

Journée scientifique GAZEL et CONSTANCES 2019

Polymédication, prescriptions potentiellement inappropriées et fragilité : résultats dans la cohorte GAZEL

Marie HERR, MCU-PH Santé Publique, UMR 1168 Inserm-
UVSQ

Joël ANKRI, PU-PH Santé Publique, UMR 1168 Inserm-
UVSQ



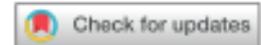
JAMDA

journal homepage: www.jamda.com



Original Study

Association Between Potentially Inappropriate Medications and Frailty in the Early Old Age: A Longitudinal Study in the GAZEL Cohort



P. Martinot MD, Msc^a, B. Landré PhD student^a, M. Zins MD, PhD^{a,b,c},
M. Goldberg MD, PhD^d, J. Ankri MD, PhD^{a,d}, M. Herr PharmD, PhD^{a,d,*}

^aINSERM, U1168, VIMA: Aging and chronic diseases. Epidemiological and public health approaches, Villejuif, F-94807, France; Univ Versailles St-Quentin-en-Yvelines, UMR-S 1168, F-78180, Montigny le Bretonneux, France

^bINSERM, UMS 011, Population-based Epidemiological Cohorts, Villejuif, France

^cParis Descartes University, Paris, France

^dDépartement Hospitalier d'Epidémiologie et de Santé Publique, Hôpitaux Universitaires Paris Ile-de-France Ouest, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France

Avec le soutien de



Contexte : concept de fragilité

- **Définition** : diminution des réserves physiologiques d'une personne qui altère ses mécanismes d'adaptation au stress et l'expose au risque d'évolution défavorable et d'effets néfastes sur sa santé (*Clegg et al, Lancet 2013*)
 - Enjeu de prévention en population âgée
https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1602970/fr/comment-reperer-la-fragilite-en-soins-ambulatoires
- 2 grands **modèles** issus des travaux de deux cohortes nord-américaines
 - Accumulation de déficits (*Rockwood et Mitniski, J Gerontol 2007*)
 - Phénotype fragile (*Fried et al, J Gerontol 2001*)
- 67 **instruments de repérage** de la fragilité (*Buta et al, Ageing Res Rev 2016*)
- **Prévalence** de l'ordre de 15%-20% après 65 ans (*Shamliyan et al, Ageing Res Rev 2013*)

Contexte : facteurs associés à la fragilité incidente

- Revue de littérature 2017 (*Feng et al, Plos One 2017*) :
 - Facteurs socio-démo (7 sur 23 études)
 - Facteurs physiques (6 sur 23 études)
 - Facteurs biologiques (7 sur 23 études)
 - Facteurs liés au mode de vie (13 sur 23 études)
 - Facteurs psychologiques (8 sur 23 études)

⇒ **Quid des médicaments et de la polymédication ?**

Contexte : fragilité et médicaments

- Sujets fragiles **plus exposés** aux médicaments (+2-3 médicaments en moyennes) (*Herr et al, PDS 2015*)
- **Différences de prescriptions** entre fragiles et non-fragiles :
 - Antalgiques (*Drey et al, 2011; Koponen et al, 2013; Chen et al, 2010*)
 - Médicaments à propriétés anticholinergiques et sédatives (*Gnjidic et al, 2012; Moulis et al, 2015*)
 - Médicaments entraînant un risque de chute (*Bennett et al, 2014*)
 - Médicaments cardio-vasculaires (*Coelho et al, 2016*)
- **Facteurs associés ou facteurs de risque** de fragilité ?
 - Polymédication associée à la fragilité incidente (*Wang et al, 2015; Saum et al, 2017; Jansen et al, 2016*)
 - Quid des Prescriptions Potentiellement Inappropriées (PPI) ?

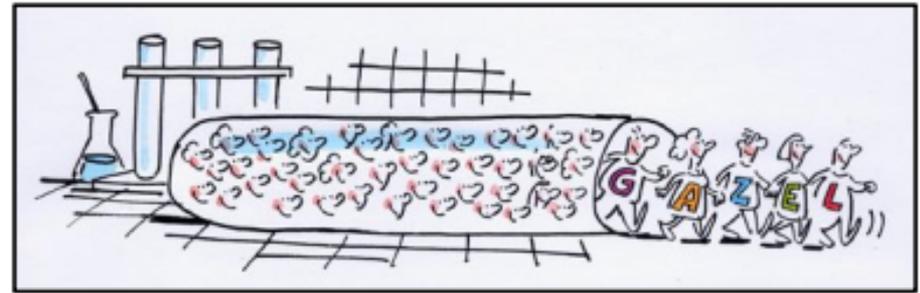
Contexte : qu'est-ce qu'une PPI ?

- Prescription potentiellement inappropriée = mauvais rapport **bénéfice/risque** en population âgée
- Indicateur de risque complémentaire de la polymédication
- Listes de médicaments ou classes de médicaments potentiellement inappropriés
- Les plus anciens : critères de Beers publiés en 1991 puis actualisés en 1997, 2003, 2012, 2015 et 2019 (*J Am Geriatr Soc. 2019 Apr;67(4):674-694*)
- Liste française : liste Laroche (*Laroche et al, Eur J Clin Pharmacol 2007*)
- Fréquence estimée à 22% en population âgée non institutionnalisée (*Tommelein et al, Eur J Clin Pharmacol 2015*)

Objectif

Décrire la fréquence des PPI dans la cohorte GAZEL et leur association avec les transitions entre états de fragilité

Méthodes

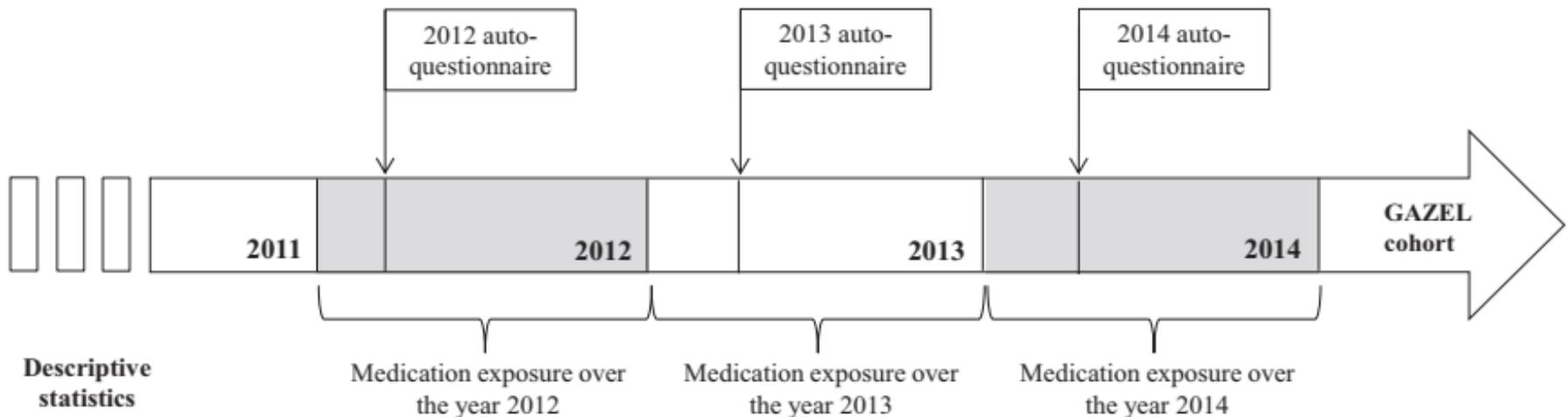


Cohorte GAZEL (*Goldberg et al, Int J Epid 2007*)

- **Population** : Sujets ayant eu au moins deux mesures consécutives de fragilité entre 2012 et 2014 (N=12405)
- **Fragilité** évaluée à l'aide du questionnaire de Strawbridge en 2012, 2013 et 2014 (*Strawbridge et al, J Gerontol 1998*) :
 - 16 items pour évaluer 4 dimensions : physique, nutritionnelle, cognitive et sensorielle
 - Fragilité lorsqu'au moins 2 dimensions altérées

Méthodes

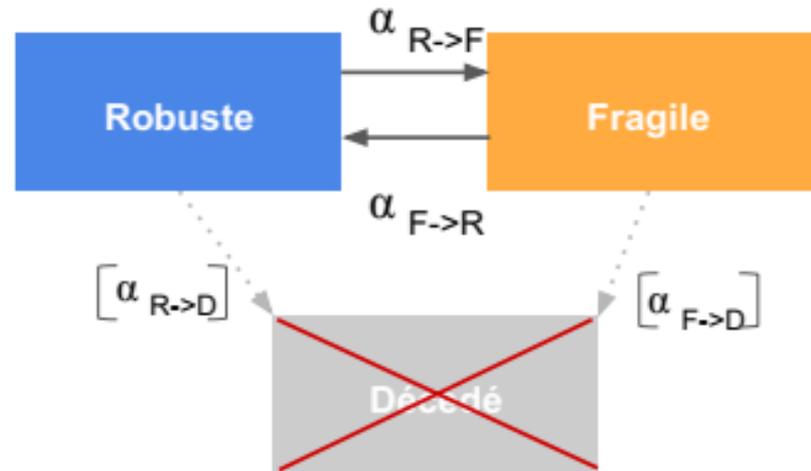
- **Médicaments** documentés en 2012, 2013 et 2014 à partir des données de remboursement par l'Assurance Maladie
 - Polymédication définie à partir de la moyenne du nb total de médicaments pris par périodes de 3 mois (*Le Cossec et al, IRDES 2015*)
 - PPI évaluées à partir de la liste Laroche + utilisations prolongées et maj critères de Beers 2015



Méthodes

- Modélisation :

- Modèle multi-état markovien



- Ajusté sur âge, sexe, situations sociale, statut marital, IMC, tabac, nb de maladies chroniques, dépression et polymédication
- Analyse de sensibilité avec variation de l'ajustement sur les maladies chroniques

Méthodes

- Modélisation :

- Prise en compte de l'exposition médicamenteuse entre deux évaluations

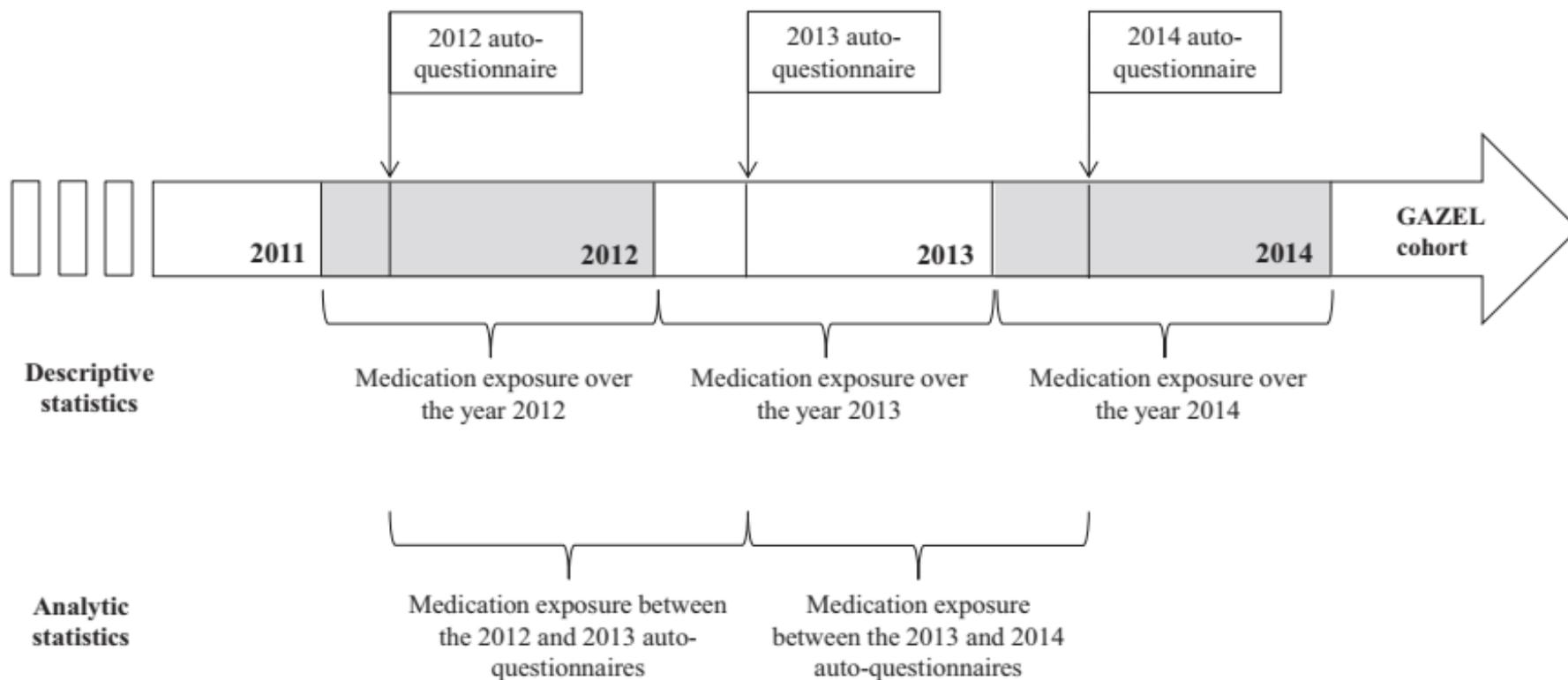


Fig. 1. Definition of the periods of exposure to medications in the different analyses.

Résultats

- Population :
N= 12405 sujets âgés de 58 à 73 ans en 2012 (74% d'hommes)
- Fragilité (Strawbridge) :

Table 1
Characteristics of the Study Sample, by Year

Variables	2012 N = 11,891		2013 N = 12,405		2014 N = 11,732	
Polypharmacy						
No (0 to 4 drugs)	6958	58.5%	7193	58.0%	6750	57.5%
Moderate (5 to 9 drugs)	3904	32.8%	4153	33.5%	4019	34.3%
Excessive (10 drugs or more)	1029	8.7%	1059	8.5%	963	8.2%
Frailty						
Physical	1176	9.9%	1177	9.4%	1264	10.8%
Nutritional	160	1.2%	148	1.2%	240	2.0%
Cognitive	1472	13.0%	1611	13.0%	1686	14.4%
Sensory	4927	41.3%	5128	41.3%	5357	45.7%

Résultats

- Polymédication :

Table 1

Characteristics of the Study Sample, by Year

Variables	2012 N = 11,891		2013 N = 12,405		2014 N = 11,732	
Polypharmacy						
No (0 to 4 drugs)	6958	58.5%	7193	58.0%	6750	57.5%
Moderate (5 to 9 drugs)	3904	32.8%	4153	33.5%	4019	34.3%
Excessive (10 drugs or more)	1029	8.7%	1059	8.5%	963	8.2%
Frailty						
Physical	1176	9.9%	1177	9.4%	1264	10.8%
Nutritional	160	1.2%	148	1.2%	240	2.0%
Cognitive	1472	13.0%	1611	13.0%	1686	14.4%
Sensory	4927	41.3%	5128	41.3%	5357	45.7%

Résultats

- Prescriptions Potentiellement Inappropriées :

Table 2
Frequency of PIMs, by Year

Variables	2012 N = 11,891	2013 n = 12,405	2014 n = 11,732
At least 1 PIM			
According to the Laroche list	3277 27.6%	3108 25.1%	2588 22.1%
According to the Laroche list + additional criteria	3438 28.9%	3242 26.1%	2735 23.3%
PIMs of the Laroche list*			
NSAIDs	607 5.1%	555 4.5%	448 3.8%
Anticholinergic drugs			
Tricyclic antidepressants	145 1.2%	184 1.5%	154 1.3%
Antipsychotic drugs	42 0.4%	44 0.4%	40 0.3%
Hypnotic drugs	26 0.2%	39 0.3%	30 0.3%
Antihistaminic drugs	363 3.1%	323 2.6%	307 2.6%
Urinary antispasmodic drugs	108 0.9%	146 1.2%	153 1.3%
Long-acting benzodiazepine	826 6.9%	835 6.7%	746 6.4%
Centrally acting antihypertensive drugs	127 1.1%	134 1.1%	119 1.0%
Short-acting calcium channel blockers	111 0.9%	128 1.0%	130 1.1%
Muscle relaxants	981 8.3%	19 0.2%	19 0.2%
Cerebral vasodilators	454 3.8%	255 2.1%	92 0.8%
Other drugs with anticholinergic properties and questionable efficacy	923 7.8%	940 7.6%	713 6.1%
Concomitant use of ≥ 2 benzodiazepines	283 2.4%	233 1.9%	210 1.8%
Concomitant use of ≥ 2 antidepressants	48 0.4%	49 0.4%	39 0.3%
Additional PIMs			
Prolonged use of benzodiazepine (or related)	388 3.3%	380 3.1%	336 2.9%
Prolonged use of NSAIDs	1103 9.3%	1057 8.5%	898 7.7%
Medications of the 2015 Beers list (metoclopramide and desmopressine)	134 1.1%	94 0.8%	101 0.9%

PIM, Potentially Inappropriate Medication; NSAID, Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug

*Most frequent PIMs, see complete list in [Appendix 1](#).

Résultats

- Le fait d'avoir une PPI est-il associé au fait de devenir fragile (ou de ne pas récupérer) ?

Table 3
Model Assessing the Influence of ≥ 1 PIM on Changes in Frailty Status

Variables	From non-frailty to frailty (N = 1519)	From frailty to non-frailty (N = 1196)
	aHR (95% CI)	aHR (95% CI)
Age		
58-64	1	1
65-70	1.03 (0.85-1.26)	0.74 (0.60-0.90)
≥ 70	1.30 (1.06-1.60)	0.60 (0.48-0.74)
Gender		
Male	1	1
Female	1.09 (0.93-1.27)	0.89 (0.75-1.06)
Marital status		
In couple	1	1
Single	0.90 (0.77-1.06)	0.93 (0.78-1.11)
Self-perceived social position		
Underprivileged	1.03 (0.78-1.30)	0.81 (0.62-1.07)
Intermediate	1	1
Privileged	0.83 (0.70-0.99)	1.08 (0.89-1.32)
BMI		
Low	1.14 (0.96-1.35)	0.67 (0.54-0.82)
Intermediate	1	1
High	0.93 (0.81-1.06)	0.86 (0.74-1.00)
Tobacco consumption		
No	1	1
Light	1.02 (0.77-1.36)	1.20 (0.87-1.66)
Medium or high	1.06 (0.76-1.48)	0.78 (0.52-1.16)
Number of chronic diseases		
0	1	1
1	1.54 (1.23-1.92)	1.03 (0.80-1.33)
≥ 2	2.11 (1.69-2.63)	0.89 (0.69-1.14)
Self-reported depression	2.00 (1.77-2.27)	0.75 (0.65-0.86)
Polypharmacy		
No (0 to 4 drugs)	1	1
Moderate (5 to 9 drugs)	1.31 (1.14-1.50)	0.90 (0.77-1.05)
Excessive (10 drugs or more)	1.57 (1.28-1.92)	0.77 (0.62-0.97)
≥ 1 PIM according to the Laroche list + additional criteria	1.15 (1.01-1.32)	0.88 (0.75-1.03)

PIM, Potentially Inappropriate Medication; BMI, Body Mass Index
Boldface indicates significance, ie HR with 95% CI excluding 1.

Résultats

- Certaines PPI jouent-elles un rôle particulier ?

Table 4

Multistate Model Assessing the Influence of the Different PIMs on Changes in Frailty Status

PIMs	From non-frailty to frailty (N = 1519)	From frailty to non-frailty (N = 1196)
	aHR (95% CI)	aHR (95% CI)
NSAIDs	1.33 (1.04-1.71)	1.10 (0.80-1.50)
Anticholinergic drugs	1.20 (0.96-1.49)	0.84 (0.64-1.09)
Long-acting benzodiazepines	0.80 (0.64-1.00)	0.89 (0.70-1.14)
Antihypertensives	0.96 (0.65-1.41)	1.11 (0.72-1.70)
Muscle relaxants	0.98 (0.54-3.99)	0.76 (0.19-3.19)
Cerebral vasodilators	1.12 (0.75-1.68)	0.64 (0.39-1.03)
Other anticholinergic drugs with questionable efficacy	0.99 (0.80-1.22)	0.86 (0.67-1.11)
Concomitant use of 2 benzodiazepines	0.90 (0.61-1.33)	0.93 (0.61-1.41)
Concomitant use of 2 antidepressant drugs	0.96 (0.39-2.38)	0.57 (0.25-1.32)
Prolonged use of benzodiazepine (or related)	1.00 (0.76-1.32)	1.01 (0.74-1.37)
Prolonged use of NSAIDs	0.94 (0.77-1.15)	0.84 (0.66-1.06)

PIM, Potentially Inappropriate Medication; NSAID, Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug.

Model adjusted for age, gender, self-perceived social position, marital status, BMI, tobacco consumption, number of chronic diseases, and polypharmacy.

Boldface indicates significance, ie HR with 95% CI excluding 1.

Discussion

- Les PPI sont fréquentes dans la cohorte GAZEL mais ont \searrow entre 2012 et 2014 grâce aux remboursements (vasodilatateurs cérébraux contenant du ginkgo) et retraits du marché (tetrazepam) notamment.
- Les PPI sont associées au risque de passer d'un état non-fragile à fragile (aHR 1,15), en particulier l'usage inapproprié des AINS (≥ 2 AINS pris concomitamment).

Discussion

- Principale force de l'étude : utilisation des données de l'Assurance Maladie pour évaluer l'exposition médicamenteuse
- Mais des limites :
 - **Indicateur de fragilité** relativement peu utilisé mais prédictif des hospitalisations et de la survenue d'incapacités (*Linard et al, JNHA 2016*)
 - Difficile de s'affranchir du **biais d'indication** malgré analyses de sensibilité avec par exemple ajustement sur les douleurs articulaires pour AINS
 - Incertitude sur le **moment de la transition** entre deux questionnaires avec potentiellement des transitions antérieures aux prescriptions

Perspectives

- Thèse de Benjamin Landré (UMR 1168 Inserm-UVSQ, EDSP) :
 - Epidémiologie de la fragilité dans la cohorte GAZEL à partir des données recueillies en 2015 sur le phénotype fragile : lien avec les maladies chroniques (obésité, asthme)
 - Epidémiologie de la fragilité dans la cohorte CONSTANCES : analyse descriptive de la fragilité au recrutement chez les 45-69 ans et étude des facteurs individuels et contextuels associés à la fragilité

Merci de votre attention