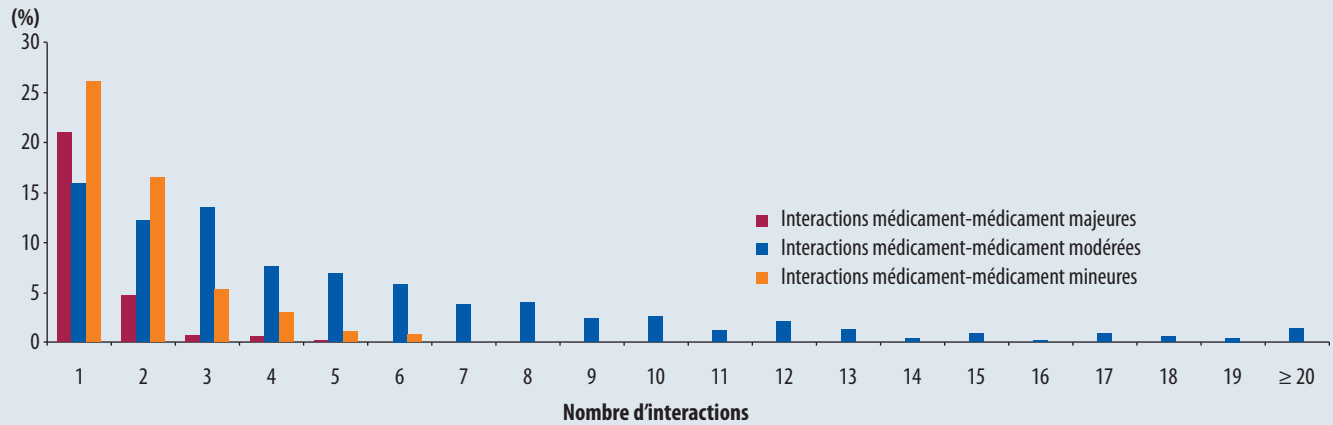

Figure 1. Nombre d'interactions médicament-médicament par ordonnance.

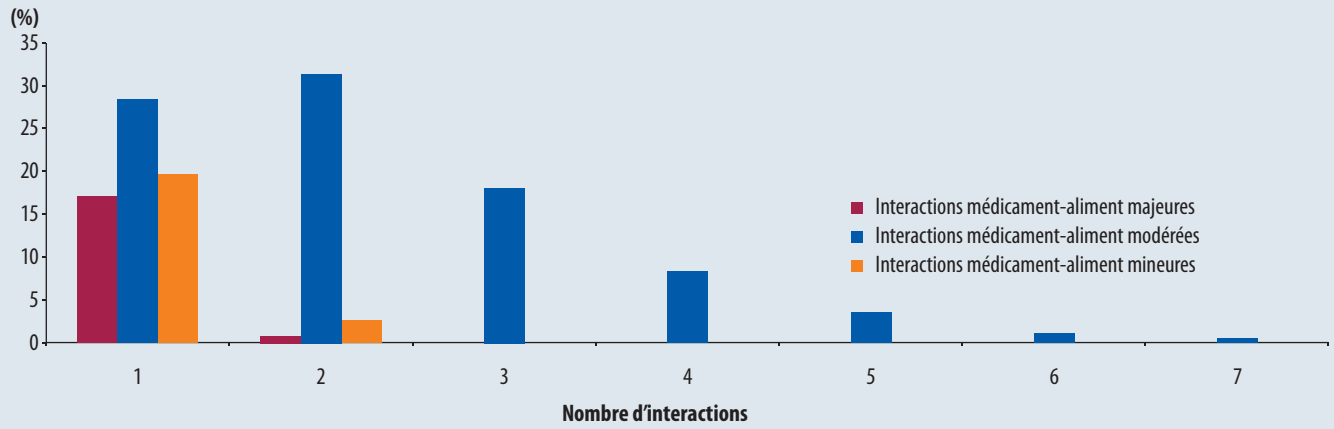

Figure 2. Nombre d'interactions médicament-aliment par ordonnance.

éviter ou limiter le risque d'IMM, il est nécessaire d'instaurer une surveillance clinique et/ou biologique adaptée. Dans l'exemple de l'IMM amiodarone-furosémide, en cas d'absence d'alternative, il est nécessaire de mettre en place une surveillance biologique (potassium/magnésium) et d'être attentif à la survenue des symptômes d'éventuelles TdP (vertiges, palpitations ou syncope).

Les IAM peuvent également avoir des conséquences potentiellement sérieuses. La consommation de pamplemousse (jus ou fruit entier) avec la simvastatine augmente son exposition systémique et celle de son métabolite d'un facteur 16 et 7, respectivement, du fait d'une inhibition du métabolisme (cytochrome P450 3A4) intestinal *(14)*. Cette IAM majeure expose donc le patient à un risque accru d'effets indésirables par surdosage (douleur musculaire, myopathie, rhabdomyolyse). Par ailleurs, le pamplemousse augmente également les concentrations sanguines d'amiodarone par inhibition de son métabolisme hépatique (cytochrome P450 3A4) *[15]*. Cependant, dans ce cas, les conséquences sont différentes, car cette inhibition du métabolisme de l'amiodarone conduit à une diminution de la formation de son métabolite hépatique actif, la déséthylamiodarone *(15)*. Cliniquement, il en résulte alors un risque d'altération de l'efficacité thérapeutique *(15)*.

D'après SiteGPR, le manuel Merck et CredibleMeds®, 96,5 %, 87,7 % et 65,1 % respectivement des 905 patients recevaient au moins 1 médicament, et 83,6 %, 59,3 %, 23,4 % respectivement recevaient au moins 2 médicaments, nécessitant une adaptation posologique selon la fonction rénale, étant potentiellement hépatotoxique(s) et à risque de TdP *(tableau III, figures 3 à 5, p. 80)*.

Tableau III. Autres risques liés à l'usage des médicaments.

Patients avec au moins 1 :	n (%)
Interaction médicament-médicament (majeure, modérée ou mineure)*	810 (89,5)
– Interaction médicament-médicament majeure	248 (27,4)
– Interaction médicament-médicament modérée	764 (84,4)
– Interaction médicament-médicament mineure	484 (53,5)
Interaction médicament-aliment (majeure, modérée ou mineure)*	842 (93,0)
– Interaction médicament-aliment majeure	161 (17,8)
– Interaction médicament-aliment modérée	819 (90,5)
– Interaction médicament-aliment mineure	200 (22,1)
Médicament pour lequel un ajustement posologique est nécessaire en cas d'IRC	873 (96,5)
Médicament à risque hépatotoxique	794 (87,7)
– Médicament à risque de toxicité hépatocellulaire**	777 (85,9)
– Médicament à risque de toxicité cholestatique***	180 (19,9)
– Médicament à risque de toxicité mixte	66 (7,3)
Médicament à risque de TdP	589 (65,1)
– Médicament avec risque connu de TdP	141 (15,6)
– Médicament avec risque possible de TdP	94 (10,4)
– Médicament avec risque conditionnel de TdP	501 (55,4)

IRC : insuffisance rénale chronique ; TdP : torsade de pointe.
** **Majeure** : interaction hautement cliniquement significative. Éviter la combinaison, les risques liés à l'interaction sont supérieurs aux bénéfices. **Modérée** : interaction modérément cliniquement significative. Éviter la combinaison de façon générale, n'utiliser la combinaison qu'en cas de circonstances spéciales. **Mineure** : interaction faiblement cliniquement significative. Il convient de minimiser et d'évaluer le risque ainsi que de considérer une alternative, de prendre des mesures pour contourner le risque d'interaction et/ou de mettre en place une surveillance.*
*** Toxicité hépatocellulaire : toxicité se manifestant par des malaises et des douleurs abdominales, associée à une élévation marquée des taux de transaminases (ALAT/ASAT), qui peut être suivie d'une hyperbilirubinémie.*
**** Toxicité cholestatique : toxicité caractérisée par le développement d'un prurit et d'une jaunisse accompagnée d'une élévation marquée du taux de phosphatase alcaline sérique.*

Analyse des questionnaires

L'analyse des questionnaires a montré que 85,1 % (751/883) des patients déclaraient préparer leurs médicaments eux-mêmes sans aucune aide

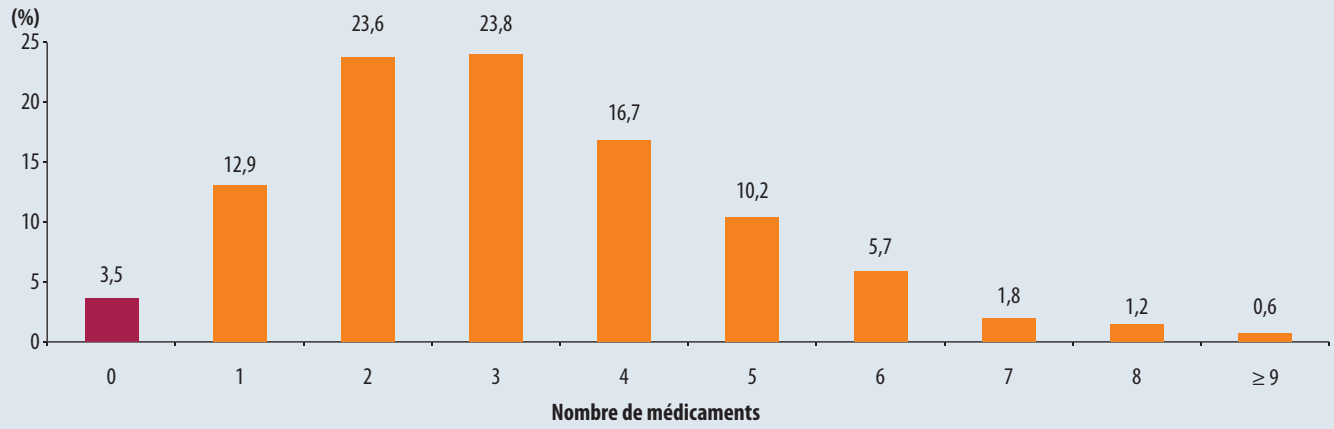

Figure 3. Nombre de médicaments par ordonnance nécessitant une adaptation posologique selon la fonction rénale.

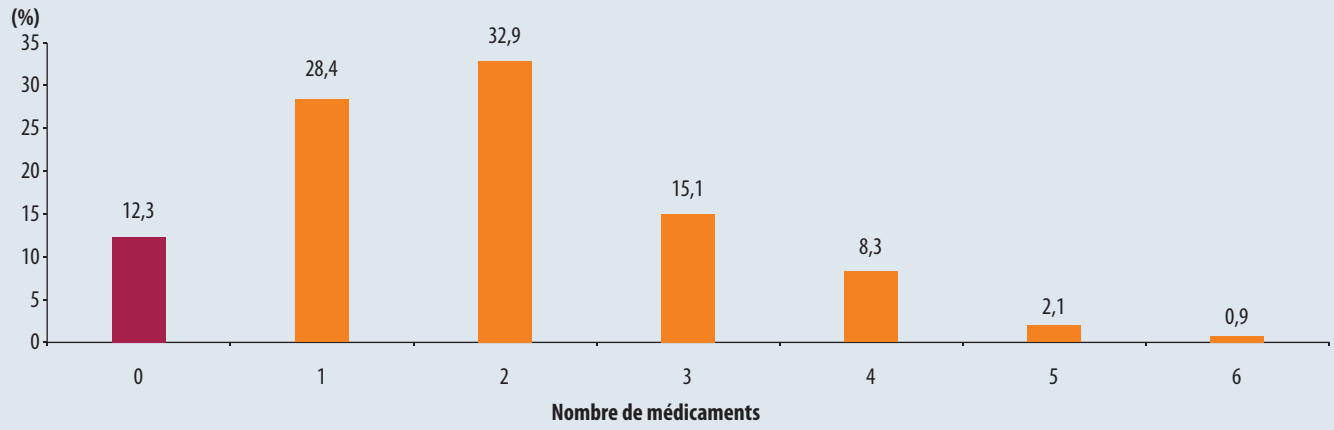

Figure 4. Nombre de médicaments par ordonnance pouvant induire une toxicité hépatocellulaire et/ou cholestatique.

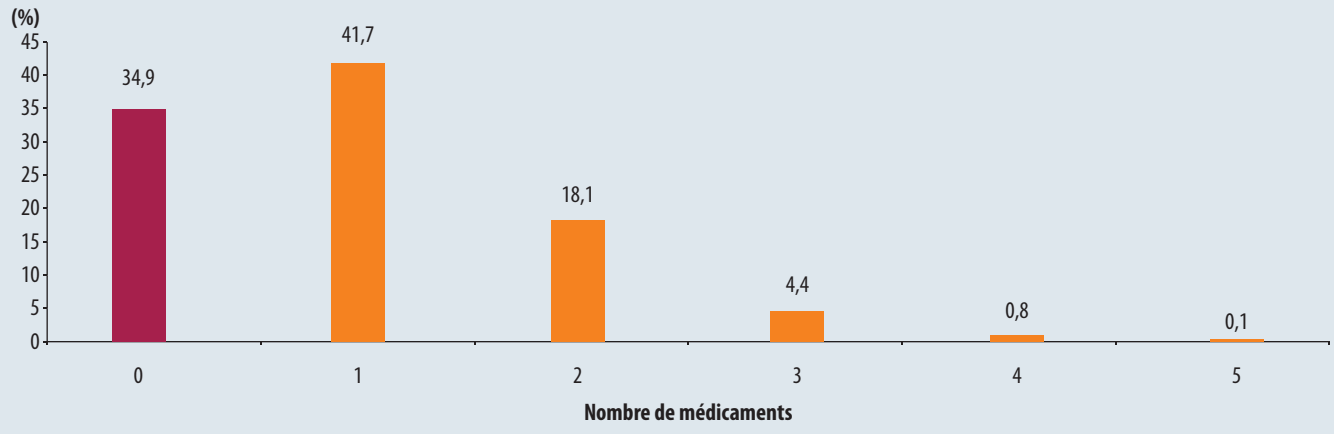

Figure 5. Nombre de médicaments par ordonnance à risque de torsades de pointes.

(tableau IV) ; 44,2 % (395/894) des patients ne cherchaient pas d'information sur leur traitement. Les pharmaciens ont déclaré donner des conseils à leurs patients à 85,6 % (755/882) *[tableau V]* ; 26,3 % et 29,6 % ont déclaré informer leurs patients d'une potentielle IMM et d'une potentielle IAM, respectivement. L'information était principalement donnée verbalement (IMM : 77,9 % ; IAM : 51,2 %). Selon la déclaration des pharmaciens, 13,3 %, 6,0 % et 1,1 % de leurs patients souffraient d'une maladie cardiovasculaire, d'une IRC et d'une insuffisance hépatique, respectivement. Enfin, 53,5 % des pharmaciens ignoraient si les patients présentaient l'une de ces 3 pathologies.

Parmi les patients, 96,5 % recevaient au moins 1 médicament nécessitant une adaptation posologique en cas d'IRC, alors que seuls 6,0 % des pharmaciens ont déclaré connaître la fonction rénale de leurs patients.

Discussion

L'étude IPOP a porté sur un échantillon de prescriptions de patients venant à l'officine, sans critère de sélection autre que l'existence d'une ordonnance de plus de 3 médicaments pour des sujets âgés de 65 ans et plus et autonomes. La médiane des lignes de prescriptions sur ces 905 ordonnances était de 7. En conséquence de cette polymédication, 83,0 % des patients de l'étude étaient exposés à au moins 1 PMI, 52,0 % à au moins 2 PMI, 23,4 % à au moins 3 PMI et 10,5 % à au moins 4 PMI selon les critères de Beers, sachant que l'augmentation générale des PMI est attribuable au nombre croissant de médicaments par prescription pour les critères de Beers.

L'étude IPOP montre l'exposition potentielle aux IMM et aux IAM, qui sont difficiles à gérer en pratique clinique par le médecin et le pharmacien, étant donné la multitude et la complexité de ces interactions. L'analyse se poursuit pour hiérarchiser les risques et les prescriptions afin de sélectionner les médicaments indispensables, d'ajuster les doses et de recommander les alternatives adaptées aux patients selon leur âge et leurs comorbidités, dont il faut tenir compte également pour évaluer les interactions rénales, hépatiques et cardiaques. En effet, en cas d'IRC, il faut réduire la posologie de certains médicaments.

Des listes, outils et critères *(11, 16, 17)* sont disponibles pour réduire le risque des problèmes liés aux médicaments, dont la Prescription

Tableau IV. Questionnaire patient.

Questions principales (nombre de réponses)	n (%)
Savez-vous à quoi servent vos médicaments ? (n = 891) :	
– Oui, pour tous les médicaments	621 (69,7)
– Pas pour tous les médicaments	251 (28,2)
– Non, pour aucun des médicaments	19 (2,1)
Recherchez-vous des informations sur vos médicaments ? (n = 894)* :	
– Non	395 (44,2)
– Oui :	499 (55,8)
• sur la notice dans la boîte du médicament, uniquement	387 (43,3)
• sur Internet, seulement	35 (3,9)
• sur d'autres supports (magazines, etc.), uniquement	31 (3,5)
Comment vos médicaments sont-ils préparés ? (n = 883) :**	
– Par moi-même (le patient)	751 (85,1)
– Par une tierce personne	109 (12,3)
– Par le pharmacien (du patient)	19 (2,2)
– Par moi-même (le patient) et une tierce personne	3 (0,3)
– Par moi-même (le patient) et le pharmacien	1 (0,1)
Avez-vous déjà oublié de prendre vos médicaments ? (n = 897) :	
– Oui	405 (45,2)
Dans les 15 derniers jours, avez-vous déjà pris votre traitement avec du retard ? (n = 894) :	
– Oui	249 (27,9)
Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, vous aviez l'impression que le traitement vous faisait plus de mal que de bien ? (n = 893) :	
– Oui	386 (43,2)

Tableau V. Questionnaire pharmacien.

Questions principales (nombre de réponses)	n (%)
Donnez-vous des conseils récurrents à ce patient concernant sa prescription ? (n = 882)	
– Oui, pour tous les nouveaux médicaments de l'ordonnance	435 (49,3 %)
– Oui, pour les médicaments que je juge les plus pertinents	185 (21,0 %)
– Oui, pour tous les médicaments	135 (15,3 %)
– Non	118 (13,4 %)
– Oui et non*	9 (1,0 %)
Savez-vous si le patient a une MRC, une insuffisance hépatique ou une maladie cardiovasculaire ? (n = 877)**	
– Non, je (le pharmacien) ne sais pas	469 (53,5 %)
– Aucune de ces 3 pathologies	246 (28,1 %)
– Oui, une maladie cardiovasculaire	117 (13,3 %)
– Oui, une IRC	53 (6,0 %)
– Oui, une insuffisance hépatique	10 (1,1 %)
Avez-vous rapporté des interactions médicament-médicament au patient ? (n = 874)	
– Oui	230 (26,3 %)
Avez-vous rapporté des interactions médicament-aliment au patient ? (n = 875)	
– Oui	259 (29,6 %)

IRC : insuffisance rénale chronique.

** Quelques patients/pharmaciens ont coché à la fois les réponses Oui et Non.*

*** Plusieurs réponses étaient possibles.*

médicamenteuse chez le sujet âgé (PMSA) de la Haute Autorité de santé (HAS), mais il est indispensable d'intégrer ces recommandations dans une base de données interactive afin de créer un outil utilisable en temps réel. La base de données de l'étude IPOP permettra d'initier un outil de base spécifique pour la prescription chez le sujet âgé, utile pour les médecins de ville qui doivent faire face à des situations de comorbidités complexes pendant un temps de visite médicale et d'évaluation très court. De plus, une coopération pluridisciplinaire impliquant l'ensemble des acteurs de santé (médecins, pharmaciens, etc.) est primordiale afin d'améliorer la prise en charge des personnes âgées.

Cette étude met en lumière la nécessité de revoir la présentation des ordonnances, celles-ci ne comportant aucun des paramètres du patient, ce qui ne permet pas aux pharmaciens de procéder à une analyse éclairée, de valider efficacement les prescriptions, et de mieux conseiller les patients afin d'agir sur le risque iatrogène et de participer à sa réduction, alors que leur mission leur en donne la responsabilité.

Le Dr V. Launay-Vacher déclare avoir des liens d'intérêts directs avec Amgen, Leo Pharma, Pierre Fabre Oncologie, Roche, Takeda, Teva, et des liens d'intérêts indirects avec Bayer, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Gilead, Hospira, Ipsen, Leo Pharma, Pierre Fabre Oncologie, Roche, Teva, Vifor.

Les autres auteurs n'ont pas précisé leurs éventuels liens d'intérêts.

Références bibliographiques

1. *Page RL, Linnebur SA, Bryant LL, Ruscin JM. Inappropriate prescribing in the hospitalized elderly patient: defining the problem, evaluation tools, and possible solutions. Clin Interv Aging 2010;5:75-87.*

2. *Armand-Branger S, Rhalimi M, Mangerel K. Le vieillissement de la population française et ses conséquences. J Pharm Clin 2011;30(3):159-66.*

3. *Cecile M, Seux V, Pauly V et al. Accidents iatrogènes médicamenteux chez le sujet âgé hospitalisé en court séjour gériatrique : étude de prévalence et des facteurs de risques. Rev Med Interne 2009;30(5):393-400.*

4. *Hines LE, Murphy JE. Potentially harmful drug-drug interactions in the elderly: a review. Am J Geriatr Pharmacother 2011;9(6):364-77.*

5. *Peron EP, Gray SL, Hanlon JT. Medication use and functional status decline in older adults: a narrative review. sAm J Geriatr Pharmacother 2011;9(6):378-91.*

6. *Lee VWY, Pang KKW, Hui KC et al. Medication adherence: is it a hidden drug-related problem in hidden elderly? Geriatr Gerontol Int 2013;13(4):978-85.*

7. *Hoerger TJ, Simpson SA, Yarnoff BO et al. The future burden of CKD in the United States: a simulation model for the CDC CKD Initiative. Am J Kidney Dis 2015;65(3):403-11.*

8. *Zdrojewski Ł, Zdrojewski T, Rutkowski M et al. Prevalence of chronic kidney disease in a representative sample of the Polish population: results of the NATPOL 2011 survey. Nephrol Dial Transplant 2016;31(3):433-9.*

9. *Bongard V, Dallongeville J, Arveiler D et al. Estimation et caractérisation de l'insuffisance rénale chronique en France. Ann Cardiol Angeiol (Paris) 2012;61(4):239-44.*

10. *Wen CP, Cheng TYD, Tsai MK et al. All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: a prospective cohort study based on 462 293 adults in Taiwan. Lancet 2008;371(9631):2173-82.*

11. *By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. J Am Geriatr Soc 2015;63(11):2227-46.*

12. *Antonelli D, Atar S, Freedberg NA, Rosenfeld T. Torsade de pointes in patients on chronic amiodarone treatment: contributing factors and drug interactions. Isr Med Assoc J 2005;7(3):163-5.*

13. *Nishio S, Watanabe H, Kosuge K, Uchida S, Hayashi H, Ohashi K. Interaction between amlodipine and simvastatin in patients with hypercholesterolemia and hypertension. Hypertens Res 2005;28(3):223-7.*

14. *Lilja JJ, Kivistö KT, Neuvonen PJ. Grapefruit juice-simvastatin interaction: effect on serum concentrations of simvastatin, simvastatin acid, and HMG-CoA reductase inhibitors. Clin Pharmacol Ther 1998;64(5):477-83.*

15. *Libersa CC, Brique SA, Motte KB et al. Dramatic inhibition of amiodarone metabolism induced by grapefruit juice. Br J Clin Pharmacol 2000;49(4):373-8.*

16. *O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. Age Ageing 2015;44(2):213-8.*

17. *Laroche ML, Charmes JP, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. Eur J Clin Pharmacol 2007;63(8):725-31.*

Toute
l'équipe Edimark
vous souhaite
une belle rentrée 2016
en pleine forme