

Université de Limoges

ED 615 - Sciences Biologiques et Santé (SBS)

IPPRITT – UMR INSERM-CHU 1248

Thèse pour obtenir le grade de
Docteur de l'Université de Limoges
Pharmaco-épidémiologie

Présentée et soutenue par
Barbara ROUX

Le 2 décembre 2020

**Amélioration du bon usage des médicaments chez les
personnes âgées : nouvelles données sur les prescriptions
potentiellement inappropriées et mise à disposition d'outils**

Thèse dirigée par : **Mme. Marie-Laure LAROCHE**

JURY :

Président du jury

M. Achille TCHALLA, Professeur, Université de Limoges, France

Rapporteurs

M. Antoine PARIENTE, Professeur, Université de Bordeaux, France

M. François PUISIEUX, Professeur, Université de Lille, France

Examineurs

Mme. Pernelle NOIZE, Docteur, Université de Bordeaux, France

Mme. Caroline SIROIS, Professeur, Université Laval, Québec (Canada)

Directeur

Mme. Marie-Laure LAROCHE, Professeur, Université de Limoges, France



*À Mamie Thérèse, qui je suis sûr n'a pas de prescriptions potentiellement
inappropriées*

REMERCIEMENTS

A ma directrice de thèse, **Madame le Professeur Marie-Laure LAROCHE**

Merci de m'avoir accompagné pendant ces années d'internat et de doctorat, et de m'avoir fait partager votre passion à la fois pour les personnes âgées et le Québec. Un grand merci pour votre confiance accordée pour mener à bien ces travaux de thèse et de tous vos précieux conseils.

A **Madame le Professeur Caroline Sirois**

Merci d'avoir co-encadré mon travail pendant ces années de doctorat. Je ne saurai comment te remercier pour tous tes précieux conseils, et ta présence quotidienne pour juger mon travail, même de l'autre côté de l'atlantique. Un grand merci pour ton accueil chaleureux lors de mon semestre à Québec.

Aux autres membres du jury,

Monsieur le Professeur Achille Tchalla,

Monsieur le Professeur Antoine Pariente,

Monsieur le Professeur François Puisieux,

Madame le Docteur Pernelle Noize,

Merci de me faire l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

Aux membres du service de **Pharmacologie du CHU de Limoges**, et plus particulièrement à **Muriel, Hélène, Claire Filloux, Anne, Marie-Pierre, Sabrina et Claire Villeneuve.**

Merci à toute l'équipe du CRPV de Limoges pour leur soutien au quotidien, leur bienveillance et leur immense gentillesse au cours de mes années d'internat.

Aux membres de l'**Institut National de Santé Publique du Québec**, et plus particulièrement à **Marc, Marie-Ève, Caroline et Valérie Émond.**

Merci pour votre accueil au cours de mon stage à Québec, qui restera de très bons souvenirs et une expérience enrichissante professionnellement, mais pas que, une très belle expérience humaine.

A l'équipe du département de **Pharmacologie de Bordeaux**, et plus particulièrement à **Pernelle, Julien, Amandine, Camille et Antoine Pariente**.

Merci pour votre accueil lors de mes semestres à Bordeaux et de votre bienveillance à mon égard lors de cette période si particulière. Merci également pour vos enseignements au cours du Master 2 recherche de Pharmaco-épidémiologie.

A ma famille et mes amis,

Un grand merci pour tout votre soutien au cours de cette longue aventure que sont l'internat et le doctorat.

RÉSUMÉ

Titre : Amélioration du bon usage des médicaments chez les personnes âgées : nouvelles données sur les prescriptions potentiellement inappropriées et mise à disposition d'outils.

Résumé : Les personnes âgées sont deux fois plus exposées au risque iatrogène que la population générale, pouvant conduire dans 10 à 20 % des cas à une hospitalisation. Avec le vieillissement de la population, l'optimisation des prescriptions des personnes âgées demeure ainsi une priorité de santé publique constante. L'objectif de ce travail était l'étude des prescriptions potentiellement inappropriées (PPI) au niveau populationnel et la mise à disposition d'outils pour améliorer le bon usage des médicaments dans la population âgée. Une mise à jour de la liste française Laroche (2007) a été effectuée par consensus Delphi pour aboutir à un nouvel outil de détection des PPI (REvision des prescriptions MEDicamenteuses potentiellement inapproprié[e]s chez les Seniors ou REMEDI[e]S). Une utilisation de cet outil a montré que la prévalence des PPI était élevée en France (56,7 %) et associée à des coûts importants. Une étude Québécoise a révélé des résultats similaires (prévalence à 48,3 %) et a permis de démontrer que l'incidence était non négligeable (7,8 %) et que les PPI étaient persistantes au cours du temps pour près d'un quart des personnes âgées. Outre la détection des PPI, la déprescription est une approche complémentaire pour réduire la fréquence des PPI. Le questionnaire *revised Patients' Attitudes Towards Deprescribing* a alors été traduit et validé en français parmi quatre pays francophones ; ce questionnaire a révélé qu'une majorité de personnes âgées et d'aidants seraient d'accord pour arrêter un médicament.

Ces résultats mettent en évidence la nécessité de sensibiliser constamment les professionnels de santé et les autorités sanitaires sur la problématique des PPI. La déprescription semblant être bien acceptée, présente de nouvelles opportunités pour optimiser davantage les prescriptions du sujet âgé.

Mots clés : Prescription potentiellement inappropriée ; Polymédication ; Déprescription ; Personnes âgées ; Pharmaco-épidémiologie.

ABSTRACT

Title: Improving the appropriate use of medications in older adults: new data on potentially inappropriate prescribing and provision of tools.

Abstract: Older adults are twice as exposed to iatrogenic risk as the general population, which can lead in 10 to 20% of cases to hospitalization. As the population ages, optimizing prescriptions for older adults therefore remains an ongoing public health priority. The objective of this work was the study of potentially inappropriate prescribing (PIP) at the population level and the provision of tools to improve the appropriate use of medications in the older population. An update of the French Laroche list (2007) was performed using a Delphi consensus, resulting in a new tool for the detection of PIP (REview of potentially inappropriate MEDication pr[e]scribing in Seniors or REMEDI[e]S). This tool was used to assess the prevalence of PIP, which was high in France (56.7%) and associated with significant costs. A Quebec study revealed similar results (prevalence at 48.3%) and showed that the incidence was non-negligible (7.8%) and that these PIP were persistent over time for almost a quarter of older people. In addition to the detection of PIP, deprescribing is a complementary approach to reduce PIP. The revised Patients' Attitudes Towards Deprescribing questionnaire was then translated into French and validated among four French-speaking countries; this questionnaire revealed that a majority of older adults and caregivers would agree to discontinue a medication.

These results highlight the need to constantly raise awareness among health professionals and health authorities on the issue of PIP. Deprescribing seems to be well accepted, presents new opportunities to further optimize prescriptions of the elderly subject.

Keywords: Potentially inappropriate prescribing; Polypharmacy; Deprescribing; Older adults; Pharmaco-epidemiology.

DROITS D'AUTEURS

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



TABLE DES MATIÈRES

Partie I. INTRODUCTION	18
I.1. La personne âgée : une population spécifique et à risque	18
I.1.1. Définition	18
I.1.1.1. Le vieillissement.....	18
I.1.1.2. L'âge de la vieillesse	18
I.1.2. Données démographiques	19
I.1.2.1. Au niveau international.....	19
I.1.2.2. En Europe et en France	20
I.1.2.3. Au Québec.....	22
I.1.3. Iatrogénie médicamenteuse	23
I.1.3.1. Généralités	23
I.1.3.2. Facteurs de risque	24
I.1.3.2.1. Multimorbidité	24
I.1.3.2.1.1. Généralités	24
I.1.3.2.1.2. En France	25
I.1.3.2.1.3. Au Québec.....	26
I.1.3.2.1.4. Conséquences	26
I.1.3.2.2. Polymédication	27
I.1.3.2.2.1. Généralités	27
I.1.3.2.2.2. En France et au Québec	28
I.1.3.2.2.3. Causes	29
I.1.3.2.2.4. Conséquences	29
I.1.3.2.3. Modifications physiologiques liées à l'âge	30
I.1.3.2.3.1. Modifications pharmacocinétiques	30
I.1.3.2.3.2. Modifications pharmacodynamiques	31
I.1.3.2.4. La notion de fragilité	32
I.2. La prescription potentiellement inappropriée chez la personne âgée	32
I.2.1. Définition	32
I.2.1.1. La sur-prescription	33
I.2.1.2. La sous-prescription.....	33
I.2.1.3. Le mésusage	33
I.2.2. Critères explicites, implicites et mixtes	34
I.2.2.1. Critères explicites.....	34
I.2.2.1.1. Définition	34
I.2.2.1.2. Exemples	35
I.2.2.2. Critères implicites.....	36
I.2.2.2.1. Définition	36
I.2.2.2.2. Exemples	37
I.2.2.3. Critères mixtes	37
I.2.2.3.1. Définition	37
I.2.2.3.2. Exemples	38
I.2.3. Revue de la littérature sur les prescriptions potentiellement inappropriées	39
I.2.3.1. Prévalence et incidence des prescriptions potentiellement inappropriées	39
I.2.3.1.1. Prévalence	39
I.2.3.1.2. Incidence.....	40
I.2.3.2. Conséquences des prescriptions potentiellement inappropriées	40
I.2.3.3. État des lieux en France et au Québec	41
I.3. La déprescription.....	42
I.3.1. Généralités	42
I.3.2. Barrières et leviers de la déprescription.....	44
I.3.3. Outils d'aide à la déprescription.....	45

I.3.4. Revue de la littérature sur les attitudes des personnes âgées et des aidants vis-à-vis de la déprescription.....	46
I.4. Objectifs de la thèse	47
Partie II. MISE À JOUR DE LA LISTE FRANÇAISE POUR LA DÉTECTION DES PRESCRIPTIONS POTENTIELLEMENT INAPPROPRIÉES.....	50
II.1. Problématique.....	50
II.2. Objectifs	51
II.3. Considérations méthodologiques	51
II.4. Article	52
II.4.1. Résumé.....	52
II.4.2. Article soumis.....	53
II.5. Discussion des principaux résultats	120
II.6. Conclusion sur la mise à jour de la liste française pour la détection des prescriptions potentiellement inappropriées	120
Partie III. PRESCRIPTIONS POTENTIELLEMENT INAPPROPRIÉES AU NIVEAU POPULATIONNEL CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES EN FRANCE ET AU QUÉBEC.....	122
III.1. Problématique.....	122
III.2. Étude sur les prescriptions potentiellement inappropriées et les coûts associés chez les personnes âgées en France	123
III.2.1. Objectifs	123
III.2.2. Considérations méthodologiques.....	123
III.2.3. Article	125
III.2.3.1. Résumé	125
III.2.3.2. Article en cours de relecture par les coauteurs	126
III.2.4. Discussion des principaux résultats.....	178
III.3. Étude sur l'utilisation des médicaments potentiellement inappropriés chez les personnes âgées au Québec, Canada.....	179
III.3.1. Objectifs	179
III.3.2. Considérations méthodologiques.....	180
III.3.3. Article	180
III.3.3.1. Résumé	180
III.3.3.2. Article publié	181
III.3.4. Commentaire sur l'article publié et réponse par une Lettre à l'éditeur.....	189
III.3.4.1. Commentaire	189
III.3.4.2. Lettre à l'éditeur publiée.....	191
III.3.5. Discussion des principaux résultats.....	194
III.3.6. Publication (Feuillet de l'INSPQ).....	195
III.3.6.1. Résumé	195
III.3.6.2. Publication	196
III.3.6.3. Discussion des principaux résultats	208
III.4. Persistance de l'utilisation des médicaments potentiellement inappropriés chez les personnes âgées au Québec, Canada.....	209
III.4.1. Objectifs	209
III.4.2. Considérations méthodologiques.....	209
III.4.2.1. Justification de la méthode.....	209
III.4.2.2. Éléments méthodologiques	210
III.4.3. Article	211
III.4.3.1. Résumé	211
III.4.3.2. Article publié	212

III.4.4. Discussion des principaux résultats.....	232
III.5. Conclusion sur l'utilisation des prescriptions potentiellement inappropriées en France et au Québec	234
Partie IV. MISE À DISPOSITION D'UN OUTIL D'AIDE À LA DÉPRESCRIPTION POUR LES PAYS FRANCOPHONES	237
IV.1. Problématique	237
IV.2. Objectifs	238
IV.3. Considérations méthodologiques	238
IV.4. Étude sur l'adaptation transculturelle et la validation de l'auto-questionnaire rPATD en français (Étude APaD)	240
IV.4.1. Article.....	240
IV.4.1.1. Résumé.....	240
IV.4.1.2. Article publié.....	241
IV.4.2. Discussion des principaux résultats	255
IV.5. Étude sur les attitudes des personnes âgées et des aidants vis-à-vis de la déprescription dans quatre pays francophones (Belgique, Canada, France et Suisse)	256
IV.5.1. Article.....	256
IV.5.1.1. Résumé.....	256
IV.5.1.2. Article en cours de relecture par les coauteurs	258
IV.5.2. Discussion des principaux résultats	301
IV.6. Conclusion sur la mise à disposition d'un outil d'aide à la déprescription pour les pays francophones	303
Partie V. CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES	306
RÉFÉRENCES.....	310
ANNEXES.....	321

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Population mondiale (en millions) par groupe d'âge (2015 à 2050).....	20
Figure 2. Nombre d'années de vie en bonne santé à 65 ans, par sexe, dans les 27 pays de l'Union Européenne en 2018	21
Figure 3. Proportion et effectif des grands groupes d'âge, Québec, 1971-2061.....	22
Figure 4. Répartition de la population selon le nombre de conditions médicales par groupe d'âge (2016-2017), Québec.....	26
Figure 5. Pourcentage de personnes âgées selon le nombre de médicaments pris et en fonction des juridictions, Canada, 2016	29
Figure 6. Processus de déprescription centré sur le patient en 5 étapes	44

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Projection de la population française par grand groupe d'âges	21
Tableau 2. Proportions de personnes avec au moins deux pathologies identifiées, à partir de 65 ans, selon le sexe, 2016, France	25

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1. Publications et communications en rapport avec la thèse.....	321
Annexe 2. Autres publications et communications réalisées en parallèle de la thèse sur le thème de la iatrogénie, du bon usage des médicaments chez les personnes âgées et dans d'autres populations	324
Annexe 3. Exemple de structure du questionnaire réalisé pour le consensus sur la mise à jour de la Liste Laroche des médicaments potentiellement inappropriés	326
Annexe 4. Processus de l'adaptation transculturelle (étude APaD).....	327
Annexe 5. Lettre d'information (étude APaD).....	328
Annexe 6. Questionnaires version « personne âgée » et « aidant » (étude APaD).....	330

LISTE DES ABRÉVIATIONS PRINCIPALES

ACOVE	<i>Assessing Care Of Vulnerable Elders</i>
AFE	Analyse Factorielle Exploratoire
AINS	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
AOU	<i>Assessment Of Underutilization</i>
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
APaD	Attitude des Personnes âgées vis-à-vis de la Déprescription
ARMOR	<i>Assess, Review, Minimize, Optimize, Reassess</i>
AVBS	Années de Vie en Bonne Santé
CCI	Coefficient de Corrélation Intra-classe
CAS	Centre d'Analyse Stratégique
CIHI	<i>Canadian Institute for Health Information</i>
CIM	Classification Internationale des Maladies
EGB	Échantillon Généraliste des Bénéficiaires
EHPAD	Établissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes
EURO-FORTA	<i>EURO-Fit FOR The Aged</i>
GheOP³S	<i>Ghent Older People's Prescription community Pharmacy Screening</i>
INSEE	Institut National de la Statistique et des Études Économiques
INSPQ	Institut National de Santé Publique du Québec
IPP	Inhibiteurs de la Pompe à Protons
HAS	Haute Autorité de Santé
MACSF	Mutuelle d'Assurances du Corps de Santé Français
MAI	<i>Medication Appropriateness Index</i>
MPI	Médicaments Potentiellement Inappropriés
NIA	<i>National Institute of Aging</i>
OCDE	Organisation de Coopération et de Développement Économiques
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PATD	<i>Patients' Attitudes Towards Deprescribing</i>
PIEA	<i>Prescribing Indicators in Elderly Australians</i>
POM	<i>Prescribing Optimization Method</i>

PPI	<i>Prescriptions Potentiellement Inappropriées</i>
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
RAMQ	Régie de l'Assurance Maladie du Québec
REMEDI[e]S	REvision des prescriptions MEDicamenteuses potentiellement inapproprié[e]s ou REview of potentially inappropriate MEDication pr[e]scribing in Seniors
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RPATD	<i>Revised Patients' Attitudes Towards Deprescribing</i>
SISMACQ	Système Intégré de Surveillance des Maladies Chroniques du Québec
SMR	Service Médicale Rendu
START	<i>Screening Tool to Alert to Right Treatment</i>
STOPP	<i>Screening Tool of Older People's Prescriptions</i>
SMART	<i>Specific, Measurable, Acceptable, Realistic and Time-framed</i>
STRIP	<i>Systematic Tool to Reduce Inappropriate Prescribing</i>

Partie I. INTRODUCTION

I.1. La personne âgée : une population spécifique et à risque

I.1.1. Définition

I.1.1.1. Le vieillissement

Le vieillissement est souvent défini par sa composante biologique et/ou chronologique, c'est à dire, l'avancée en âge. D'un point de vue biologique, le vieillissement renvoie à la définition de sénescence qui est « *l'expression du déroulement du temps biologique* » [1]. La sénescence est l'ensemble des processus biologiques qui au fur et à mesure de l'avancée en âge vont rendre l'organisme plus vulnérable en diminuant ses capacités d'adaptation aux agressions extérieures [1, 2] ; concourant à une augmentation de la morbidité et de la mortalité [3]. Ce vieillissement biologique est complexe et résulte de l'accumulation de lésions moléculaires et cellulaires qui vont entraîner des changements morphologiques tissulaires et dégénératifs de manière différentielle chez les individus [1, 2]. Ainsi, l'âge biologique et chronologique ne coïncident pas et « *la sénescence n'est pas une pente que chacun descend à la même vitesse* » (S. de Beauvoir) 1. De plus, le vieillissement ne se limite pas à un âge biologique et/ou chronologique mais peut être défini comme un ensemble de processus physiologiques, psychologiques et sociaux qui vont modifier la structure et les fonctions de l'organisme au cours du temps [1]. En effet, en plus des facteurs intrinsèques cités précédemment, les facteurs extrinsèques (socio-environnementaux) peuvent influencer sur la sénescence en fonction des parcours de vie propre à chaque individu. Ainsi, à travers toutes ces particularités, définir l'âge de la vieillesse est complexe.

I.1.1.2. L'âge de la vieillesse

De façon générale, l'âge chronologique est fréquemment utilisé pour fixer le seuil de la vieillesse, notamment à des fins administratives comme l'âge d'éligibilité pour la retraite ou pour des fins de recensements démographiques.

Diverses définitions existent pour définir une personne âgée ; elles varient en fonction des auteurs. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le seuil retenu pour définir une personne âgée est de 60 ans et plus, indépendamment du niveau socio-économique des pays [4]. Cependant, le seuil de 65 ans et plus, initialement fixé par l'OMS, reste encore celui le plus couramment utilisé dans la littérature et par les institutions. En France, la Haute Autorité de Santé (HAS) définit quant à elle les personnes âgées ayant 75 ans et plus ou 65 ans et plus polypathologiques [5].

¹ En référence à l'ouvrage de S. de Beauvoir. *La Vieillesse*. Gallimard, Paris, 1970.

Cependant, avec l'allongement de l'espérance de vie et l'évolution de notre société et de notre mode de vie, la pertinence de ces limites d'âge pour définir une personne âgée peut être contestée. Ainsi, des distinctions entre les groupes d'âge ont été faites. Par exemple, le National Institute of Aging (NIA) catégorise les personnes âgées en trois groupes distincts : 65-74 ans (« *young old* »), 75-84 ans (« *old-old* ») et 85 ans et plus (« *oldest-old or very old* ») [6]. Cependant cette distinction ne se base que sur l'âge chronologique. Or, comme évoqué précédemment, la vieillesse comprend d'autres dimensions que l'âge en lui-même. Ainsi, France Stratégie - anciennement le Centre d'analyse stratégique (CAS) - a distingué trois groupes d'âge en tenant compte de l'état de santé de la population en plus de l'âge chronologique. Dans son rapport « *Vivre ensemble plus longtemps* », les personnes âgées sont désignées comme celles ayant 75 ans et plus puisqu' il est reconnu qu'à partir de cet âge la santé tend à se dégrader durablement avec l'apparition plus ou moins importante de vulnérabilités. Ensuite, un sous-groupe peut être considéré, celui des personnes âgées de 75-85 ans appartenant à la catégorie du « troisième âge » où malgré la dégradation de leur état de santé, leur autonomie peut être préservée. Enfin, ceux de 85 ans et plus ou ceux de « grand âge » sont les personnes âgées pour lesquelles la perte d'autonomie dans les activités de la vie quotidienne est la plus avancée et où les fragilités sont les importantes [7].

Globalement, toutes ces définitions ont été établies d'un point de vue populationnel. Cependant, la vieillesse étant un processus complexe et multifactoriel propre à chaque individu, explique en partie l'hétérogénéité de la population vis-à-vis du vieillissement et ainsi la difficulté de définir l'âge de la vieillesse qui ne correspond à aucune définition précise. Cependant, quel que soit le seuil fixé pour définir la vieillesse, il est certain que le vieillissement démographique s'accélère.

I.1.2. Données démographiques

I.1.2.1. Au niveau international

Avec l'allongement de l'espérance de vie et l'avancée en âge des générations du *baby-boom* (1946-1966), le vieillissement démographique de la population suit une dynamique croissante dans de nombreux pays. Selon les projections du *United States Census Bureau*, les personnes âgées de 65 ans et plus représenteront 17 % de la population mondiale en 2050 (soit 1,6 milliards), contre 8,5 % en 2015 (617 millions) (**Figure 1**) [8]. Suite à une amélioration de la survie à des âges de plus en plus avancés, cet accroissement devrait toucher davantage la classe d'âge des 80 ans et plus, qui devrait tripler pour passer de 126,5 millions (2015) à 446,6 millions (2050). Ainsi, l'espérance de vie globale à la naissance devrait passer de 68,6 ans en 2015 à 73,7 ans en 2050.

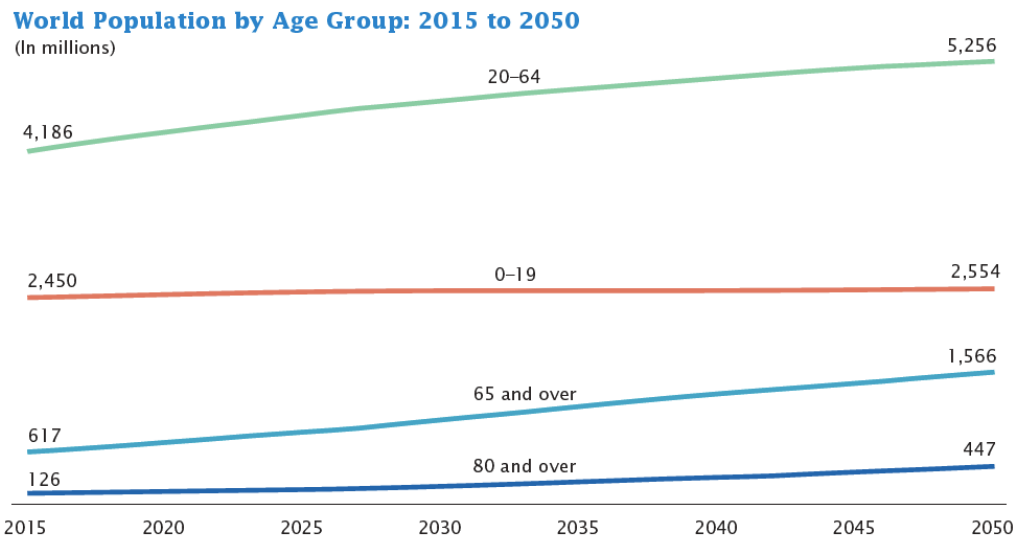


Figure 1. Population mondiale (en millions) par groupe d'âge (2015 à 2050)

Source : U.S. Census Bureau, 2013 ; International Data Base

I.1.2.2. En Europe et en France

A l'image de la population mondiale, le vieillissement de la population européenne et française s'accélère. En Europe, la part des 65 ans et plus, représentait 19,7 % de la population européenne au 1^{er} Janvier 2018 ; cette part était plus élevée pour l'Italie (22,6 %) et plus faible pour l'Irlande (13,8 %). Selon les projections établies par Eurostat, la proportion de personnes âgées de 65 ans et plus, pourrait atteindre 29,2 % d'ici 2070, dont 12,6 % pour celle des 80 ans et plus, qui serait plus que doublée entre 2018 et 2070 [9].

Plus particulièrement en France, au 1^{er} Janvier 2020, les personnes âgées de 65 ans et plus, représentaient 20,5 % de la population française et selon les estimations de l'Institut national de la statistique des études économiques (INESS), plus d'une personne sur quatre sera âgée de 65 ans et plus en 2070, soit 28,7 % de la population française (**Tableau 1**) [9].

Tableau 1. Projection de la population française par grand groupe d'âges

	Population au 1 ^{er} Janvier en millions	Moins de 20 ans %	20 à 59 ans %	60 à 64 ans %	65 à 74 ans %	75 ans et plus %
2030	70,3	23,0	47,4	6,2	11,2	12,2
2040	72,5	22,2	46,1	5,6	11,5	14,6
2050	74,0	22,3	44,9	5,7	10,8	16,3
2060	75,2	21,7	44,9	5,5	10,7	17,2
2070	76,4	21,3	44,2	5,8	10,8	17,9

Source : adapté selon les données de l'INSEE, scénario central des projections de population 2013-2070.

Ainsi, entre 2000 et 2019, l'espérance de vie à 65 ans en France est passée de 21,2 ans à 23,5 ans pour les femmes et de 16,7 ans à 19,6 ans pour les hommes, soit une augmentation plus élevée pour les hommes [10]. Cet allongement de l'espérance de vie est aussi associé à une augmentation du nombre d'années de vie en bonne santé (AVBS) à 65 ans, qui est passée de 9,4 ans en 2010 à 10,8 ans en 2018 en France ; ces chiffres sont supérieurs à la moyenne européenne (8,4 ans en 2010 à 9,9 ans en 2018) et à ceux d'autres pays de l'Union Européenne (**Figure 2**) [11].

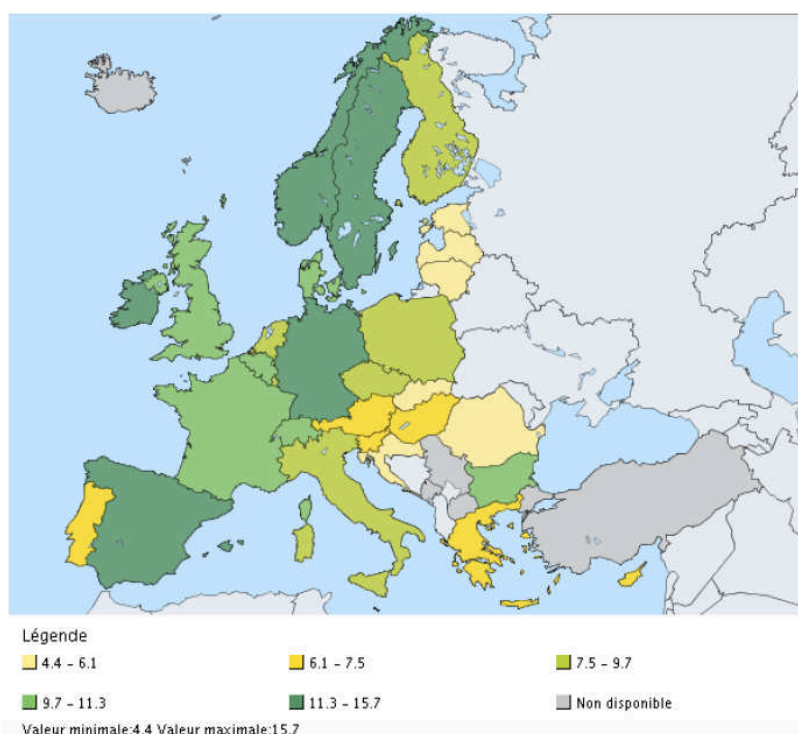


Figure 2. Nombre d'années de vie en bonne santé à 65 ans, par sexe, dans les 27 pays de l'Union Européenne en 2018

Source : Eurostat, données de 2018.

I.1.2.3. Au Québec

Outre la France, dans d'autres pays membres de l'Organisation de Coopération et de Développement Economiques (OCDE) tel que le Québec, le vieillissement de la population est également en progression constante. La proportion de personnes âgées de 65 ans et plus a plus que doublé entre 1971 et 2016 (6,8 % à 18 %) ; celle-ci devrait atteindre 27,7 % d'ici 2066. Selon les projections, les personnes de 85 ans et plus, présenteront la plus forte augmentation (9,5 % en 2066 contre 2,3 % en 2016) (**Figure 2**). En conséquence, l'espérance de vie à 65 ans est passée respectivement en 2010 et 2019 de 18,6 ans à 19,8 ans pour les hommes, et de 21,8 ans à 22,3 ans pour les femmes [12].

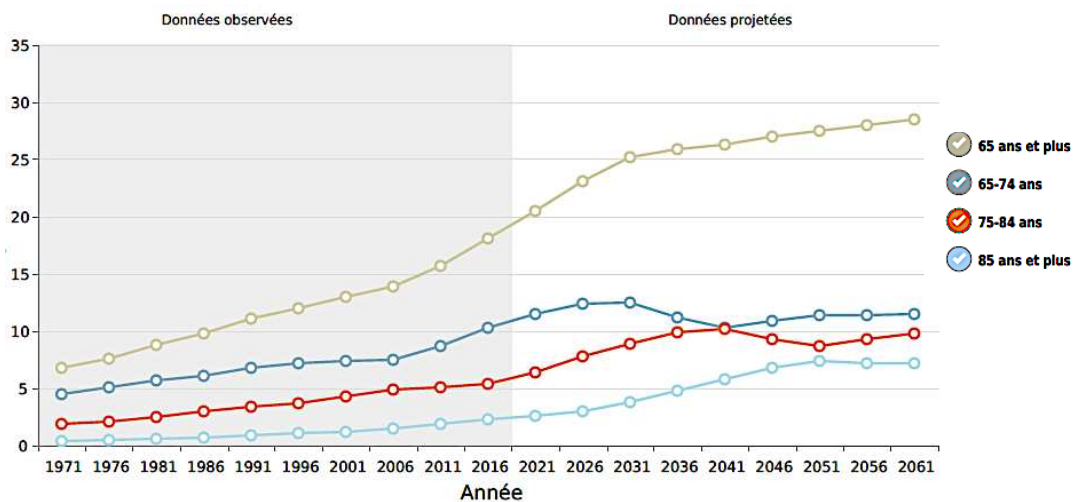


Figure 3. Proportion et effectif des grands groupes d'âge, Québec, 1971-2061

Source : Banques de données des statistiques officielles sur le Québec, Vieillesse : réalités sociales, économiques et de la santé

Par rapport à l'ensemble des autres provinces canadiennes et de certains membres de l'OCDE, le Québec présente un vieillissement démographique plus rapide. Par exemple, le nombre d'années requis pour que la part des 65 ans et plus, passe de 12 % à 20 % dans la population est de 24 ans pour le Québec contre 29,9 ans pour les autres provinces canadiennes, 32,3 ans pour l'Italie et 54 ans pour la France [13].

Ainsi, toutes ces données démographiques montrent que la population âgée mondiale va accroître de façon certaine au cours du 21^{ème} siècle, notamment la catégorie d'âge des 80 ans et plus ; ce qui suscite d'accorder un intérêt particulier à cette croissance démographique, étant donné la susceptibilité plus élevée des personnes âgées d'être exposée au risque iatrogène.

I.1.3. Iatrogénie médicamenteuse

I.1.3.1. Généralités

Selon l'OMS (1969), la iatrogénie est définie comme « *toute réponse néfaste et non recherchée à un médicament survenant à des doses utilisées chez l'homme à des fins de prophylaxie, de diagnostic et de traitement* » [14].

La iatrogénie médicamenteuse peut concerner toutes les catégories d'âge mais la population âgée est davantage exposée que la population générale. Les effets indésirables médicamenteux sont deux fois plus fréquents après 65 ans et sont potentiellement graves, puisqu'ils peuvent conduire dans 10 à 20 % des cas à une hospitalisation [15]. Le risque d'être hospitalisé suite à la survenue d'un effet indésirable médicamenteux semble être jusqu'à quatre fois plus élevé pour les sujets âgés par rapport aux sujets jeunes [16]. A titre d'exemple au Canada, 0,7 % des personnes âgées de 65 ans et plus, assurées au régime public d'assurance médicaments, ont été hospitalisées à cause d'un effet indésirable d'origine médicamenteuse en 2016 [17]. En France, selon l'enquête nationale IATROSTAT commanditée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), près de 10 % des hospitalisations pour effets indésirables concernaient des personnes âgées de 65 ans et plus en 2019 [18].

Outre leur fréquence chez la population âgée, les effets indésirables médicamenteux ne sont pas sans conséquences et peuvent être responsables d'une morbi-mortalité non négligeable, augmenter la durée des séjours hospitaliers et ainsi contribuer à une augmentation des coûts [19]. Selon une revue de la littérature, les coûts totaux directs supplémentaires par patient et attribués aux effets indésirables survenus en ambulatoire et pendant une hospitalisation peuvent s'élever respectivement de 702 à 7318 euros et de 943 à 7192 euros [16].

Cependant, jusqu'à 70 % de ces effets indésirables médicamenteux seraient prévisibles [20]. Malgré qu'ils soient prévisibles, leurs manifestations cliniques sont le plus souvent non spécifiques et peuvent se présenter sous différentes formes à savoir une altération de l'état général, des chutes et des troubles de l'équilibre, des troubles digestifs et urinaires, voire des troubles cognitifs ou du comportement jusqu'à une perte de l'autonomie [14, 15]. Devant ces manifestations aspécifiques, le réflexe iatrogénique doit s'appliquer à toute prescription afin d'éviter notamment les prescriptions médicamenteuses en cascade (prescription d'un médicament suite à un effet indésirable considéré à tort comme un nouveau problème de santé), elles-mêmes responsables d'effets indésirables [21].

Ainsi, la iatrogénie médicamenteuse peut être prévenue et de par ses conséquences à la fois médicales et socio-économiques, représente un enjeu de santé publique. A ce sujet

en France, prévenir la iatrogénèse médicamenteuse chez le sujet âgé a été déclarée comme une priorité de santé publique (loi n° 2004-806 du 9 août 2004) [22]. Ainsi, un vaste programme d'amélioration de la prescription médicamenteuse chez le sujet âgé (PMSA) a été mise en place en 2006-2013 et des indicateurs de pratique clinique (IPC) ont été développés pour réduire la iatrogénie de certaines classes médicamenteuses, pourvoyeuses d'effets indésirables dans la population âgée, à savoir les psychotropes et les médicaments cardiovasculaires [23].

I.1.3.2. Facteurs de risque

De manière générale, la survenue des effets indésirables provient le plus souvent de la conséquence : d'une erreur médicamenteuse non intentionnelle (mauvaise indication, non respect des contre-indications, posologie excessive ou traitement prolongé) ; d'une interaction médicamenteuse ; d'une mauvaise observance ou de la non prise en compte du contexte clinique du patient [16, 22]. Plus spécifiquement chez la personne âgée, d'autres facteurs de risque sont évoqués tels que ceux impactant l'administration des médicaments (réduction des capacités physiques, difficultés de communication, troubles visuels et troubles de la déglutition), des facteurs socio-économiques (dépendance, isolement social et géographique) pouvant influencer la prise en charge du patient âgé ainsi que des modifications récentes du traitement et/ou de l'état clinique (risque de décompensation d'une pathologie chronique lors d'un épisode intercurrent aigu (déshydratation, infection, fièvre, etc.)) [15, 22].

Enfin, certains facteurs de risque sont tout particulièrement à prendre en compte pour prévenir le risque iatrogène chez la population âgée. Il s'agit entre autres de la multimorbidité et de la polymédication, des modifications des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des médicaments avec l'âge et la fragilité des personnes âgées [15, 24]. Tous ces facteurs vont *in fine* exposer les personnes âgées aux prescriptions dites potentiellement inappropriées, elles-mêmes responsables de tout ou en partie des effets indésirables.

I.1.3.2.1. Multimorbidité

I.1.3.2.1.1. Généralités

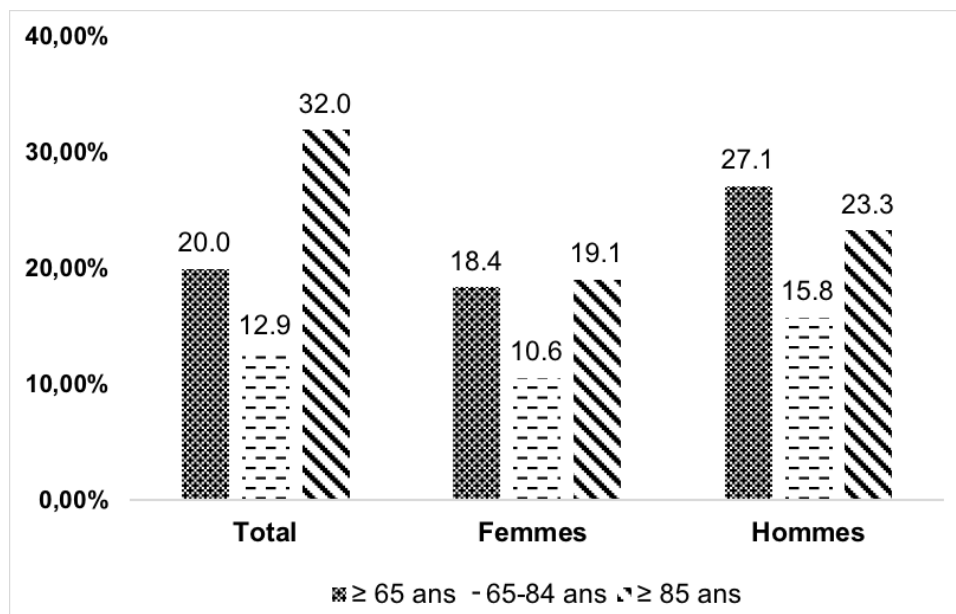
Face à l'allongement de l'espérance de vie, des progrès en termes de soins et des politiques de santé, la prévalence des maladies chroniques augmente ainsi que la multimorbidité [25]. La multimorbidité est définie comme la présence simultanée de plusieurs maladies chroniques (au moins deux) chez un même individu [25] ; ces maladies chroniques étant selon l'OMS des affections de longue durée évoluant sur le long terme et nécessitant donc des soins pendant plusieurs années voire des décennies [26]. L'âge, parmi d'autres facteurs,

tels qu'un statut socio-économique bas et la présence d'une maladie mentale est un facteur de risque de survenue d'états multimorbides [27, 28]. Ainsi, la prévalence de la multimorbidité est élevée au sein de la population âgée. Selon une revue systématique de la littérature de 2012 portant sur 12 études, 13,1 % à 71,8 % des personnes âgées de 75 ans et plus, étaient multimorbides dans la population générale [25]. Dans une seconde revue systématique de 2011 portant sur 17 études populationnelles réalisées à partir de bases de données médico-administratives, la prévalence de la multimorbidité était en moyenne de 62 % (65-74 ans) et 81,5 % (85 ans et plus) et les comorbidités les plus fréquentes étaient l'hypertension artérielle (60 %), les dyslipidémies (45 %) et les cardiopathies ischémiques (34 %) [29].

I.1.3.2.1.2. En France

En France, selon le rapport annuel sur les charges et produits de l'Assurance Maladie pour l'année 2019 et parmi une liste préétablie de 37 pathologies, 1 personne âgée de 65 ans et plus sur 5 présentait au moins deux pathologies chroniques en France en 2016 ; cette proportion était encore plus élevée à partir de 85 ans et concernait une personne âgée sur 3 [30]. En fonction du sexe, la multimorbidité était plus fréquente chez les hommes (27,1 %) que chez les femmes âgées de 65 ans et plus (18,4 %) (**Tableau 2**).

Tableau 2. Proportions de personnes avec au moins deux pathologies identifiées, à partir de 65 ans, selon le sexe, 2016, France



Source : Adapté selon le Rapport au ministre chargé de la Sécurité sociale et au Parlement sur l'évolution des charges et produits de l'Assurance Maladie au titre de 2019, Juillet 2018.

Parmi les pathologies recensées, le diabète et les pathologies coronariennes étaient les plus fréquentes chez les personnes âgées de 45-85 ans tandis qu'à partir de 85 ans, il s'agissait de l'insuffisance cardiaque et de la démence [30].

I.1.3.2.1.3. Au Québec

A titre de comparaison, dans la province de Québec, près de la moitié des personnes âgées de 65 ans et plus, étaient multimorbides (45 %) en 2016-2017 parmi 31 conditions médicales présélectionnées (**Figure 4**). Les hommes étaient plus atteints (58,3 %) que les femmes (56,9 %) [31]. Selon une enquête québécoise, l'hypertension artérielle (45,8 %), les affections rhumatismales (40,5 %) et le diabète (18,7 %) étaient les affections de longue durée les plus fréquentes dans la population âgée québécoise de 65 ans et plus en 2010-2011 [32].

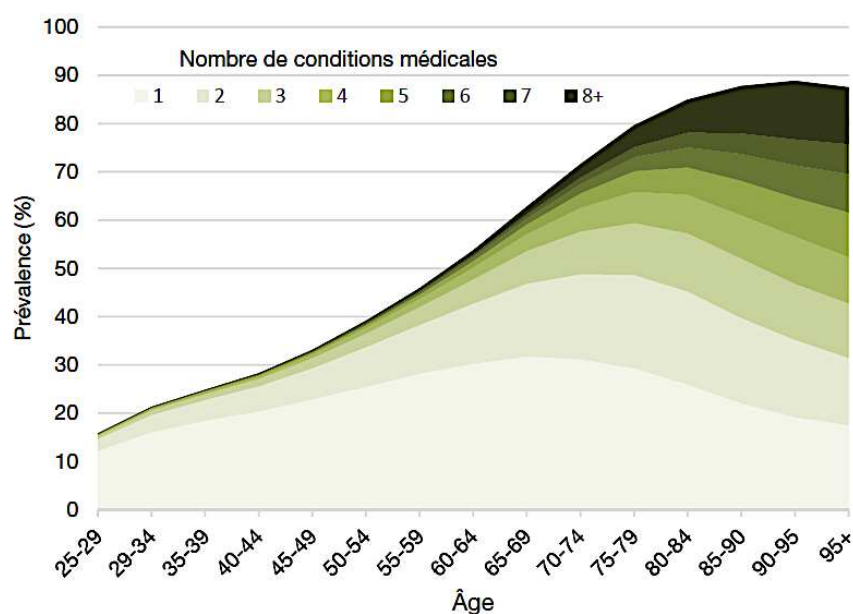


Figure 4. Répartition de la population selon le nombre de conditions médicales par groupe d'âge (2016-2017), Québec

Source : Institut National de Santé Publique du Québec. La prévalence de la multimorbidité au Québec : portrait pour l'année 2016-2016, 2019.

I.1.3.2.1.4. Conséquences

La multimorbidité est problématique au sein de la population âgée puisqu'elle est associée, entre autres, à une invalidité et à un déclin fonctionnel, à une diminution de la qualité de vie, à une augmentation du recours aux soins associée à des coûts de santé élevés ainsi qu'à un excès de mortalité [29, 33, 34]. De plus, la présence d'une ou plusieurs pathologies chez la personne âgée, peut exacerber certaines conditions cliniques sous-jacentes (« *drug-disease interactions* ») contribuant ainsi au risque iatrogène. Enfin, la prise en charge de personnes âgées multimorbides peut s'avérer complexe pour les cliniciens. Comme les guides de bonne pratique s'appuient généralement sur les données probantes issues des essais cliniques portant sur une maladie spécifique, les recommandations de prescriptions sont peu applicables aux patients multimorbides. Ainsi, l'application de chaque ligne directrice pour

traiter une pathologie spécifique peut conduire à une situation fréquente de polymédication appropriée ou bien inappropriée chez la personne âgée [35].

I.1.3.2.2. Polymédication

I.1.3.2.2.1. Généralités

La polymédication est définie selon l’OMS comme « *l’administration de nombreux médicaments de façon simultanée ou par l’administration d’un nombre excessif de médicaments* » [36]. En réalité, il n’existe pas de réel consensus sur la définition de la polymédication. Néanmoins, dans la littérature, deux approches sont couramment utilisées pour la définir, soit d’un point de vue quantitatif soit qualitatif. Sur le plan quantitatif, différents seuils existent selon les auteurs mais le seuil de 5 médicaments ou plus est le plus utilisé pour définir la polymédication et le seuil de 10 médicaments ou plus renvoie à une polymédication excessive ou majeure [37]. Cette définition quantitative est la plus utilisée car simple à appliquer, notamment en recherche. Dans la littérature, cette définition de la polymédication présente le plus souvent une connotation négative et est associée à une polymédication inappropriée où les risques des traitements sont supérieurs aux bénéfices attendus [37]. Cependant, la prise de plusieurs traitements peut être tout à fait légitime et cliniquement justifiée pour les patients multimorbides, notamment si elle est en adéquation avec les recommandations de bonnes pratiques et si elle améliore l’état de santé et la qualité de vie [38] ; il s’agit alors d’une polymédication dite appropriée [37, 39]. Ainsi, avoir un nombre élevé de médicaments peut en soi ne pas être problématique, ce qui soulève la pertinence de la définition quantitative de la polymédication en pratique clinique qui ne tient pas compte des comorbidités du patient [37].

Pour pallier à cette limite, une définition qualitative de la polymédication peut s’avérer utile. D’un point de vue qualitatif, la polymédication est définie comme l’utilisation de plusieurs médicaments non nécessaires, l’utilisation de médicaments plus que cliniquement indiqués ou l’utilisation de prescriptions sans bénéfices et nocives [39, 40]. Cette définition renvoie donc aussi à une polymédication inappropriée mais à la différence de la définition quantitative, elle interroge la pertinence et la qualité des prescriptions, et permet ainsi de mieux différencier la polymédication appropriée d’une polymédication inappropriée. L’importance de distinguer ces « deux types » de polymédication a été soulignée par plusieurs auteurs [41]. Récemment, une nouvelle classification de la polymédication a été proposée selon trois catégories : une polymédication nécessaire, une polymédication non nécessaire ou une polymédication aux bénéfices incertains [42].

Quelle que soit la définition utilisée pour définir la polymédication, l’augmentation de la prévalence des maladies chroniques et de la multimorbidité liée à l’âge contribue à une polymédication fréquente et en hausse au sein de la population âgée ; cette tendance à la

hausse concerne de nombreux pays, ce qui en fait une préoccupation internationale. A titre d'exemple, la prévalence de la polymédication a augmenté de 17,8 % à 60,4 % chez les personnes âgées de 65 ans et plus en Irlande entre 1997 et 2012 [43]. Une tendance similaire a été observée en Italie (43 % à 53 % entre 2000 et 2010) et en Suède (18 % à 42 % entre 1992 et 2002) [44, 45]. Quant à la polymédication excessive, celle-ci a plus que triplé chez les personnes âgées de 65 ans et plus, en Écosse entre 1995 (4,9 %) et 2010 (17,2 %) [46]. D'ailleurs cette même étude écossaise met en évidence que cette polymédication, certes plus fréquente chez les personnes âgées, a également augmenté dans toutes les catégories d'âge, ce qui est d'autant plus problématique car ces sujets « plus jeunes » deviendront eux-mêmes un jour des personnes âgées. Ces résultats sont aussi appuyés par une récente étude néerlandaise comparant la tendance de la polymédication entre les Pays-Bas et les États-Unis entre 1999 et 2014 [47].

I.1.3.2.2.2. En France et au Québec

En France, 67,4 % des personnes de 65 ans et plus, étaient exposées à la polymédication en 2012 [48]. Quant aux personnes âgées de 75 ans et plus, 90 % utilisaient au moins 6 médicaments en 2008 et 80 % en utilisaient au moins 5 en 2013 d'après des études populationnelles conduites à partir des données de l'Assurance Maladie française [49, 50]. Concernant la prévalence de la polymédication excessive (au moins 10 médicaments), celle-ci était de 27,4 % pour les sujets âgés de 65 ans et plus en 2012 ; cette proportion était plus élevée (30 %) en considérant la catégorie d'âge des 85 ans et plus, en 2013 [48, 50].

En comparaison avec la France, la proportion de personnes âgées exposée à la polymédication est plus élevée au Québec. En 2010 et en 2016, 31,9 % et 72,7 % des personnes âgées de 65 ans et plus, utilisaient au moins 5 médicaments [17, 51]. Quant à l'usage d'au moins 10 médicaments ou plus, 33 % des aînés québécois étaient concernés en 2016. Globalement, la polymédication au Québec est plus élevée que la moyenne canadienne (65,7 % en 2016) et figure parmi l'une des plus élevées du Canada (**Figure 5**) [17].

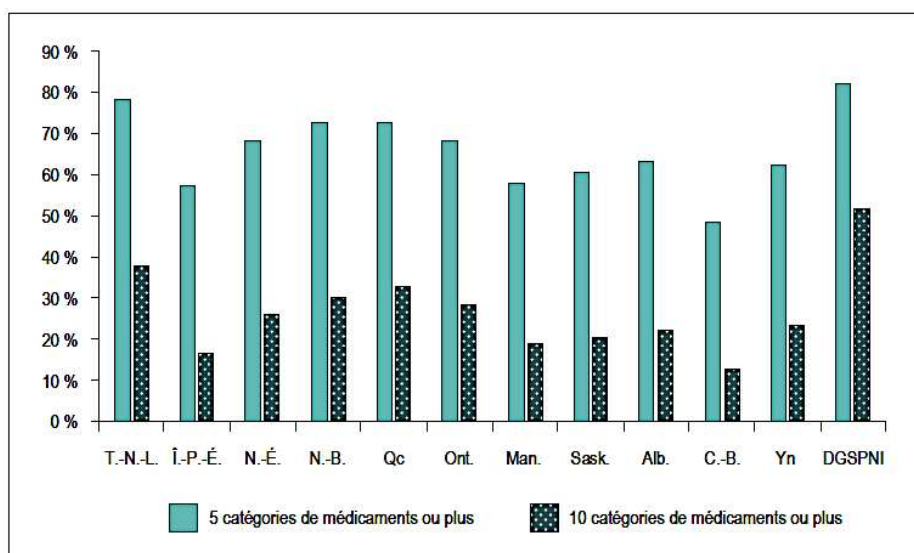


Figure 5. Pourcentage de personnes âgées selon le nombre de médicaments pris et en fonction des juridictions, Canada, 2016

Source : Institut canadien d'information sur la santé. *Utilisation des médicaments chez les personnes âgées au Canada, 2016*

I.1.3.2.2.3. Causes

Les causes de la polymédication sont d'origine multifactorielle. Outre l'âge et la multimorbidité qui sont des facteurs prédisposant, d'autres facteurs ont été incriminés tels que le fait d'être une femme, de vivre en institution, d'avoir un faible niveau socio-économique, d'être atteint de fragilité et d'avoir recours fréquemment aux systèmes de soins [46, 52, 53]. A cela s'ajoute l'automédication, l'application des guides de bonnes pratiques aboutissant souvent à la prescription d'un grand nombre de médicaments chez un patient multimorbide, le nombre de prescripteurs et la cascade thérapeutique [15, 53-55].

I.1.3.2.2.4. Conséquences

La polymédication n'est pas sans conséquences pour la population âgée et est associée à la survenue d'interactions médicamenteuses et d'effets indésirables en grande partie évitables. Plus le nombre de médicaments consommés augmente, plus important sont les risques d'interactions médicamenteuses. Une étude canadienne portant sur les interactions médiées par le cytochrome P450 chez des sujets âgés de 65 ans et plus, a montré que la probabilité d'avoir au moins une interaction augmentait avec le nombre de médicaments : la probabilité était de 50 % pour ceux utilisant entre 5 à 9 médicaments, 81 % pour ceux consommant entre 10 à 14 médicaments et 92 % pour ceux prenant entre 15 à 19 médicaments [56]. Outre la survenue plus fréquente d'interactions associée à la polymédication, une forte association a été aussi mise en évidence entre le nombre de médicaments dispensés et la survenue d'interactions potentiellement importantes cliniquement et/ou potentiellement sévères chez les sujets âgés [53]. Ainsi, les interactions médicamenteuses peuvent avoir de graves conséquences et être responsables de la survenue de 15 à 20 % des effets

indésirables [15]. A cela s'ajoute, une augmentation du risque d'hospitalisations, de syndromes gériatriques avec survenue de chutes, d'une altération de la qualité de vie jusqu'à un risque de décès prématuré. Tous ces événements indésirables engendrent des coûts importants pour les systèmes de santé [39, 41]. De plus, la polymédication est aussi associée à une mauvaise adhésion conduisant à une inefficacité des traitements et donc potentiellement à des risques pour la santé [39]. Enfin, les personnes âgées polymédicamentées sont plus à risque d'être exposées à des médicaments potentiellement inappropriés mais paradoxalement, la polymédication augmenterait aussi le risque de sous-utilisation de médicaments appropriés [39, 57].

Ainsi, la polymédication est un facteur prédisposant à une multitude d'évènements indésirables ; ce risque va être particulièrement amplifié chez les personnes âgées en raison des changements physiologiques associés au vieillissement.

I.1.3.2.3. Modifications physiologiques liées à l'âge

Les modifications physiologiques de l'organisme liées au vieillissement vont affecter la pharmacocinétique (effet de l'organisme sur le médicament) et la pharmacodynamie (effet du médicament sur l'organisme) des médicaments. Ces modifications vont donc altérer la balance bénéfice risque des médicaments chez les personnes âgées, les rendant plus vulnérables aux effets indésirables médicamenteux.

I.1.3.2.3.1. Modifications pharmacocinétiques

Les modifications pharmacocinétiques vont principalement impacter la distribution, le métabolisme et l'élimination des médicaments.

La distribution des médicaments peut être altérée par trois aspects : 1) une diminution de la quantité d'eau totale de l'organisme qui va diminuer le volume de distribution des médicaments hydrophiles tels que la digoxine et les aminosides et ainsi augmenter leur concentration sérique ; 2) une diminution de la masse maigre au profit de la masse grasse (sarcopénie) qui va augmenter le volume de distribution et la demi-vie des médicaments liposolubles tels que les benzodiazépines ; 3) une hypoalbuminémie suite à une malnutrition fréquente chez les personnes âgées, qui va augmenter la fraction libre et donc active des médicaments acides liés à l'albumine (par exemple : les sulfamides, les anticoagulants anti-vitamine K, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)) [24, 28, 58]. A l'inverse, une augmentation de l'alpha-1-glycoprotéine acide semble diminuer la fraction libre de certains médicaments basiques tels que la lidocaïne et le propranolol [28]. Globalement, les modifications affectant la distribution des médicaments semblent avoir un impact clinique significatif plus élevé pour les médicaments présentant un faible volume de distribution ou une marge thérapeutique étroite [58].

Le métabolisme hépatique des médicaments va être impacté par une diminution du débit sanguin hépatique, diminuant la clairance hépatique et l'effet de premier passage hépatique. Ainsi, la biodisponibilité des médicaments subissant un important effet de premier passage hépatique va être augmentée (par exemple : propranolol). A l'opposé, la biodisponibilité va être diminuée pour certains médicaments nécessitant d'être activés par le foie pour être actif (promédicaments ou prodrogues) tels que l'énalapril ou le périmdopril [28]. Aussi, la réduction de la masse hépatique, va diminuer la quantité d'enzymes hépatiques nécessaire à la métabolisation des médicaments (par exemple : enzymes du cytochrome P450 impliquées dans l'oxydation, la réduction et l'hydrolyse des médicaments) ; ce qui va augmenter la demi-vie des médicaments dans l'organisme avec un risque d'accumulation et de toxicité [24]. Une attention particulière doit être portée aux médicaments à marge thérapeutique étroite (par exemple : la warfarine et la phénytoïne) [59].

Au niveau de l'élimination, l'excrétion rénale est le paramètre le plus impacté avec l'avancée en âge, en raison d'une diminution de la filtration glomérulaire ; ceci va entraîner une diminution de l'élimination rénale des médicaments avec un allongement de leur demi-vie d'élimination (par exemple : lithium, digoxine, aminosides, héparines de bas poids moléculaire) [19]. Une adaptation des doses des médicaments et/ou des fréquences d'administration doit être systématiquement réalisée pour les médicaments concernés selon la clairance à la créatinine estimée par la formule de Cockcroft-Gault (formule utilisée dans les recommandations pour les adaptations de traitement à la fonction rénale) [58]. De la même manière que pour la métabolisation hépatique, la vigilance est particulièrement de mise pour des médicaments à marge thérapeutique étroite (par exemple : digoxine et lithium) [58]. Au niveau hépatique, l'élimination des médicaments par la bile peut être aussi impactée en raison d'une diminution de la clairance d'extraction biliaire de certains médicaments [24].

I.1.3.2.3.2. Modifications pharmacodynamiques

Les modifications pharmacodynamiques liées à l'âge vont conduire à une sensibilité augmentée et/ou diminuée aux effets pharmacologiques des médicaments en raison d'une altération des récepteurs pharmacologiques (modification du nombre et de l'affinité des récepteurs), d'une altération des voies de signalisation et/ou des mécanismes homéostatiques physiologiques (habilité à tolérer des changements physiologiques)) [58]. Par exemple, une diminution de l'efficacité des systèmes de contre-régulation de la pression artérielle, vont rendre les personnes âgées plus sensibles à certains médicaments majorant le risque d'hypotension orthostatique (antihypertenseurs, antidépresseurs imipraminiques, dérivés nitrés). Aussi, les personnes âgées sont plus sensibles aux médicaments agissant sur le système nerveux central tels que les benzodiazépines et les neuroleptiques ; plusieurs mécanismes en cause sont évoqués dont une altération de l'intégrité de la barrière hémato-

encéphalique avec l'âge [24]. Enfin, la réponse aux bêta-bloquants peut être diminuée chez les personnes âgées en raison d'une diminution du nombre de récepteurs bêta-1 adrénergiques myocardiques [59].

I.1.3.2.4. La notion de fragilité

Comme évoqué précédemment, la population âgée est hétérogène vis-à-vis des conséquences du vieillissement ; une distinction peut être toutefois faite entre les personnes âgées dites en « bonne santé » et celles dites « fragiles » qui vont être plus vulnérables aux changements des propriétés pharmacologiques des médicaments avec l'âge et donc au risque iatrogène [58]. En effet, la fragilité est un processus complexe qui correspond à une dégradation d'un ou plusieurs systèmes physiologiques impliqués dans l'adaptation aux situations de stress [60]. Ainsi, la fragilité présente des similitudes et des liens avec le processus physiologique de vieillissement et agirait comme un accélérateur de ce processus mais pourrait être réversible et prévisible [60]. Même si le vieillissement prédispose à la fragilité, toutes les personnes âgées ne sont heureusement pas toutes concernées, cette fragilité pourrait être alors considérée comme une variante « pathologique » du vieillissement [60]. D'un point de vue clinique, la fragilité est aussi considérée comme un authentique syndrome gériatrique et est associée à un déclin fonctionnel et à une dépendance, à des hospitalisations non programmées, à une entrée plus rapide en institution et à un risque de décès [1]. Afin de prévenir tous ces événements indésirables, il semble donc essentiel de bien identifier les personnes âgées atteintes de fragilité à l'aide d'outils appropriés tels que les critères de Fried *et al.* ou l'indice de fragilité de Rockwood *et al.* [1].

I.2. La prescription potentiellement inappropriée chez la personne âgée

Les personnes âgées sont davantage exposées au risque iatrogène que la population générale par les différents facteurs énoncés précédemment. Avec le poids démographique de plus en plus important des personnes âgées dans nos sociétés au cours des années à venir et les conséquences cliniques et socio-économiques associées à cette iatrogénie médicamenteuse, l'optimisation des prescriptions des personnes âgées est devenue un enjeu de santé publique. Un des moyens pour prévenir cette iatrogénie et de sécuriser la prise en charge des sujets âgés, est d'améliorer la qualité des prescriptions en limitant la prescription dite potentiellement inappropriée.

I.2.1. Définition

La prescription potentiellement inappropriée (PPI) réfère à une prescription sous-optimale de médicaments chez le sujet âgé et comprend trois aspects : la sur-prescription (« *overprescribing* »), la sous-prescription (« *underprescribing* ») et la prescription inadaptée ou mésusage (« *misprescribing* ») [61].

I.2.1.1. La sur-prescription

La sur-prescription correspond à la prescription de médicaments sans indication clinique et/ou à la prescription de médicaments plus qu'indiqués. Par exemple, les benzodiazépines n'ont pas d'indication dans le traitement de la dépression chez les personnes âgées et les duplications de médicaments de la même classe thérapeutique ne sont pas indiquées en raison de l'absence de bénéfices supplémentaires prouvés avec au contraire une potentialisation du risque d'effets indésirables (par exemple, duplication d'AINS).

I.2.1.2. La sous-prescription

La sous-prescription réfère à l'omission de prescrire un médicament cliniquement indiqué à visée curative ou préventive en l'absence de contre-indications et hors contexte de fin de vie. Il peut s'agir de l'absence de prescription d'anticoagulants oraux en prévention du risque thromboembolique chez les sujets atteints de fibrillation atriale ou l'omission de prescrire un antidépresseur chez les sujets âgés présentant une dépression majeure.

I.2.1.3. Le mésusage

Le mésusage fait référence à la prescription de médicaments potentiellement inappropriés (MPI), c'est à dire des médicaments pour lesquels les risques dépassent les bénéfices attendus alors que des alternatives thérapeutiques plus sûres existent pour la même indication. Un médicament peut être considéré comme inapproprié en raison du choix de la molécule, de la dose et/ou de la durée, de la présence d'interactions médicamenteuses ou en présence d'une pathologie. Ainsi, les MPI incluent : 1) l'utilisation de médicaments avec une balance/bénéfice risque défavorable et/ou une efficacité discutable ; 2) l'utilisation de médicaments avec une dose et/ou une durée inadaptée où le plus souvent il s'agit de l'utilisation d'une dose excessive et/ou d'un allongement de la durée de traitement et 3) la prescription de médicaments augmentant le risque d'interactions médicamenteuses potentiellement sévères chez le sujet âgé (« *drug-drug interactions* ») ou pouvant exacerber une condition clinique préexistante (« *drug-disease interactions* »). A titre d'exemple, les médicaments avec des propriétés anticholinergiques figurent parmi les principaux MPI à éviter chez la personne âgée ; les benzodiazépines sont des médicaments pour lesquels les doses et/ou les durées de prescription sont le plus souvent non respectées ; les médicaments du système rénine angiotensine aldostérone sont impliqués dans plusieurs interactions majorant le risque d'hyperkaliémie et les psychotropes sont particulièrement à éviter chez les sujets présentant des troubles neurocognitifs majeurs [62-64].

Il est important de souligner que ces médicaments dits « potentiellement inappropriés », peuvent être appropriés dans un contexte clinique particulier et qu'ainsi le

recours à ces médicaments n'est pas une contre-indication absolue (hors situations de contre-indications documentées et explicitées dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) des médicaments).

Dans la suite de ce mémoire de thèse, les termes « prescription(s) potentiellement inappropriée(s) (PPI) » référeront à la sur-prescription, la sous-prescription et le mésusage. Le terme « médicaments potentiellement inappropriés (MPI) » désignera les médicaments classés dans la catégorie mésusage.

I.2.2. Critères explicites, implicites et mixtes

Pour améliorer le bon usage des médicaments, défini « *comme l'utilisation du bon médicament, à la bonne dose, pendant la durée nécessaire, pour un patient donné qui le tolère correctement* » [65], il est nécessaire que les pratiques de prescription s'appuient et soient conformes aux lignes directrices de bonne pratique clinique. Seulement, comme les recommandations se basent le plus souvent sur des données probantes (« *Evidence-base medicine* ») issues en autres d'essais cliniques et que les personnes âgées de la même manière que les sujets multimorbides sont sous-représentées voir exclues de ces essais, il n'existe pas de données probantes au sein de cette population ; ce qui rend difficile la prescription de médicaments chez les personnes âgées et représente une barrière pour une prescription appropriée [66].

Ainsi, des critères ont été développés selon différentes approches pour évaluer la qualité des prescriptions et guider les professionnels de santé dans la détection de la PPI. Ces critères peuvent être catégorisés en explicites, implicites ou mixtes.

I.2.2.1. Critères explicites

I.2.2.1.1. Définition

Les critères explicites sont le plus souvent développés à partir de revues de la littérature, d'opinions d'experts ou de méthodes de consensus. Ces critères se présentent le plus souvent sous forme de listes de médicaments à éviter et/ou à utiliser avec précaution de façon générale chez le sujet âgé ou à éviter en présence de certaines conditions cliniques en raison de leur implication dans la survenue d'effets indésirables ; ces critères englobent donc généralement la sur-prescription et le mésusage. Ces critères peuvent aussi inclure des listes de médicaments fréquemment omis et cliniquement bénéfiques chez la personne âgée, ce qui correspond à la sous-prescription.

Les critères explicites présentent le principal avantage de ne nécessiter peu ou pas de jugement clinique pour leur application. Ils s'appliquent donc de manière standardisée pour tous les individus, d'où leur facilité d'emploi tant en pratique clinique qu'en recherche.

Ces critères peuvent en effet être utilisés pour réaliser des études populationnelles sur les PPI à partir de grandes bases de données médico-administratives à faibles coûts. Par leur caractère standardisé, ils présentent généralement une bonne reproductibilité. Cependant, en ne se focalisant que sur des listes de médicaments, ces critères ne prennent pas en compte les conditions cliniques, les facteurs de risque et les préférences du patient, éléments essentiels à prendre en compte pour optimiser les prescriptions. Ainsi, certains médicaments cités comme potentiellement inappropriés, peuvent être au contraire appropriés dans certaines situations, conférant aux critères explicites une faible spécificité. Ces critères constituent donc des aides pour évaluer la qualité des prescriptions mais ne remplacent pas le jugement clinique. Enfin, l'inclusion d'un médicament dans une liste peut être controversé en raison de données probantes insuffisantes, même si cette inclusion dérive d'un consensus et ces critères nécessitent des mises à jour régulières pour assurer leur validité au regard des nouvelles données scientifiques publiées [61, 67-69].

I.2.2.1.2. Exemples

Depuis les années 90, de nombreux critères explicites ont été développés et/ou adaptés dans de nombreux pays. Une revue systématique de la littérature (2018), a recensé environ 36 critères explicites, et pour la majorité d'entre eux, la technique utilisée pour valider ces critères était la méthode Delphi et la population visée concernait préférentiellement les personnes âgées de 65 ans et plus, dans la population générale [63].

Les premiers critères explicites ont été développés par Beers en 1991 aux États-Unis et ciblaient les personnes âgées en institution. Une première mise à jour de ces critères a été effectuée en 1997 et a permis de généraliser l'application des critères à la population générale âgée de 65 ans et plus. Depuis, différentes versions des critères de Beers se sont succédées (1997, 2003, 2012, 2015 et 2019). Suivant l'initiative instaurée par Beers, de nombreux pays ont développé des critères adaptés à leur pratique clinique, notamment en Europe (France en 2007, Irlande en 2008 et 2012, Norvège en 2009, Allemagne, Suède, Italie et Croatie en 2010), au Canada (1997 et 2004), en Asie (Thaïlande en 2008, Taïwan en 2012, Corée en 2010 et Japon en 2008) ainsi qu'en Australie (2012) [63].

Le contenu et la structure des critères varient selon les pays. Beers a introduit notamment la notion de médicaments à éviter de façon générale ou à utiliser avec précaution chez les personnes âgées ; les médicaments à éviter dans certaines conditions cliniques ; les médicaments à ajuster (dose) ou à éviter selon la fonction rénale et les interactions médicamenteuses à éviter en raison de leur dangerosité. Pour l'ensemble de ces critères sont fournis le rationnel (pour quelles raisons ce médicament est à éviter), les recommandations cliniques associées, le niveau de preuve et la force de la recommandation. Par la suite, des auteurs ont introduit de nouveaux concepts tout en

incluant pour la majorité les différents aspects de la PPI présents dans les critères de Beers. Ainsi, les critères explicites français issus de la liste Laroche (2007) proposent pour la première fois des alternatives thérapeutiques ; les critères irlandais STOPP (*Screening Tool of Older People's Prescriptions*) et START (*Screening Tool to Alert to Right Treatment*) (version de 2012) incluent les omissions de médicaments, sont organisés selon les grands systèmes physiologiques et sont destinés à être utilisés à l'échelle européenne (consensus issu de 13 pays d'Europe) ; la liste américaine *Assessing Care Of Vulnerable Elders* (ACOVE) (version de 2007), la liste australienne *Prescribing Indicators in Elderly Australians* (PIEA) (versions de 2008 et 2012) et la liste allemande PRISCUS (version de 2008) incluent une surveillance clinique et biologique dans leurs recommandations [37, 70].

À l'image des critères STOPP/START, d'autres critères européens ont été développés : la liste *European Union (EU)(7)-PIM* qui est issue d'un consensus de 7 pays européens en 2015 et inclut des alternatives thérapeutiques à la différence des critères irlandais ; les critères *Ghent Older People's Prescription community Pharmacy Screening* (GheOP³S) en 2015 destinés aux pharmaciens dans leur pratique en ambulatoire et les critères *EURO-Fit fOR The Aged* (EURO-FORTA) en 2018 qui ont été développés à partir d'un consensus de 12 pays européens et propose une classification différente des prescriptions inappropriées (système ABCD), en restreignant toutefois leurs critères aux médicaments à éviter et/ou à initier dans le cadre de traitements conduits sur le long terme [37, 71].

Bien que les critères explicites soient les plus développés et les plus utilisés pour identifier la PPI, leur impact clinique semble limité aussi bien dans les études observationnelles qu'interventionnelles (essais cliniques randomisés) [37, 72]. Seuls quelques critères (Beers et STOPP/START) ont montré un nombre plus important d'associations entre leur application en routine et une réduction de la survenue d'évènements indésirables (hospitalisations, mortalité, chutes, etc.) [37]. Au contraire, l'impact clinique des critères implicites sur les évènements de santé semble plus élevé [37].

I.2.2.2. Critères implicites

I.2.2.2.1. Définition

Les critères implicites, à la différence des critères explicites, se basent sur un jugement clinique pour évaluer la qualité des prescriptions. Ils prennent ainsi en compte les conditions cliniques des sujets et leurs préférences en plus des médicaments prescrits ; il s'agit alors d'une approche potentiellement plus sensible pour évaluer le caractère approprié d'une prescription car cette approche est individualisée, c'est à dire, centrée sur le patient. Les critères implicites se présentent le plus souvent sous la forme de questions et/ou d'items avec ou non un système de score, ou bien des algorithmes ; chaque médicament est

analysé individuellement au regard des différents critères. Mais l'approche implicite présente des inconvénients. L'application de ces critères en pratique clinique nécessite du temps de la part des professionnels de santé (jusqu'à 10 minutes pour chaque médicament) ; ce qui en fait principalement un outil de recherche. De plus, l'évaluation des prescriptions à l'aide de ces critères dépend généralement des connaissances et de l'expérience de l'utilisateur d'où la présence d'une possible faible reproductibilité inter-individuelle [61, 67-69].

I.2.2.2.2. Exemples

Plusieurs critères implicites sont retrouvés dans la littérature ; une revue de la littérature de 2013 fait état d'au moins 8 critères implicites publiés [68].

Le *Medication Appropriateness Index* (MAI) publié en 1992, est l'un des critères implicites les plus utilisés et comprend 10 éléments qui permettent d'évaluer la pertinence de chaque prescription médicamenteuse : l'indication, l'efficacité thérapeutique, le dosage, la durée, les interactions médicamenteuses, les interactions médicaments-maladies (« *drug-disease interactions* »), les duplications, le coût, le caractère pratique du médicament et des directives pour un traitement adéquat. Bien que le MAI soit basé sur des critères implicites, des définitions opérationnelles et des instructions explicites standardisent le processus de révision des prescriptions. Un score est attribué à chacune des questions selon une échelle de Likert à 3 points (1, utilisation appropriée ; 2, utilisation potentiellement appropriée, 3) utilisation inappropriée), permettant d'obtenir un score global renseignant sur le caractère approprié ou non des prescriptions. Le MAI présente également une bonne reproductibilité (inter- et intra-individuelle) et une bonne validité. De plus, il semble également à la fois détecter de manière significative un nombre plus élevé de PPI que les critères explicites tels que STOPP et Beers [73, 74], et être associé plus fréquemment à une réduction des événements indésirables [41, 72]. Son seul défaut principal est de ne pas évaluer la sous-prescription [67].

Par la suite, d'autres critères implicites ont été développés comme par exemple l'outil *Assessment Of Underutilization of medication* (AOU), développé en 1992, qui inclut la notion d'omission et d'allergie, ainsi que l'outil *Specific, Measurable, Acceptable, Realistic and Time-framed* (SMART) en 2010 abordant la notion d'observance et de qualité de vie, et pouvant être à la fois utilisé pour réduire la polymédication et les PPI [61, 75].

I.2.2.3. Critères mixtes

I.2.2.3.1. Définition

Quelques critères mixtes combinant les critères explicites et implicites ont été développés afin de tenir compte des avantages et de combler les lacunes respectives des deux approches pour améliorer la détection des PPI.

Comme discuté précédemment, bien que très utilisés, les critères explicites ne se focalisent que sur des listes de médicaments à éviter et/ou à initier sans tenir compte de la complexité entourant la prescription d'un médicament, à savoir le contexte clinique et ainsi leur application peut donner des résultats biaisés et également aboutir à un faible impact clinique. Cependant, ils sont utiles car ils peuvent servir de support pour aider les professionnels de santé à cibler les principales PPI et donc favoriser un gain de temps lors de la revue de l'ordonnance à la différence des critères implicites. Le manque de support d'aide à la décision, de connaissances et de compétences a en effet été rapporté par les cliniciens comme une des barrières pour réduire efficacement la prescription inappropriée [76]. Ainsi, en combinant les deux approches, les critères implicites peuvent servir de guide pour aborder les éléments essentiels à prendre en compte lors de la revue d'une ordonnance, tout en étant centré sur le patient et les critères explicites peuvent servir de support aux cliniciens, en plus du jugement clinique, pour les aider à cibler les principales PPI à éviter [68]. La combinaison de critères implicites et explicites a montré des résultats positifs en termes d'amélioration de la qualité des prescriptions dans des essais cliniques [72]. Enfin, l'intérêt de combiner ces deux approches fait partie des 10 recommandations internationales du groupe *Reducing Inappropriate Medication use & Polypharmacy* (IGRIMUP) [75].

1.2.2.3.2. Exemples

Moins d'une vingtaine de critères mixtes sont recensés dans la littérature [37, 68, 69]. Par exemple, l'outil *Algorithm of medication review in frail older people*, développé par Poudel *et al.* (2015), présente un algorithme comprenant différentes étapes à suivre pour évaluer la qualité des prescriptions (critères implicites) et à certaines étapes, des critères explicites y sont associés (listes de médicaments à éviter, alternatives thérapeutiques et recommandations pour l'arrêt des médicaments). Une équipe néerlandaise en 2017 a développé l'outil *Systematic Tool to Reduce Inappropriate Prescribing* (STRIP), qui est basé sur les critères explicites STOPP/START et présente 5 étapes (critères implicites) à suivre pour réduire la PPI ; cet outil est disponible sous forme d'application web afin de faciliter son utilisation en pratique clinique et par la suite favoriser son intégration dans les systèmes informatiques, dans le cadre d'un projet Européen OPERAM pour *OPTimizing thERapy to prevent Avoidable hospital admissions in the Multimorbid elderly*, visant à prévenir les admissions à l'hôpital chez les sujets âgés multimorbides [76].

Quelques autres outils mixtes ont été développés dans le but de réduire la polymédication chez les personnes âgées et donc présentent aussi une utilité pour diminuer les PPI : l'algorithme *Geriatric medication algorithm* en 1994 et les outils *Prescribing*

Optimisation Method (POM) et *Assess, Review, Minimize, Optimize, Reassess (ARMOR)* développés en 2009 [68].

I.2.3. Revue de la littérature sur les prescriptions potentiellement inappropriées

A l'aide des différents critères présentés précédemment, de nombreuses études internationales ont quantifié les PPI chez la population âgée, le plus souvent à l'aide des critères explicites.

I.2.3.1. Prévalence et incidence des prescriptions potentiellement inappropriées

I.2.3.1.1. Prévalence

La prévalence des PPI, c'est à dire la présence d'au moins une PPI au cours d'une période donnée, diffère selon les critères utilisés et les lieux d'étude (hôpital, institution, population générale).

Dans la population générale, la prévalence des PPI variait de 11,5 % à 62,5 % selon une revue systématique de la littérature de 2011 incluant 19 études [77]. Une seconde revue de la littérature publiée en 2015 et incluant 52 études conduites en Europe, a estimé une prévalence globale des PPI à 22,6 % [78]. En institution, la prévalence globale des PPI est plus élevée et a été estimée à 43,2 % parmi 48 études [79]. Quant aux personnes âgées hospitalisées, la prévalence des PPI était de 51,3 % pour les critères STOPP, 30,4 % pour les critères de Beers et 59,4 % en utilisant les critères START au sein de six pays européens [80].

Parallèlement aux études de prévalence, des études de tendance longitudinales et/ou transversales répétées ont été réalisées afin d'évaluer l'évolution des PPI au cours du temps, au niveau populationnel. Ces études rapportent des résultats hétérogènes et contradictoires, avec soit une augmentation, soit une diminution de la prévalence des PPI au cours du temps ; ces résultats sont d'autant plus hétérogènes que les critères utilisés pour évaluer les tendances sont différents en fonction des pays. Par exemple, la prévalence des PPI a augmenté de 39,7 % à 45,6 % en Irlande après un suivi de 5 ans (2010-2015) [81]. Au contraire, une diminution de la prévalence des PPI a été observée dans l'Est de la France (1995-2004 : 33,5 %-19,3 %), aux États-Unis (2011-2015 : 35,5 %-32,5 %), au Canada (2011-2016 : 50,2 %-47,2 %), en Allemagne (2010-2016 : 26,4 %-23,1 %) et en Suède (2011-2013 : 10,6 %-7,4 %) (17) [82-85]. Quant au Royaume-Uni, la prévalence des PPI était relativement stable et variait de 38,7 % en 2003-2004 à 38,4 % en 2011-2012 [86].

Dans la littérature, quelques études ont aussi évalué les PPI chroniques afin de mieux caractériser la fréquence des PPI sur le long terme chez la population générale âgée.

En effet, les études précédentes ne renseignent que sur des PPI pouvant être ponctuelles au cours du temps et n'apportent pas de données sur leur possible chronicité. Au Canada, la prévalence chronique des PPI a diminué de 33,9 % (2011) à 31,1 % (2016) ; en Allemagne et au Royaume-Uni, celle-ci était respectivement de 13 % en 2014 et 17,4 % en 2011-2012 [17, 86, 87]. Cependant, bien que ces études permettent d'estimer les PPI chroniques, elles présentent certaines limites inhérentes à leur méthodologie, qui pourraient surestimer la chronicité des PPI. En effet, les définitions utilisées pour définir un utilisateur chronique ne prennent pas en compte les interruptions de traitement. Le plus souvent, les utilisateurs chroniques sont définis comme ceux ayant eu au moins un nombre donné de réclamations pour des PPI et/ou un nombre défini de jours couverts par des PPI au cours d'une année donnée. Ces études ne renseignent donc pas de manière précise sur le caractère chronique des PPI, lesquelles pourraient être des PPI continues, c'est à dire des prescriptions pour lesquelles il n'y a pas d'interruptions de traitement au cours du temps. L'évaluation du caractère continu des PPI pourrait être une donnée utile pour mieux appréhender les interventions à mettre en place pour limiter les PPI, et ainsi diminuer l'impact de leurs potentielles conséquences.

I.2.3.1.2. Incidence

Contrairement à la prévalence, seules quelques études se sont intéressées à l'incidence des PPI, c'est à dire à la quantification des nouveaux utilisateurs, au niveau populationnel. L'incidence des PPI a été estimée à environ 5,8 % chez 1 360 251 sujets âgés aux États-Unis en 2011 en utilisant des critères américains autres que Beers [88]. Des proportions plus élevées ont été rapportées dans d'autres pays. En Finlande, 37,5 % des personnes âgées de 65 ans et plus (n= 28 497), ont initié au moins une PPI selon des critères Finlandais au cours d'une période de suivi de 12 ans (2002-2013) [89] et en Allemagne, avec la liste PRISCUS, la proportion de nouveaux utilisateurs était de 11,7 % en 2011 parmi environ 4,5 millions d'individus âgés de 65 ans et plus [90].

I.2.3.2. Conséquences des prescriptions potentiellement inappropriées

La fréquence élevée des PPI au sein de la population âgée est problématique puisqu'elle induit des conséquences tant cliniques qu'économiques.

D'un point de vue clinique, les PPI sont associées à une augmentation du risque d'évènements indésirables incluant des chutes et des fractures, une morbidité, une mortalité et une augmentation du recours aux soins (consultations, urgences et hospitalisations) [63, 77, 91, 92]. A cela s'ajoute, une diminution de la qualité de vie et un déclin fonctionnel pouvant avoir un retentissement important sur les activités de la vie quotidienne et un risque augmenté de développer un état fragile [37, 93, 94]. La plupart de ces études ont étudié

l'impact clinique global des PPI au sein de la population âgée. Seulement quelques études se sont intéressées à déterminer quelles PPI spécifiques étaient plus à même d'être associées à des événements indésirables [48, 95, 96]. A titre d'exemple, les benzodiazépines et les AINS étaient plus impliqués dans la survenue d'admissions aux urgences par rapport à d'autres PPI dans une étude néerlandaise cas-témoin nichée dans une cohorte [97] et les médicaments anticholinergiques étaient parmi les PPI les plus associées à un risque augmenté de fragilité en France à partir des données de l'Assurance Maladie française [48].

D'un point de vue économique, tous ces événements indésirables génèrent des coûts élevés pour les systèmes de santé, et pour la société de façon générale. Les coûts directs des PPI représentaient jusqu'à 9 % du coût total des médicaments en 2007 chez les personnes âgées de 70 ans et plus, en Irlande (n= 338 801), soit environ 45 millions d'euros [98]. A ces coûts directs s'ajoutent des coûts indirects encore plus conséquents, du fait des événements indésirables associés aux PPI et le recours augmenté aux soins de santé. Dans une étude canadienne incluant 2 millions de personnes âgées de la province d'Ontario, les PPI représentaient 38,8 % du coût total des dépenses de santé dans les 90 jours suivant l'initiation d'une PPI (soit 1,2 milliards de dollars canadiens) [99].

1.2.3.3. État des lieux en France et au Québec

En France, les données populationnelles les plus récentes publiées sur les PPI datent de 2008 où plus de la moitié des personnes âgées de 75 ans et plus (53,6 %), était exposée à au moins une PPI selon les critères explicites de Laroche [49]. D'autres études ont été réalisées mais se restreignent à des régions spécifiques [100-102], à l'inclusion d'individus plus jeunes et/ou l'inclusion d'un nombre limité d'individus impactant alors la généralisation des résultats [48, 103]. Parmi ces études, la prévalence des PPI a été estimée à 32,6 % en 2012 chez les personnes âgées de 75 ans et plus, assurées au régime général de l'Assurance Maladie de la région Nord-Pas-de-Calais ; 46,7 % chez les personnes âgées de 65 ans et plus, en 2012 selon les données de l'Enquête sur la santé et la protection sociale et 23 % chez des personnes âgées de 58 à 72 ans dans la cohorte GAZEL en 2014.

Au Québec, la prévalence des PPI a été estimée à 56,2 % en 2016, selon les critères de Beers 2015. Cette prévalence était plus élevée que la moyenne canadienne sur la même période (49,4 %) [17]. Ces données sont issues d'un rapport du *Canadian Institute for Health Information* (CIHI) où la méthodologie utilisée ne fournit pas de données précises sur la prévalence des PPI spécifiques et ne renseignent pas sur les facteurs de risque d'être exposé à au moins une PPI ; ces deux données apparaissent essentielles pour mettre en

place des interventions efficaces pour réduire et prévenir l'utilisation inappropriée de médicaments au Québec.

Que ce soit en France ou au Québec, aucune donnée n'est disponible sur l'incidence des PPI dans la population générale âgée alors que les sujets incidents constituent une population toute particulière à cibler pour prévenir une prévalence des PPI qui pourrait être élevée et perdurer sur le long terme.

De même, aucune donnée n'a été publiée sur l'impact clinique et économique des PPI au niveau populationnel en France et au Québec. Quelques études en France se sont intéressées aux associations entre PPI et chutes, fragilité ou bien la mortalité [48, 104, 105]. Trois études en France ont estimé les coûts directs associés aux PPI chez des patients hospitalisés ou bien institutionnalisés [106-108]. Dans les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD), les PPI représentaient en moyenne 21 % du coût total des médicaments prescrits [108] ; un pourcentage comparable a été retrouvé pour les patients hospitalisés (19,7 %) [107]. Au Canada, selon des extrapolations, il a été estimé que les coûts totaux directs et indirects attribués aux PPI s'élevaient respectivement à 419 millions et 1,4 milliards de dollars canadiens, en 2013 [109]. Seulement, dans cette étude, la province de Québec n'était pas incluse alors que des coûts substantiels pourraient être mis en évidence étant donné que la population québécoise semble plus âgée, plus multimorbide et plus polymédicamentée que la moyenne canadienne.

En résumé, cette brève revue de la littérature montre que les PPI sont fréquentes parmi la population âgée malgré la mise à disposition de critères explicites et implicites. Afin d'impacter davantage cet usage inapproprié et ses conséquences, le processus de déprescription constitue une autre alternative pour optimiser les prescriptions médicamenteuses. La polymédication étant un facteur de risque d'exposition aux PPI, une réduction du nombre de médicaments pourrait donc indirectement diminuer les PPI.

I.3. La déprescription

I.3.1. Généralités

La déprescription est définie comme le processus d'arrêt (ou de réduction de dose) d'un médicament inapproprié, supervisé par un professionnel de santé dans le but de gérer la polymédication et d'améliorer les résultats de santé [110].

La déprescription et ses potentiels bénéfiques suscitent de plus en plus d'intérêts ; de nombreuses études ont été publiées sur ce sujet. Des essais cliniques randomisés ont montré que la déprescription était efficace pour réduire à fois le nombre de médicaments et les PPI [111]. La déprescription présente aussi des bénéfices en termes de réduction des

effets indésirables. Une étude néo-zélandaise a montré que la déprescription de médicaments sédatifs et anticholinergiques diminuait de manière significative le risque de chutes et de fragilité chez des sujets institutionnalisés [112]. Les autres potentiels bénéfiques de la déprescription sont une diminution des coûts financiers, une amélioration de la qualité de vie et une meilleure adhésion aux traitements [110]. En plus de cette apparente efficacité, la déprescription semble sécuritaire avec une diminution de la mortalité et ne contribue pas à une augmentation du recours aux soins (admissions aux urgences et/ou hospitalisations) [113, 114]. Il est donc possible de réduire le nombre de médicaments sans compromettre la santé des personnes âgées. A titre d'exemple, une revue systématique récente de la littérature (2020) a montré que la déprescription de médicaments antihypertenseurs chez les personnes âgées était faisable, avec une faible proportion de sujets nécessitant la réintroduction du traitement après arrêt et qu'il existait peu de preuve évidente que cette déprescription engendre des événements de santé défavorables (augmentation de la pression artérielle et du risque d'évènements cardiovasculaires) [115].

Cependant, même si la déprescription semble faisable et efficace sans risques majeurs, il est nécessaire d'être vigilant et de prendre des précautions lors de l'arrêt et/ou de la réduction de dose d'un médicament. Premièrement, toutes les situations ne se prêtent pas à la déprescription, il est nécessaire de bien identifier les médicaments à déprescrire. Il ne s'agit pas nécessairement que des médicaments sans indication, dupliqués ou potentiellement inappropriés listés dans les critères explicites, car comme évoqué précédemment, ces médicaments sont « potentiellement » inappropriés, ils peuvent ainsi être appropriés dans certaines situations en fonction du contexte clinique du patient. Ainsi, les médicaments à déprescrire peuvent aussi comprendre les médicaments qui ont une indication connue mais pour lesquels le bénéfice est minimal ou absent au regard de l'espérance de vie par exemple (statines, médicaments contre l'ostéoporose tels que les biphosphonates, *etc.*). Les objectifs de soins pouvant changer au cours du temps, au même titre que les bénéfices et risques des médicaments, la déprescription peut être envisagée pour des médicaments qui ne sont plus en ligne avec les priorités et préférences du patient [116]. Secondairement, la déprescription d'un médicament n'est pas totalement sans risques si elle est effectuée de manière non optimale et peut inclure des symptômes de sevrage suite à l'arrêt, un effet rebond, l'apparition de nouveaux symptômes ou bien la réapparition des symptômes de la maladie traitée à l'origine avec un risque d'exacerbation [117]. Ces effets peuvent être minimisés par la mise en place d'un plan d'arrêt avec une réduction progressive des doses et d'un suivi adéquat [117].

En effet, la déprescription est un ensemble d'étapes tout comme la prescription ; il s'agit d'un processus organisé où il faut repérer les situations qui se prêtent à la

déprescription et entreprendre ce processus de manière sécuritaire. Les différentes étapes peuvent comprendre : 1) une revue exhaustive des médicaments ; 2) une identification des médicaments inappropriés ; 3) déterminer si ces médicaments peuvent être arrêtés et prioriser les arrêts ; 4) planifier l'arrêt des médicaments et 5) effectuer une surveillance avec révision de la procédure [118]. Un élément clé de ce processus est que la décision d'arrêter ou non un médicament, doit résulter d'une décision partagée entre le médecin et le patient ; le processus de déprescription doit être ainsi centré sur le patient pour que celui-ci soit efficace [118]. Impliquer le patient dans sa prise en charge, prendre en compte ses préférences et ses besoins ont été rapportés comme des approches efficaces pour arrêter des médicaments [110].

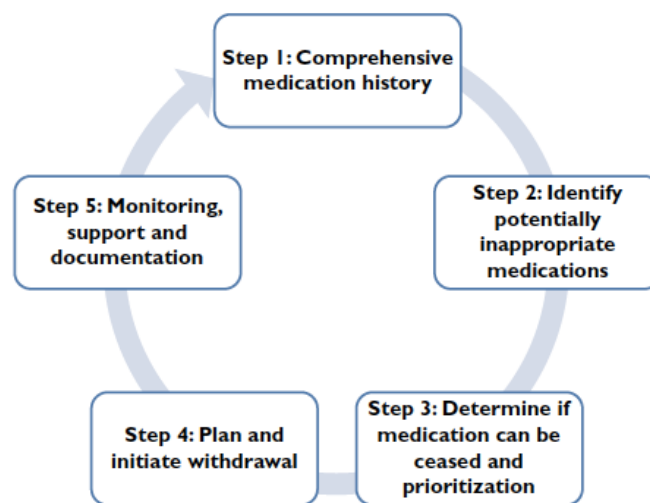


Figure 6. Processus de déprescription centré sur le patient en 5 étapes

Source : Reeve *et al.* 2014 (118).

I.3.2. Barrières et leviers de la déprescription

Cependant, bien qu'une majorité des patients soient enclins à vouloir être impliqués dans leur prise en charge, des barrières tant du côté des patients que des médecins existent envers la déprescription, expliquant pourquoi en pratique courante, il peut être difficile de mettre en place le processus de déprescription. Les principales barrières rapportées par les patients sont des craintes concernant la survenue d'effets indésirables à l'arrêt du traitement et le retour à la condition initiale. Aussi, la perception que les médicaments soient appropriés, l'espoir d'un futur bénéfice suite au traitement et les influences de l'entourage (famille, médecins, média) sont d'autres facteurs pouvant expliquer les réticences des patients vis-à-vis de la déprescription. Heureusement, des leviers existent (inconvénients liés à la prise du traitement, absence d'efficacité du traitement, peur des effets indésirables des

médicaments, possibilités de pouvoir reprendre le traitement si besoin, *etc.*) et pourront servir d'opportunités pour faciliter l'acceptabilité et la mise en œuvre de la déprescription [119-121].

Du côté des médecins, des obstacles professionnels inhérents à leurs lieux de travail et le manque de coopération entre médecins généralistes et spécialistes, la limite en terme de temps, le manque de support et d'aide à la déprescription, la peur d'affecter la relation de confiance avec le patient et la pression de devoir prescrire sont des barrières à prendre en compte lors du processus [119, 120]. L'aide d'un pharmacien pour la revue des prescriptions fait partie d'un des leviers pouvant aider les cliniciens dans le processus de déprescription [121].

I.3.3. Outils d'aide à la déprescription

Ainsi, pour surmonter ces barrières et faciliter la déprescription, de nombreux outils ont été développés destinés à la fois aux cliniciens et aux patients afin de les impliquer dans le processus. Ces outils peuvent soit apporter une aide générale au processus de déprescription, soit guider les utilisateurs à des étapes spécifiques du processus [122]. Les outils apportant une aide générale et destinés le plus souvent aux professionnels de santé peuvent se présenter sous forme d'algorithme ou de lignes directrices à suivre pour identifier toutes les étapes clés du processus ; de guides pour déprescrire certains médicaments couramment ciblés par la déprescription chez les personnes âgées (les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et les antipsychotiques) et d'outils électroniques intégrés ou non dans des systèmes d'information (MedStopper®, MedSafer®).

Quant aux outils destinés à cibler certaines étapes du processus, il peut s'agir d'outils pour à la fois identifier les PPI et diminuer la polymédication (critères explicites et implicites présentés précédemment) ou d'outils destinés à impliquer le patient dans les décisions qui sont prises concernant ses médicaments (brochures éducatives informant des risques et bénéfices des médicaments et/ou questionnaires pour explorer le ressenti des patients et/ou de l'entourage par rapport à la déprescription). Sur ce dernier point, l'exploration des attitudes et des croyances des personnes âgées et/ou de leur entourage vis-à-vis de la déprescription a fait l'objet de beaucoup de recherche, étant donné que la réticence des patients et/ou de leur entourage a été rapportée par les médecins comme l'une des principales barrières pour mettre en œuvre la déprescription et que les patients doivent être acteur de ce processus en collaboration avec les médecins, pour garantir le succès des interventions de déprescription [123].

I.3.4. Revue de la littérature sur les attitudes des personnes âgées et des aidants vis-à-vis de la déprescription

Pour explorer les attitudes et croyances des personnes âgées vis-à-vis de la déprescription, l'auto-questionnaire le plus utilisé est celui développé par Reeve *et al.* en 2013, le *Patients' Attitudes Towards Deprescribing questionnaire* (PATD) [123]. Des études en Australie [124-126], en Italie [127], au Québec [128], au Danemark [129] et en Malaisie [130] ont utilisé ce questionnaire chez des personnes âgées de 65 ans et plus, à la fois en institution, dans la communauté ou à l'hôpital. Ces études ont montré que 78,9 % à 92 % des patients souhaiteraient arrêter un ou plusieurs de leurs médicaments si leur médecin avait donné son accord. Etant donné que l'entourage du patient joue aussi un rôle important dans les prises de décisions concernant la prise en charge médicamenteuse, une révision du questionnaire a été développée en 2016 par Reeve *et al.*, le *revised Patients' Attitudes Towards Deprescribing questionnaire* (rPATD) ; cet auto-questionnaire révisé comprend deux versions : une version destinée aux personnes âgées et une version pour les aidants, c'est à dire l'entourage du patient [131]. En utilisant ce nouvel auto-questionnaire, des études ont révélé que les aidants étaient également ouverts à la déprescription dans de nombreux pays (Australie, Singapour, Malaisie, Royaume-Uni) ; la proportion d'accord variait entre 59 % à 87 % [132-135].

Parmi toutes ces études, aucune n'a été réalisée en France et dans d'autres pays francophones tels que la Belgique et la Suisse. Au Canada, la province de Québec présente une exception ; 50,8 % des aînés québécois étaient d'accord pour arrêter un ou plusieurs médicaments selon une étude publiée en 2016 en utilisant l'ancienne version du questionnaire (PATD) [128]. Mais, aucune donnée n'est disponible sur les attitudes des aidants au Canada. Ces 4 pays francophones étant largement confrontés à la polymédication et aux PPI, explorer leur attitudes vis-à-vis de la déprescription apparaît une étape nécessaire pour la mise en place d'interventions adaptées à grande échelle mais aussi au niveau individuel visant à réduire la polymédication et les PPI dans ces pays [17, 49, 136, 137].

I.4. Objectifs de la thèse

L'optimisation des prescriptions des personnes âgées demeure un enjeu de santé publique constant étant donné que : i) les PPI semblent demeurer trop fréquentes parmi la population âgée à l'échelle internationale et ceci malgré la mise à disposition de critères explicites et/ou implicites pour améliorer le bon usage des médicaments dans cette population; ii) les PPI sont associées à de nombreuses conséquences tant cliniques qu'économiques et iii) elles pourraient être potentiellement chroniques. L'amélioration du bon usage des médicaments dans la population âgée nécessite de sensibiliser et de guider les professionnels de santé à la fois à la détection des PPI et à la gestion de la polymédication en leur proposant des outils adéquats pour y parvenir. Cependant, bien que les PPI semblent fréquentes à l'international, peu d'études récentes sur les PPI et les déterminants associés, et aucune sur les coûts, ont été réalisées au niveau populationnel en France et au Québec ; ces données sont pourtant d'une grande importance pour sensibiliser de manière adéquate les professionnels de santé et les parties prenantes. De plus, certaines études ont fait état d'une possible chronicité des PPI mais ces dernières présentent des limites, pouvant alors fausser les estimations et par la suite impacter la mise en place d'interventions adaptées pour réduire les PPI et leurs potentielles conséquences. Aussi, les critères explicites inclus dans la liste française Laroche pour détecter les PPI sont anciens ; ce qui pourrait compromettre une identification adéquate des PPI en France. Enfin, la gestion de la polymédication, pouvant être responsable tout ou en partie de la fréquence des PPI, l'apport d'un nouvel outil intégrant la notion de déprescription, pourrait être un moyen supplémentaire pour optimiser les prescriptions des personnes âgées.

Ainsi, face à ces constats, l'apport de données actualisées, nouvelles et populationnelles sur les PPI apparaît nécessaire pour la mise en place d'interventions adaptées et ciblées à grande échelle en France et dans la province de Québec, au Canada. Ces données pouvant être aussi utiles au niveau international du fait de leur caractère populationnel. Pour parvenir à quantifier les PPI, la mise à disposition d'un outil mis à jour pour la détection des PPI apparaît également utile en France ainsi que le développement d'un outil complémentaire ciblant la déprescription, pour réduire davantage les PPI dans la population âgée.

L'objectif principal de ce travail était donc l'étude des PPI au niveau populationnel et la mise à disposition d'outils pour améliorer le bon usage des médicaments dans la population âgée.

La première étape, pour répondre à l'objectif principal, était de mettre à jour la liste Laroche (2007) pour détecter les PPI en France, en développant un nouvel outil intégrant de nouveaux concepts (outil combinant à la fois des critères explicites et implicites et prenant en compte les trois domaines pouvant définir la PPI, c'est à dire, la sous-prescription, la sur-prescription et le mésusage). Une enquête pour obtenir un consensus sur les nouveaux critères en utilisant la méthode Delphi a été réalisée en France et a impliqué 15 experts présentant une expertise complémentaire dans l'utilisation des médicaments chez les personnes âgées.

La seconde étape était de quantifier les PPI au niveau populationnel et d'identifier les facteurs associés. Quatre études ont été conduites :

1. Une étude réalisée à partir des données de l'Échantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB) de l'Assurance Maladie en France sur la prévalence et les coûts des PPI au niveau populationnel en utilisant le nouvel outil issu de la mise à jour de la liste Laroche. Cette étude a fait l'objet d'une collaboration avec l'équipe Médicament et Santé des populations (INSERM UMR 1219) de l'Université de Bordeaux ;
2. Trois études réalisées à partir des données du Système Intégré de Surveillance des Maladies Chroniques du Québec (SISMACQ) sur la prévalence, l'incidence et la persistance de l'utilisation des MPI ainsi que les facteurs de risque associés (prévalence et persistance), au niveau populationnel et en utilisant les critères de Beers 2015 adaptés au contexte canadien. Ces études ont fait l'objet d'une collaboration avec l'Université de Laval (Québec) et de l'Institut National de Santé Publique du Québec (INSPQ).

La dernière étape de ce travail, consistait à explorer les attitudes et les perceptions des personnes âgées et des aidants vis-à-vis de la déprescription dans des pays francophones. Deux études ont été conduites en collaboration avec l'Université catholique de Louvain (Belgique), l'Université de Laval (Québec), l'Université du Québec (Rimouski) et l'Université de Lausanne (Suisse) :

1. Une étude intitulée « Attitude des Personnes âgées vis-à-vis de la Déprescription ou APaD », consistant en une adaptation transculturelle en français de l'auto-questionnaire anglophone rPATD et une validation de ses propriétés psychométriques dans quatre pays francophones (Belgique, Canada, France et Suisse) ;

2. Une étude ancillaire à l'étude APaD sur l'évaluation des attitudes et des perceptions des personnes âgées et des aidants vis-à-vis de la déprescription et les facteurs associés parmi les quatre pays francophones cités précédemment.

Ces études ont fait l'objet de trois articles scientifiques acceptés, d'un manuscrit soumis et de deux manuscrits prêts pour soumission dans des revues internationales à comité de lecture. Ce travail a aussi fait l'objet d'une Lettre à l'éditeur publiée dans une revue internationale à comité de lecture en réponse à un commentaire sur une des études publiées. Aussi, une étude a fait l'objet d'une publication dans les bulletins de l'INSPQ. Ces études ont fait l'objet de trois communications orales, une communication affichée commentée et six communications affichées présentées dans des congrès internationaux. Les articles publiés, les manuscrits soumis ou prêts pour soumission sont présentés dans ce mémoire de thèse ; les communications orales et affichées sont listées en **Annexe 1**. D'autres travaux, réalisés en dehors de la thèse et dans lesquels j'ai été invité à collaborer sur le thème de la iatrogénie, du bon usage des médicaments dans la population âgée (en fin de vie, personnes âgées atteintes de diabète) et d'autres populations (femmes enceintes) sont présentés en **Annexe 2**.

Partie II. MISE À JOUR DE LA LISTE FRANÇAISE POUR LA DÉTECTION DES PRESCRIPTIONS POTENTIELLEMENT INAPPROPRIÉES

II.1. Problématique

L'optimisation des prescriptions au sein de la population âgée nécessite la mise à disposition d'outils de détection à jour, qui doivent tenir compte des nouvelles données probantes publiées, des évolutions des pratiques de prescription et de la disponibilité des médicaments sur le marché. La liste française Laroche datant de 2007, une mise à jour est donc nécessaire pour permettre une identification adéquate et juste des PPI en France. De plus, des limites ont été soulevées depuis la diffusion de la liste Laroche ; celle-ci n'incluant que des critères explicites et n'adressant que partiellement tous les aspects de la PPI (exclusion entre autres des omissions de traitement), son application en pratique courante pouvait conduire à une mauvaise estimation de la qualité des prescriptions. En effet, comme souligné précédemment dans l'introduction de ce mémoire de thèse, les critères explicites, bien qu'utiles et faciles d'utilisation *via* leur caractère standardisé, présentent certaines limites (approche non individualisée, impact clinique sur les événements de santé limité). Un intérêt grandissant s'est donc focalisé sur le développement d'outils mixtes, combinant à la fois les critères implicites et explicites, pour profiter des avantages de chacune des deux approches et combler leurs lacunes respectives. Outre cet aspect de contenu, il semblerait que ces outils de détection des PPI soient peu acceptés par les cliniciens [138, 139]. Le caractère pratique des outils a notamment été soulevé comme une barrière à leur utilisation en routine. Ainsi, des propositions d'améliorations des outils ont été proposées par certains auteurs, afin d'obtenir un outil « idéal » qui se veut à la fois plaisant, structuré et facile d'utilisation tout en fournissant des recommandations appuyées sur des données probantes et expliquant bien les raisons qui ont motivé l'inclusion des médicaments dans les critères [139, 140].

Ainsi, dans ce travail, nous avons pris en compte les différentes limites exposées ci-dessus et pris en considération les potentiels axes d'amélioration, afin d'obtenir un outil plus complet pour détecter les PPI en France.

A noter, qu'en 2015, une liste européenne (EU-(7)-PIM list) a été développée par consensus pour identifier les PPI dans 7 pays européens y compris en France, mais son application semble limiter pour détecter les PPI de manière appropriée et distincte dans chacun des pays européens [141] ; soulignant ainsi la nécessité de développer un outil spécifique à la France, correctement adapté aux pratiques de prescriptions françaises.

II.2. Objectifs

Ce travail avait pour objectif de mettre à jour la liste française Laroche (2007) en utilisant la méthode Delphi. Plus précisément, il s'agissait de développer un nouvel outil intégrant de nouveaux concepts : la combinaison de critères implicites et explicites, et les trois catégories de la prescription sous-optimale pouvant définir la PPI, c'est à dire, la sur-prescription, la sous-prescription et le mésusage.

II.3. Considérations méthodologiques

Pour ce travail, des considérations méthodologiques ont dû être prises en compte pour le développement de l'outil en lui-même, du choix de la méthode de consensus et les modalités organisationnelles de ce consensus (choix des experts, *etc.*).

Etant donné la multitude de critères explicites, implicites et mixtes développés depuis l'ère de Beers en 1991 pour détecter les PPI, une revue de la littérature a été effectuée pour identifier les principales PPI recensées dans les critères jusqu'ici publiés (en se basant principalement sur les revues systématiques de la littérature) ainsi que sur les PPI les plus potentiellement impliquées dans la survenue d'évènements indésirables. Ces critères émanant pour la majorité de pays différents, les recommandations européennes et françaises ont aussi été prises en compte afin d'adapter les nouveaux critères aux directives françaises et/ou européennes (si recommandations françaises manquantes ou non mises à jour) et d'ajouter de nouveaux critères propres au contexte français (par exemple, ajout de critères relatifs à l'utilisation de la colchicine suite à des alertes de l'ANSM sur le mésusage de cette molécule) [142].

Aussi, comme explicité dans la problématique, différents points ont été pris en compte pour enrichir le nouvel outil et accroître son utilisation en pratique courante [139, 140]. Nous avons inclus à la fois des critères explicites et implicites ainsi que les omissions de traitement. Nous avons aussi pris en compte le désir d'un outil à la fois rapide et pratique d'utilisation avec : i) le développement d'un algorithme pour faciliter une revue rapide d'une ordonnance (les points clés à aborder) et ii) l'organisation de nos critères selon les grands systèmes physiologiques ou catégories thérapeutiques afin que notre outil puisse également être plus facilement informatisé. Nous avons renseigné les raisons pour lesquelles un médicament était considéré comme inapproprié (le rationnel des critères). De plus, la présence d'alternatives et/ou de recommandations est aussi incluse dans nos critères ; éléments indispensables pour guider les professionnels de santé dans le choix de la molécule appropriée, d'autant plus que l'absence d'alternatives a été rapportée comme une barrière pour une utilisation en pratique des outils [143]. Enfin, la question s'est posée sur la population visée par cet outil ; les personnes âgées constituant une population hétérogène, il

est toujours difficile de statuer sur l'âge auquel peuvent s'appliquer les critères. En accord avec les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) pour définir une personne âgée, nous avons choisi les seuils de 75 ans et plus ou 65 ans et plus avec la présence d'une polyopathie (c'est à dire, des personnes multimorbides) [144].

Pour le choix de la méthode de consensus, nous avons utilisé la méthode Delphi, qui est largement utilisée dans la littérature pour obtenir un consensus sur un domaine spécifique où l'opinion peut diverger en raison de l'absence de données probantes ou la présence de données contradictoires [145]. C'est pourquoi, cette méthode est fréquemment utilisée pour obtenir un consensus sur des critères explicites dans le cadre de la prescription inappropriée (absence de données probantes en raison notamment de l'exclusion des personnes âgées des essais cliniques). Dans notre consensus, nous avons aussi appliqué cette méthode aux critères implicites, où jusqu'à présent à notre connaissance, cette étape était manquante dans le développement d'outils implicites et/ou mixtes. Ce consensus a consisté en deux tours (Octobre-Novembre 2019 et Mai-Juin 2020) avec une rétroaction entre les tours (*feedback*). Il a impliqué 15 experts de profils professionnels différents possédant une expertise complémentaire dans l'usage des médicaments chez la personne âgée et exerçant dans des structures et régions différentes. Pour participer au consensus et donner leur opinion sur les différents critères, les experts devaient répondre à un questionnaire en ligne, réalisé à partir du logiciel Sphinx® ; un exemple de la structure du questionnaire (pour un item) est présenté en **Annexe 3**.

Ce travail a conduit à la rédaction d'un article scientifique soumis dans la revue *European Journal of Clinical Pharmacology*.

II.4. Article

II.4.1. Résumé

Objectif

L'objectif de cette étude était d'établir un consensus sur des critères explicites et implicites pour identifier les prescriptions potentiellement inappropriées (PPI) chez les personnes âgées de 75 ans et plus ou 65 ans et plus et pathologiques en France.

Méthode

Quinze experts français en gériatrie, pharmacologie clinique, pharmacie et médecine générale ont participé à une enquête Delphi à deux tours pour évaluer les critères explicites et implicites préliminaires, sur la base d'une synthèse documentaire approfondie et de données probantes actualisées. Il a été demandé aux experts d'évaluer leur niveau d'accord en utilisant une échelle de réponse de Likert à 5 niveaux pour l'inclusion des critères et aussi

pour le rationnel et les alternatives thérapeutiques. Un consensus était considéré comme atteint si au moins 75 % des experts évaluaient les critères comme "tout à fait d'accord" ou "d'accord".

Résultats

Le nouvel outil comprend un algorithme en sept étapes (critères implicites) englobant les trois principaux domaines qui peuvent définir la PPI (c'est-à-dire, la surprescription, la sous-prescription et le mésusage) et 104 critères explicites. Les critères explicites sont divisés en 6 tableaux relatifs aux duplications inappropriées de médicaments (n= 7 critères) ; les omissions de médicaments et/ou d'associations de médicaments (n= 16) ; les médicaments présentant un rapport bénéfice/risque défavorable et/ou une efficacité discutable (n= 39) ; les médicaments dont la dose (n=4) ou la durée (n=6) est inappropriée ; les médicaments exacerbant certaines pathologies (n=13) et les interactions médicamenteuses (n=19).

Conclusion

L'outil REMEDI[e]S (REvision des prescriptions MEDicamenteuses potentiellement inapproprié[e]s chez les Seniors) est une approche originale, adaptée aux pratiques médicales françaises, pour prévenir la PPI tant au niveau individuel dans la pratique clinique qu'au niveau populationnel dans des études à grande échelle. Par conséquent, son utilisation peut contribuer à une amélioration des pratiques de prescription des professionnels de santé et à une plus grande sécurité des soins chez les personnes âgées.

II.4.2. Article soumis

*Roux B, Berthou-Contreras J, Beuscart JB, Charenton-Blavignac M, Doucet J, Fournier JP, De la Gastine B, Gautier S, Gonthier R, Gras V, Grau M, Noize P, Polard E, Rudelle E, Valnet-Rabier MB, Tannou T, Laroche ML. **REview of potentially inappropriate MEDication pr[e]scribing in Seniors (REMEDI[e]S): French implicit and explicit criteria.** Soumis à *European Journal of Clinical Pharmacology*.*

REview of potentially inappropriate MEDication pr[e]scribing in Seniors (REMEDI[e]S): French implicit and explicit criteria

Running head: Potentially inappropriate prescribing in older adults

Authors: Barbara Roux, PharmD^{a,b} (ORCID: 0000-0002-0303-1246), Julie Berthou-Contreras, PharmD^c, Jean-Baptiste Beuscart, MD, PhD^d (ORCID: 0000-0002-0734-8371), Marion Charenton-Blavignac, MD^e, Jean Doucet, MD, PhD^f, Jean-Pascal Fournier, MD, PhD^g, Blandine de la Gastine, MD^h, Sophie Gautier, PharmD, PhDⁱ, Régis Gonthier, MD, PhD^j, Valérie Gras, PharmD, PhD^k, Muriel Grau, PharmD^a, Pernelle Noize, PharmD, PhD^{l,m} (ORCID: 0000-0001-5617-7954), Elisabeth Polard, PharmDⁿ, Karen Rudelle, MD^o, Marie-Blanche Valnet-Rabier, PharmD, PhD^p, Thomas Tannou, MD^q (ORCID: 0000-0003-3476-9822), Marie-Laure Laroche, MD, PhD^{a,b} (ORCID: 0000-0003-4344-0359)

Affiliations:

- a) Centre of Pharmacovigilance and Pharmacoepidemiology, Department of Pharmacology Toxicology and Centre of Pharmacovigilance, University Hospital of Limoges, Limoges, France
- b) INSERM UMR 1248, Faculty of Medicine, University of Limoges, Limoges, France
- c) Department of Pharmacy, Clinical Pharmacy Unit, University Hospital of Besançon, Besançon, France
- d) Univ. Lille, CHU Lille, ULR 2694 – METRICS : Evaluation des technologies de santé et des pratiques médicales, F-59000 Lille, France
- e) Department of Geriatric Medicine, Hospital Center of La Rochelle-Ré-Aunis, La Rochelle, France
- f) Department of Internal Medicine, Geriatrics and Therapeutics, Saint Julien Hospital, Rouen University Hospital, 76031 Rouen Cedex, France
- g) Department of General Practice, University of Nantes, Faculty of Medicine, Nantes, France
- h) Geriatric Department, Institut du Vieillissement, Hospices Civils de Lyon, Hôpital Pierre Garraud, Lyon, France

- i) Centre of Pharmacovigilance and Pharmacoepidemiology, Department of Medical Pharmacology, University Hospital of Lille, Lille, France
- j) Département de Gériatrie Clinique, CHU de Saint Etienne, Hôpital de la Charité, 44 rue Pointe Cadet, 42000, Saint-Etienne, France.
- k) Centre of Pharmacovigilance, Department of Clinical Pharmacology, University Hospital of Amiens, Amiens, France
- l) Department of Clinical Pharmacology, University Hospital of Bordeaux, Bordeaux, France
- m) Univ. Bordeaux, INSERM, BPH, U1219, F-33000 Bordeaux, France
- n) Centre of Pharmacovigilance and Pharmacoepidemiology, Department of Medical Pharmacology, University Hospital of Rennes, Rennes, France
- o) University Department of General Medicine, Faculty of Medicine, Limoges, France
- p) Centre of Pharmacovigilance and pharmacoepidemiology, Department of Medical Pharmacology, University Hospital of Besançon, Besançon, France
- q) Geriatric Departement, University Hospital of Besançon, France

Correspondence to:

Barbara Roux

Centre of Pharmacovigilance and Pharmacoepidemiology, Department of Pharmacology-Toxicology and Centre of Pharmacovigilance, University Hospital of Limoges

INSERM UMR 1248

Faculty of Medicine, University of Limoges

Limoges, France

Phone: +335 55 05 67 43

Email: barbara.roux@unilim.fr

Word count: 4 306

Number of tables: 4

Number of figures: 1

Number of appendices: 7

Number of references: 62

Acknowledgments: We would like to acknowledge the assistance of Prof Louis Merle, professor emeritus of clinical pharmacology, Faculty of Medicine of Limoges, for his attentive and critical review of the manuscript.

Authors' contributions: BR and MLL conceived and designed the study; BR screened the literature; BR and MLL drafted preliminary criteria; BR conducted the Delphi survey; BR and MLL analyzed the data; JBC, JBB, MCB, JD, JPF, BG, SG, RG, VG, MG, PN, EP, KR, MBVR and TT participated in the Delphi consensus as experts; BR and MLL interpreted the data. All authors revised the manuscript and approved the final version.

Abstract

Purpose: To establish a consensus on both explicit and implicit criteria to identify potentially inappropriate prescribing (PIP) in French older people aged 75 years and over or aged 65 years and over with multimorbidity.

Methods: Fifteen experts in geriatrics, general practice, pharmacy, and clinical pharmacology were involved in a two-round Delphi survey to assess preliminary explicit and implicit criteria based on extensive literature review and up-to-date evidence data. Experts were asked to rate their level of agreement using a 5-level Likert scale for inclusion of criteria and also for rational and therapeutic alternatives. A consensus was considered to be reached if at least 75% of experts rated criteria as “strongly agreed” or “agreed”.

Results: The new tool included a seven-step algorithm (implicit criteria) encompassing the three main domains that may define PIP (i.e. overprescribing, underprescribing and misprescribing) and 104 explicit criteria. Explicit criteria are divided into 6 tables related to inappropriate drug duplications (n=7 criteria); omissions of medications and/or medication associations (n=16); medications with an unfavourable benefit/risk ratio and/or a questionable efficacy (n=39); medications with an inappropriate dose (n=4) or duration (n=6); drug-disease (n=13) and drug-drug interactions (n=19).

Conclusion: The REMEDI[e]S tool (REview of potentially inappropriate MEDication pr[e]scribing in Seniors) is an original approach, adapted to French medical practices, to prevent PIP both at the individual level in clinical practice and at the population level in large-scale studies. Therefore, its use may contribute to an improvement in healthcare professionals’ prescribing practices and safer care in older adults.

Keywords: older adults; inappropriate prescribing; implicit criteria; explicit criteria; Delphi method; France.

Introduction

The older population is more exposed to medications and more vulnerable to adverse drug events than the younger population due to several factors (e.g. multimorbidity and associated polypharmacy, age-related pharmacokinetic and pharmacodynamic changes, frailty) [1-3]. Ten to 30% of hospital admissions may be attributed to adverse drug reactions (ADRs) in older adults and more than half may be preventable [4]. So, optimizing medication use notably by a limitation of inappropriate prescription in the older population has become a public health challenge. Potentially inappropriate prescribing (PIP) is known to be associated with a range of negative health outcomes [1] and encompasses three main domains: underprescribing (failure to prescribe a clinically indicated medication in absence of contraindications); overprescribing (prescribing more medications than clinically indicated and/or without valid indication) and misprescribing (prescribing incorrectly a drug that is needed) [5, 6]. Misprescribing may include: (i) the use of potentially inappropriate medications (PIMs) defined as medications inducing an ADR risk exceeding their clinical benefit, particularly when more effective or safer alternatives are available, (ii) the use of medications with incorrect dose or duration, and (iii) medications that induce drug-disease or drug-drug interactions [6].

Almost 50 tools have been developed to identify PIP and provide suitable recommendations for older adults [5, 7-9]. These tools can be grouped into explicit tools (criterion-based), implicit tools (judgment-based) or mixed tools that combine the two approaches. Explicit criteria rely on evidence-based data generally developed from a literature review, expert opinions or consensus methods and include lists of medications to avoid regardless of the clinical conditions or in specific circumstances and medications to be introduced due to potential clinical benefits. In contrast, implicit criteria are based on clinical judgement and assess appropriateness of prescriptions at the individual level [6]. The structure of implicit criteria may differ; it can be presented as a series of questions with or

without a scoring system, or an algorithm to assess key elements of appropriate prescribing. As for mixed tools, they allow to combine advantages of both implicit and explicit criteria [8]. Only a few mixed tools were developed [5, 10, 11] while previous research highlighted the need to combine the two approaches to successfully minimize harms associated with PIP [12]. Moreover, the combination of both implicit and explicit criteria is part of the 10 recommendations of the International Group for Reducing Inappropriate Medication Use & Polypharmacy [13].

Since each country has different prescribing habits, guidelines, availability of drugs and healthcare systems, there is also a need to develop country-specific criteria for accurate assessment of inappropriate medication use [7]; this can explain the wide range of criteria published in the last decades. In France, a list of PIMs adapted to French practice was developed by consensus in 2007 (Laroche list) [14]. To remain valid, criteria must be regularly updated to consider the best evidence, the marketing or withdrawal of medications [5]. Moreover, clinicians have pointed out the limitations of the French list based only on explicit criteria. Thus, it was necessary to adapt and update the French Laroche list, combining both explicit and implicit approaches, to help clinicians in their clinical practice to identify PIP in older people. In addition, from a public health perspective, revising the Laroche list was a prerequisite for quantifying PIP in France with updated data before implementing targeted-interventions aimed at reducing PIP.

Therefore, this study was conducted to reach a consensus, using the Delphi method, about implicit and explicit criteria for identifying PIP in French older adults aged 75 years and over or aged 65 years and over with multimorbidity.

Methods

Literature review: selection of implicit and explicit criteria

First, a literature review was conducted to identify previously published implicit and explicit criteria. This research was carried out in Medline, Scopus and Cochrane Library databases. Thus, the most common medications reported as potentially inappropriate were mainly identified in prior and recent systematic reviews of explicit criteria [7, 15-18]. This selection concerned PIMs to avoid generally in older adults independently of clinical conditions and PIMs to avoid in specific diseases or clinical conditions most frequently encountered in geriatric medicine. In addition, omissions of certain medications were also identified in previous lists that integrated this aspect of inappropriate prescribing [19-23]. We also selected other PIMs and relevant drug-drug and/or drug-disease interactions more involved in adverse outcomes in the older population [24-31]. Second, for identification of potential new criteria and/or for the updating of existing published criteria of interest, this literature review also included recommendations from the French National Authority for Health (HAS) [32], the French Medicine Agency (ANSM) as well as the updated recommendations of French, European or international societies in geriatric medicine or in specific medical fields. Systematic reviews and meta-analyses of randomised controlled trials or observational studies were also consulted, when necessary, to assess the level of evidence to qualify the inappropriateness of some PIMs. Moreover, therapeutic alternatives and/or recommendations for explicit criteria were also identified from this literature review (mainly from official French and/or European recommendations). Finally, as established in geriatric pharmacotherapy, these explicit criteria candidates address people aged 75 and over or 65 and over with multimorbidity [33].

Development of preliminary implicit and explicit criteria

Based on results of the literature review, a prescribing algorithm based on 7 implicit criteria and preliminary lists of explicit criteria grouped into 6 Tables were developed by a pharmacist and a clinical pharmacologist (BR and MLL).

The prescribing algorithm encompassed 7 implicit criteria or steps that aimed at providing guidance to clinicians for medication review and to identify PIP in older adults. The different steps to be evaluated were: 1) check the presence of a valid indication for medications; 2) identify inappropriate drug duplications; 3) check omissions of drugs and/or drug combinations; 4) identify medications with an unfavourable benefit/risk ratio and/or a questionable efficacy; 5) identify medications with an inappropriate dose or duration; 6) identify medications that may exacerbate some clinical conditions; and 7) ascertain the absence of potentially inappropriate drug-drug interactions. For steps 2 to 7, recommendations referred to one of the 6 explicit criteria tables.

Preliminary explicit criteria included in each corresponding table were as follows: 35 criteria on medications with an unfavourable benefit/risk ratio and/or a questionable efficacy that should be generally avoided in older adults; 8 criteria on inappropriate dose (n=4) and duration (n=4); 16 criteria concerning potentially serious drug-drug interactions; 12 criteria on medications that could worsen chronic clinical conditions; 12 criteria on omissions of medications in specific diseases that needed to be treated/prevented and 3 on omissions of associated medications in prevention of adverse drug events; and in the last table, 7 criteria on inappropriate drug duplications to be avoided due to potential serious harm and without supplementary benefit.

Delphi survey

We conducted a two-round Delphi survey, which is a common method used to gain a consensus opinion among experts where a lack of agreement or knowledge exists on a particular domain [34]. The Delphi method usually consists of two iterative rounds, with feedback to the panel of experts between rounds, until a consensus is reached, and using evidence-based literature as support [35]. This method was widely used for the development of explicit criteria for inappropriate prescribing in older adults [5, 34]. There is no international definition or specific guidance on the number of experts required for a Delphi survey; however, a sample of at least fifteen experts has been suggested as sufficient [36].

A heterogeneous sample should also be recommended in order to minimize bias results [34]. In addition, the median threshold to define consensus was estimated at 75% with range between 50-97% [37].

Selection of experts

The panel of experts consisted of French healthcare professionals, with expertise in the field of drug prescribing in older adults. Fifteen experts including 5 geriatricians, 1 internist, 2 general practitioners, 2 pharmacists and 5 clinical pharmacologists were invited to participate. They were selected in different French geographic areas. To participate in the Delphi survey, no consent form was required and experts responded anonymously.

First Delphi round

The first Delphi round was conducted from October 22 to November 15, 2019 using a web-based survey software (Sphinx®). Each expert received by e-mail all instructions regarding the completion of the web-based survey and the different documents to be evaluated. The first survey round concerned the seven-step prescribing algorithm and the 93 explicit criteria divided into 6 tables. Participants were invited to grade the order of the different steps of the prescribing algorithm, to suggest any modifications and provide any comments. For each explicit criterion, participants indicated their opinion on a 5-point Likert scale from “strongly agree” to “strongly disagree”. They also rated the rational, the therapeutic alternatives or the recommendations using the same grading system. They were prompted to make additional comments or modifications on each criterion and to suggest new criteria and/or additional drug/drug classes within pre-existing criteria. For a given criterion, consensus was achieved if at least 75% of participants rated as “strongly agreed” or “agreed”. Criteria with at least 75% rating of “strongly disagreed” or “disagreed” were excluded. Levels of agreement were categorized in four classes: very high ($\geq 85\%$); high (75-84%); moderate (65-74%) and low ($< 65\%$). After the first round, results were analyzed by BR and MLL. When no consensus was reached, explicit criteria were resubmitted for evaluation in the second round. In

addition, new criteria proposed by the experts were included in case of supporting evidence. To conclude, an overall synthesis including detailed responses and comments of experts has been prepared for the second round.

Second Delphi round

During the second round (May 28 to June 15, 2020), experts were asked again to rate criteria for which a consensus was not previously obtained and to grade criteria that were proposed during the first round. Moreover, experts were invited to rate the rationale and the alternatives or recommendations for which no consensus has been reached in the first round and those of new criteria added for inclusion in the second round. They were also invited to validate the new sequence of the prescribing algorithm steps and to suggest a name for this new French tool. After the second round, criteria with a level of agreement <75% were excluded from the final versions.

Results

Characteristics of experts

All fifteen experts invited agreed to participate and successfully completed the first and second rounds. Median age of participants was 44 years (Interquartile range (IQR): 40-51); 67% were women (**Table 1**). The panel of experts was equally balanced between physicians (n=8) and pharmacists (n=7). A high proportion (80%) worked in a hospital and the median number of working-year experience was 15 (IQR 12-25).

First Delphi round

Concerning implicit criteria, 80% of participants agreed with the order of the steps proposed in the prescribing algorithm for medication review. As an improvement, implicit criteria were grouped within three categories which may characterize PIP: overprescribing, underprescribing and misprescribing. Therefore, the steps order was slightly modified.

Among the 93 explicit criteria proposed, 88 reached consensus for inclusion ($\geq 75\%$ of agreement) (**Figure 1 and Table 2**). Thus, 5 criteria did not reach consensus: anticholinergic drugs such as cholinesterase inhibitors (60%), memantine (60%), nitrofurantoin (73%) and alpha-1 blockers for benign prostatic hyperplasia (73%) among medications with an unfavourable benefit/risk ratio and/or a questionable efficacy, and cholinesterase inhibitors and drugs with bradycardic effects among drug-drug interactions (73%). For the majority of criteria, the rating of rational was “very high” but for alternatives, some disagreement was noted due to a lack of precision in the wording. In addition, 20 criteria were proposed by experts: 8 criteria on medications with an unfavourable benefit/risk ratio and/or a questionable efficacy (immediate release calcium-channel blockers, statins and acid acetylsalicylic in primary prevention, phlebotonics, skeletal muscle relaxants, fluoroquinolones, long-acting hypnotic benzodiazepines (half-life >20 hours), antimigraine drugs with anticholinergic properties (i.e. flunarizine and pizotifene)); 1 criterion on duplications (concomitant use of two or more platelet aggregation inhibitors); 1 criterion on dose (tramadol); 1 criterion on duration (cotrimoxazole); 2 criteria on drug-disease

interactions (nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and congestive heart failure, drugs that lower the seizure threshold and epilepsy); 6 criteria on drug-drug interactions (digoxin and thiazide/loop diuretics, concomitant use of 2 or more hyponatremic drugs, alpha-1 blockers and drugs with anticholinergic properties, lithium and NSAIDs, lithium and thiazide diuretics, lithium and angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI)/ angiotensin receptor blocker (ARB)) and 1 criterion on omissions (optimal therapy in post-acute coronary syndrome). Then, 7 criteria were reclassified at the request of experts (e.g. nitrofurantoin initially included into the table on medications with an unfavourable benefit/risk ratio and/or a questionable efficacy was moved to the table on medications with an unsuitable duration). Moreover, as substantial modifications have been made for the wording of alternatives or recommendations, experts were invited to rate in the second round once more alternatives or recommendations of all criteria even if consensus has been reached in the first round for these statements. In total, this first round resulted in the inclusion of 111 explicit criteria for the second Delphi round.

Second Delphi round

Consensus for inclusion was reached for all explicit criteria except 7: drugs that lower the seizure threshold and epilepsy (73%), cholinesterase inhibitors (60%) and memantine (53%), antimigraine drugs with anticholinergic properties (6.7%) and 3 criteria related to drug-drug interactions with lithium (13.3% with ACEI/ARB, NSAIDs and thiazide diuretics) (**Fig. 1 and Table 2**). All criteria with consensus had a “very high” or “high” rating for the alternatives and the rational except for the rational of cotrimoxazole used >10 days (“moderate”). The final set of lists was composed of 104 explicit criteria: 7 inappropriate drug duplications (Online resource 1, **Table 1**); 13 omissions of medications and 3 omissions of medication combinations (Online resource 1, **Table 2**); 39 medications with an unfavourable benefit/risk ratio and/or a questionable efficacy (Online resource 1, **Table 3**); 4 and 6 medications with an unsuitable dose or duration, respectively (Online resource 1, **Table 4**); 13 frequent drug-disease interactions that could exacerbate chronic conditions (Online

resource 1, **Table 5**) and 19 potentially serious drug-drug interactions (Online resource 1, **Table 6**). The seven-step prescribing algorithm was definitively validated by all experts (100% of the panel members agreed with the new steps order) (Online resource 1, **Fig. 1**). Combined with the algorithm, Tables 1 and 2 refer respectively to the “overprescribing” and “underprescribing” categories of inappropriate prescribing, while Tables 3 to 6 were grouped into the category “misprescribing”. Finally, a name was proposed to this new tool: “REMEDI[e]S” for “REview of potentially inappropriate MEDIcation pr[e]scribing in Seniors” (in French: “REvision des prescriptions MEDIcamenteuses potentiellement inapproprié[e]s chez les Seniors”).

Criteria changes during Delphi rounds and compared to the French Laroche list

Criteria changes performed during Delphi rounds and those for the development of the REMEDI[e]S tool compared to the original Laroche list are presented, respectively in **Tables 3 and 4**. In total, 50 criteria were added in the new tool compared to the Laroche list: 5 criteria about drug duplications, 15 criteria related to medications with an unfavourable benefit/risk ratio and/or a questionable efficacy, 5 criteria on drug-disease interactions, 18 criteria on drug-drug interactions, 2 and 5 criteria related to unsuitable dose and duration, respectively (**Table 4**).

Discussion

We propose a new French tool (REMEDI[e]S) combining implicit and explicit criteria designed to identify PIP in older adults aged 75 years and over or aged 65 years and over with multimorbidity. A consensus was achieved on a seven-step algorithm and 104 explicit criteria divided into six tables corresponding to the different domains of PIP (overprescribing, underprescribing and misprescribing). The REMEDI[e]S tool may be considered as a comprehensive screening tool due to its mixed approach, the consideration of all domains of inappropriate prescribing, leading to a large range of criteria to detect efficiently PIP and the provision of safer alternatives and/or recommendations for each explicit criterion.

Compared to the French Laroche list, established in 2007, the REMEDI[e]S tool presents significant modifications [14]. Firstly, it is a combined tool that integrates both implicit and explicit approaches in contrast with the Laroche list that focused only on explicit criteria. The use of implicit criteria in the form of an algorithm may provide a comprehensive review of medications with a patient-centered approach and may allow to address the complexity of drug regimens in the older population. In addition to this approach, explicit criteria can be used as decision support resources to facilitate the identification of inappropriate prescribing [8]. Therefore, our REMEDI[e]S tool may efficiently guide users in the process of detecting inappropriate prescribing and, thus, may constitute an optimal approach to improve medication use, as already highlighted by previous randomized controlled trials [12]. Secondly, we have considered drugs omissions in this new tool. In the literature, few existing tools focus on the underprescribing of medications with valid indication [8, 9, 20, 38], while this domain of inappropriate prescribing may lead to unfavourable outcomes such as an increase of morbidity and mortality [39]. In addition, a number of criteria were added due to their clinical relevance and supporting evidence since the development of the Laroche list in 2007 (e.g. proton-pump inhibitors if used superior to 8 weeks (PPIs), statins in primary prevention of cardiovascular events in adults aged >75 years). In contrast, some criteria/medications initially in the Laroche list were not selected in

the REMEDI[e]S tool; they concerned, for the majority, drugs that are no longer available on the French market. Moreover, some drugs and/or drug classes deemed potentially inappropriate in other international PIM lists were not considered for the consensus because their prescription prevalence is low (e.g. phenytoin) or because they are more often prescribed in specific conditions by specialists (e.g. phenobarbital, dopaminergic agents such as ropinirole or pramipexole, growth hormones). Similarly to the Laroche list, safer alternative therapies and/or recommendations were proposed for each explicit criterion. The integration of alternatives was not systematically included in the different tools of explicit criteria [7, 9-10]. Yet, providing pharmacological or non-pharmacological alternatives would further assist clinicians to make appropriate decisions regarding drug prescribing especially since the lack of therapeutic alternatives was reported as a barrier to use PIM lists in daily practice [40].

Consensus was achieved for the majority of criteria initially proposed in the first round and those added in the second round, except for rare criteria, in particular, those related to cholinesterase inhibitors and memantine. This disagreement illustrates the presence of conflicting opinions among the panel experts regarding the use of these drugs; this controversy is also shared in the scientific and medical community. Although evidence supports that cholinesterase inhibitors and memantine may provide clinical benefits in older adults with dementia (improvement of cognition, function and neuropsychiatric disorders), their efficacy seems limited, notably in long-term use [41]. However, these medications would benefit some individuals, in particular in a short-term. A systematic review found that cholinesterase inhibitors were not significantly associated to a progressive reduction of mild cognitive impairment [42] while they exposed older adults to a range of adverse effects (gastrointestinal disorders, dizziness, syncope, *etc.*) likely to alter the quality of life [41, 42]. Therefore, few tools included anti-dementia drugs such as PIMs to be generally avoided in the older population, except the EU(7)-PIM list and the FORTA list where memantine was considered as a drug with questionable efficacy [43, 44]. Conversely, the FORTA list included cholinesterase inhibitors in the category of drugs with proven or obvious efficacy

without limited extent of effect and/or safety concerns [44]. Other PIM lists considered that these should be avoided in specific clinical conditions, such as Parkinson disease [10, 45, 46], cardiac dysfunction [47] or syncope [48]. Thus, it emerges that the introduction or continuation of these drugs should particularly be discussed at the individual level, considering both the benefit-risk ratio and the preferences of patients with dementia and/or caregivers. Finally, in addition to anti-dementia drugs, 4 additional criteria were not retained by the majority: cholinergic antimigraine drugs (flunarizine, pizotifen) and three criteria related to drug-drug interactions with lithium. Experts' comments outlined that these criteria should be removed due to a low prevalence of use and/or their non-specificity for the older population.

Strengths and limitations

To create our tool, we used the Delphi method, a structured consensus technique extensively used to develop prescribing indicators [49]. This technique has the main advantage of allowing experts to express their opinion anonymously with no direct contact with other panelists and thus to avoid any pressure to conform to the group's view and/or any domination by a panel member that may occur during face-to-face meeting [14, 34]. With the Delphi method, we included a panel of experts geographically dispersed from different healthcare settings, which allows to have a better overview of clinical practice in France [14]. We also used the consensus technique to rate implicit criteria, which is a missing step in previous developments of implicit tools. In addition, our explicit criteria were classified according to therapeutic category, which may enhance their use in clinical practice and their implementation in electronic medical records [9].

However, our study comes also with limitations. Although the Delphi method is commonly used for validating PIM lists, there is little evidence regarding its validity and reliability [50]. In fact, consensus results depend on the experts chosen and their expertise, and thus could be subjective, which may limit their reproducibility [34, 51]. Despite our tool

allows to identify PIP and provides alternatives, specific and accurate information that support safe tapering or withdrawing of medications judged as inappropriate in our criteria are not provided while they may be also of great usefulness to assist clinicians for optimizing drug prescribing in clinical practice [7]; we have considered that clinicians should refer to existing deprescribing guidelines for this step. In addition, we point out that there is substantial physiological heterogeneity in older adults and thus the benefit/risk ratio of medications may differ between individuals [5]. This finding outlines the need to consider the clinical conditions at the individual level and highlights the importance of implicit criteria. Therefore, our explicit criteria are not intended to replace clinical judgment, which should always be considered first and should be in line with goals of care, patient values and preferences. Finally, like other country-specific PIM lists, the content of our tool should be regularly updated in line with evidence and changes of medications on the French market to ensure its validity [8].

Future use in clinical practice, training and research

The REMEDI[e]S tool may be used in the following way. First, it may be useful to assist healthcare professionals in their daily clinical practice in assessing prescribing quality for older people at the individual level, in different healthcare settings (except in end-of-life and palliative settings). The tool is intended to be easy to use by integrating both a seven-step prescribing algorithm referring to different sets of explicit criteria. In addition to existing deprescribing guidelines, our tool may guide to rationalize drug prescribing in older adults by identifying which medications could be discontinued. Secondly, our tool can be used for training purposes for both undergraduate and postgraduate physicians. Training in systematic tools to reduce PIP may result in improved prescribing skills, as already outlined in a prior Dutch randomized controlled trial [52]. Third, it may be an epidemiologic tool; explicit criteria can be used by researchers and health policymakers to investigate the quality of drug use (e.g. trends in prevalence, incidence, patterns and costs of PIP) and associated outcomes in pharmacoepidemiologic studies conducted in large administrative databases.

The analysis of routinely collected linked health data could allow to have a concrete picture of quality of drug use at the population level and thus, could favour the implementation of large-targeted interventions.

Regarding future perspectives, it will be necessary to investigate the clinical relevance of the REMEDI[e]S tool by assessing its ability to prevent serious adverse effects in the older population, as previously performed in other studies [53-56]. Ideally, the inter-rater reliability and the acceptability by healthcare professionals of the REMEDI[e]S tool should be assessed before assessing its impact to prevent poor health outcomes [34, 57]. Then, the REMEDI[e]S tool may be implemented in electronic health records, to promote its use and impact upon clinical practice. Indeed, the lack of electronic assessment of PIM lists in electronic health records has been outlined as a barrier to the widespread use of these lists [58]. Moreover, integrating computerized decision support tools in electronic health records may be an effective strategy to reduce inappropriate prescribing by assisting clinicians in their daily clinical practice and training [59, 60]. However, to be optimal, the implementation of computerized decision support system should also be coupled to face-to-face contact between physicians and pharmacists and other factors that may influence the implementation of this kind of intervention should be considered in further research (e.g. environmental context and resources, social influences) [61, 62]. Also, the development of an electronic version of the REMEDI[e]S tool through a web application is in process. It could help to expand the diffusion of the tool, notably in ambulatory settings, make the tool more recreational and thus facilitate its use in clinical practice.

Conclusion

The REMEDI[e]S tool is an original mixed tool combining both implicit and explicit criteria adapted to the French medical practice. It devises to provide practical guidance for medication review in order to avoid PIP in older adults aged 75 years and over or aged 65 years and over with multimorbidity. The REMEDI[e]S tool may be used as a suitable guide to identify and prevent PIP in older people at the individual level in clinical practice and training. It may also be used as an epidemiologic tool to investigate the quality of drug use and associated clinical and economic outcomes in population-based studies, aimed at implementing large targeted-interventions to effectively reduce inappropriate prescribing. Its current development as a web application and its possible integration into electronic medical records are ways of both dissemination and embedding of the tool into prescribing practices to improve the safety of care in older adults.

Declarations

Funding: No funding was received for conducting this study.

Competing interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Availability of data and material: Not applicable.

Code availability: Not applicable.

References

1. Hamilton HJ, Gallagher PF, O'Mahony D (2009) Inappropriate prescribing and adverse drug events in older people. *BMC Geriatr* 9: 5.
2. Mangoni AA, Jackson SHD (2004) Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol* 57: 6–14.
3. Merle L, Laroche M-L, Dantoine T, et al (2005) Predicting and preventing adverse drug reactions in the very old. *Drugs Aging* 22: 375–392.
4. Parameswaran Nair N, Chalmers L, M Peterson G, et al (2016) Hospitalization in older patients due to adverse drug reactions-the need for a prediction tool. *Clin Interv Aging*. 2016;11: 497-505.
5. Dimitrow MS, Airaksinen MSA, Kivelä S-L, et al (2011) Comparison of prescribing criteria to evaluate the appropriateness of drug treatment in individuals aged 65 and older: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 59: 1521–1530.
6. O'Connor MN, Gallagher P, O'Mahony D (2012) Inappropriate prescribing: criteria, detection and prevention. *Drugs Aging* 29: 437–452.
7. Motter FR, Fritzen JS, Hilmer SN, et al (2018) Potentially inappropriate medication in the elderly: a systematic review of validated explicit criteria. *Eur J Clin Pharmacol* 74: 679–700.
8. Kaufmann CP, Tremp R, Hersberger KE, et al (2014) Inappropriate prescribing: a systematic overview of published assessment tools. *Eur J Clin Pharmacol*. 70: 1–11.
9. Desnoyer A, Guignard B, Lang P-O, et al (2016) Potentially inappropriate medications in geriatrics: Which tools to detect them?. *Presse Med* 45: 957–970.
10. Poudel A, Balloková A, Hubbard RE, et al (2016) Algorithm of medication review in frail older people: Focus on minimizing the use of high-risk medications. *Geriatr Gerontol Int* 16: 1002–1013.
11. Zacarin A, Strumia M, Piau A, et al (2020) Potentially inappropriate medication: Adaptation of EU(7)PIM criteria to the French medical practice. *Therapie*. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2020.06.001>.
12. Pazan F, Kather J, Wehling M (2019) A systematic review and novel classification of listing tools to improve medication in older people. *Eur J Clin Pharmacol* 75: 619–625.
13. Mangin D, Bahat G, Golomb BA, et al (2018) International Group for Reducing Inappropriate Medication Use & Polypharmacy (IGRIMUP): Position Statement and 10 Recommendations for Action. *Drugs Aging* 35: 575–587.
14. Laroche M-L, Charmes J-P, Merle L (2007) Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol* 63: 725–731.

15. Lucchetti G, Lucchetti ALG (2017) Inappropriate prescribing in older persons: A systematic review of medications available in different criteria. *Arch Gerontol Geriatr* 68: 55–61.
16. Opondo D, Eslami S, Visscher S, et al (2012) Inappropriateness of medication prescriptions to elderly patients in the primary care setting: a systematic review. *PLoS ONE* 7: e43617.
17. Storms H, Marquet K, Aertgeerts B, et al (2017) Prevalence of inappropriate medication use in residential long-term care facilities for the elderly: A systematic review. *Eur J Gen Pract* 23: 69–77.
18. Hill-Taylor B, Sketris I, Hayden J, et al (2013) Application of the STOPP/START criteria: a systematic review of the prevalence of potentially inappropriate prescribing in older adults, and evidence of clinical, humanistic and economic impact. *J Clin Pharm Ther* 38: 360–372.
19. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, et al (2015) STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing* 44: 213–218.
20. Tommelein E, Petrovic M, Somers A, et al (2016) Older patients' prescriptions screening in the community pharmacy: development of the Ghent Older People's Prescriptions community Pharmacy Screening (GheOP³S) tool. *J Public Health* 38: e158-170.
21. Drenth-van Maanen AC, van Marum RJ, Knol W, et al (2009) Prescribing optimization method for improving prescribing in elderly patients receiving polypharmacy: results of application to case histories by general practitioners. *Drugs Aging* 26: 687–701.
22. Basger BJ, Chen TF, Moles RJ (2012) Validation of prescribing appropriateness criteria for older Australians using the RAND/UCLA appropriateness method. *BMJ Open*. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001431>.
23. Wenger NS, Roth CP, Shekelle P, et al (2007) Introduction to the assessing care of vulnerable elders-3 quality indicator measurement set. *J Am Geriatr Soc* 55 Suppl 2: S247-252.
24. Wang-Hansen MS, Wyller TB, Hvidsten LT, et al (2019) Can screening tools for potentially inappropriate prescriptions in older adults prevent serious adverse drug events? *Eur J Clin Pharmacol* 75: 627–637.
25. Nobili A, Pasina L, Tettamanti M, et al (2009) Potentially severe drug interactions in elderly outpatients: results of an observational study of an administrative prescription database. *J Clin Pharm Ther* 34: 377–386.
26. Oscanoa TJ, Lizaraso F, Carvajal A (2017) Hospital admissions due to adverse drug reactions in the elderly. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 73: 759–770.
27. Pedrós C, Formiga F, Corbella X, et al (2016) Adverse drug reactions leading to urgent hospital admission in an elderly population: prevalence and main features. *Eur J Clin Pharmacol* 72: 219–226.

28. Schmiedl S, Rottenkolber M, Szymanski J, et al (2018) Preventable ADRs leading to hospitalization - results of a long-term prospective safety study with 6,427 ADR cases focusing on elderly patients. *Expert Opin Drug Saf* 17: 125–137.
29. Santos TRA, Silveira EA, Pereira LV, et al (2017) Potential drug-drug interactions in older adults: A population-based study. *Geriatr Gerontol Int* 17: 2336–2346.
30. Malone DC, Abarca J, Hansten PD, et al (2004) Identification of serious drug-drug interactions: results of the partnership to prevent drug-drug interactions. *J Am Pharm Assoc* 44: 142–151.
31. Lindblad CI, Hanlon JT, Gross CR, et al (2006) Clinically important drug-disease interactions and their prevalence in older adults. *Clin Ther* 28: 1133–1143.
32. Haute Autorité de Santé (HAS) (2012) Indicateurs de Pratique Clinique (IPC PMSA). https://www.has-sante.fr/jcms/c_1250626/fr/indicateurs-de-pratique-clinique-ipc-pmsa. Accessed 11 August 2020.
33. Singh S, Bajorek B (2014) Defining 'elderly' in clinical practice guidelines for pharmacotherapy. *Pharm Pract (Granada)* 12 :489.
34. Marriott J, Stehlik P (2012) A critical analysis of the methods used to develop explicit clinical criteria for use in older people. *Age Ageing* 41: 441–450.
35. Campbell SM, Cantrill JA (2001) Consensus methods in prescribing research. *J Clin Pharm Ther* 26: 5–14.
36. McMillan SS, King M, Tully MP (2016) How to use the nominal group and Delphi techniques. *Int J Clin Pharm*. <https://doi.org/10.1007/s11096-016-0257-x>.
37. Diamond IR, Grant RC, Feldman BM, et al (2014) Defining consensus: a systematic review recommends methodologic criteria for reporting of Delphi studies. *J Clin Epidemiol* 67: 401–409.
38. Desnoyer A, Blanc A-L, Pourcher V, et al (2017) PIM-Check: development of an international prescription-screening checklist designed by a Delphi method for internal medicine patients. *BMJ Open* 7: e016070.
39. Spinewine A, Swine C, Dhillon S, et al (2007) Effect of a collaborative approach on the quality of prescribing for geriatric inpatients: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 55: 658–665.
40. Laroche M-L, Sirois C, Reeve E, et al (2019) Pharmacoepidemiology in older people: Purposes and future directions. *Therapie* 74: 325–332.
41. Reeve E, Farrell B, Thompson W, et al (2019) Deprescribing cholinesterase inhibitors and memantine in dementia: guideline summary. *Med J Aust* 210: 174–179.
42. Russ TC, Morling JR (2012) Cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* CD009132.
43. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann PA (2015) The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur J Clin Pharmacol* 71: 861–875.

44. Pazan F, Weiss C, Wehling M, et al (2018) The EURO-FORTA (Fit fOR The Aged) List: International Consensus Validation of a Clinical Tool for Improved Drug Treatment in Older People. *Drugs Aging* 35: 61–71.
45. Mimica Matanović S, Vlahovic-Palcevski V (2012) Potentially inappropriate medications in the elderly: a comprehensive protocol. *Eur J Clin Pharmacol* 68: 1123–1138.
46. Kim M-Y, Etherton-Beer C, Kim C-B, et al (2018) Development of a Consensus List of Potentially Inappropriate Medications for Korean Older Adults. *Ann Geriatr Med Res* 22: 121–129.
47. Gonzalez-Colaço Harmand M, Aldea-Perona AM, Boada-Fernández Del Campo C, et al (2019) Spanish list of potentially inappropriate drugs in the elderly (ES-PIA project). *Eur J Clin Pharmacol*. <https://doi.org/10.1007/s00228-019-02684-3>.
48. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel (2019) American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 67: 674–694.
49. Boukdedid R, Abdoul H, Loustau M, et al (2011) Using and reporting the Delphi method for selecting healthcare quality indicators: a systematic review. *PLoS ONE* 6: e20476.
50. Spinewine A, Schmader KE, Barber N, et al (2007) Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet* 370: 173–184.
51. Wang K, Shen J, Jiang D, et al (2019) Development of a list of high-risk perioperative medications for the elderly: a Delphi method. *Expert Opin Drug Saf* 18: 853–859.
52. Keijsers CJPW, van Doorn ABD, van Kalles A, et al (2014) Structured pharmaceutical analysis of the Systematic Tool to Reduce Inappropriate Prescribing is an effective method for final-year medical students to improve polypharmacy skills: a randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 62: 1353–1359.
53. Hill-Taylor B, Walsh KA, Stewart S, et al (2016) Effectiveness of the STOPP/START (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment) criteria: systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *J Clin Pharm Ther* 41: 158–169.
54. Brown JD, Hutchison LC, Li C, et al (2016) Predictive Validity of the Beers and Screening Tool of Older Persons' Potentially Inappropriate Prescriptions (STOPP) Criteria to Detect Adverse Drug Events, Hospitalizations, and Emergency Department Visits in the United States. *J Am Geriatr Soc* 64: 22–30.
55. Parekh N, Ali K, Davies JG, et al (2019) Do the 2015 Beers Criteria predict medication-related harm in older adults? Analysis from a multicentre prospective study in the United Kingdom. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 28: 1464–1469.

56. Kympers C, Tommelein E, Van Leeuwen E, et al (2019) Detection of potentially inappropriate prescribing in older patients with the GheOP³S-tool: completeness and clinical relevance. *Acta Clin Belg* 74: 126–136.
57. Gallagher P, Baeyens J-P, Topinkova E, et al (2009) Inter-rater reliability of STOPP (Screening Tool of Older Persons' Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment) criteria amongst physicians in six European countries. *Age Ageing* 38: 603–606.
58. Ivanova I, Elseviers M, Wauters M, et al (2018) European repository of explicit criteria of potentially inappropriate medications in old age. *Geriatr Gerontol Int* 18: 1293–1297.
59. Monteiro L, Maricoto T, Solha I, et al (2019) Reducing Potentially Inappropriate Prescriptions for Older Patients Using Computerized Decision Support Tools: Systematic Review. *J Med Internet Res* 21: e15385.
60. Dalton K, O'Brien G, O'Mahony D, et al (2018) Computerised interventions designed to reduce potentially inappropriate prescribing in hospitalised older adults: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing* 47: 670–678.
61. O'Mahony D, Gudmundsson A, Soiza RL, et al (2020) Prevention of adverse drug reactions in hospitalized older patients with multi-morbidity and polypharmacy: the SENATOR* randomized controlled clinical trial. *Age Ageing*. <https://doi.org/10.1093/ageing/afaa072>.
62. Dalton K, O'Mahony D, Cullinan S, et al (2020) Factors Affecting Prescriber Implementation of Computer-Generated Medication Recommendations in the SENATOR Trial: A Qualitative Study. *Drugs Aging*. <https://doi.org/10.1007/s40266-020-00787-6>.

Tables

Table 1. Characteristics of experts

Characteristic	
Sex, n (%)	
Male	5 (33.3)
Female	10 (66.7)
Age	
Mean (SD)	45.8 (10.2)
Median (IQR)	44 (40-51)
Min-Max	33-71
Professional, n (%)	
Physicians	
Geriatrician	5 (33.3)
Therapist	1 (6.7)
General practitioner	2 (13.3)
Pharmacists	
Hospital Pharmacist	1 (6.7)
Pharmacist (community)	1 (6.7)
Clinical pharmacologist	5 (33.3)
Place of work, n (%)	
Non-teaching hospital	1 (6.7)
University hospital	11 (73.4)
Ambulatory setting	3 (20.0)
Years of work experience	
Mean (SD)	18.5 (10.7)
Median (IQR)	15 (12-25)
Min-Max	5-40

Table 2. Experts' responses to consensus and level of agreement for explicit criteria

Explicit Criteria	Experts' responses					
	Inclusion ^a		Rational ^b		Alternatives ^c	
	n / N total (%) ^d	Level of agreement ^e	n / N total (%) ^d	Level of agreement ^e	N / N total (%) ^d	Level of agreement ^e
Inappropriate drug duplications						
Concomitant use of 2 or more diuretics in arterial hypertension	15/15 (100)	Very High	15/15 (100)	Very High	13/15 (86.7)	Very High
Concomitant use of 2 or more inhibitors of the renin-angiotensin system	14/15 (93.3)	Very High	15/15 (100)	Very High	13/15 (86.7)	Very High
Concomitant use of 4 or more antihypertensive drugs	13/15 (86.7)	Very High	15/15 (100)	Very High	14/15 (93.3)	Very High
Concomitant use of 2 and more antiplatelet drugs	12/15 (80.0)	High	14/15 (93.3)	Very High	14/15 (93.3)	Very High
Concomitant use of 2 or more NSAIDs	14/15 (93.3)	Very High	15/15 (100)	Very High	14/15 (93.3)	Very High
Concomitant use of 2 and more different analgesics of the same step	14/15 (93.3)	Very High	13/15 (86.7)	Very High	14/15 (93.3)	Very High
Concomitant use of 2 or more psychotropic drugs of the same therapeutic class	15/15 (100)	Very High	14/15 (93.3)	Very High	13/15 (86.7)	Very High
Drug omissions						
Atrial fibrillation	15/15 (100)	Very High	NA		14/15 (93.3)	Very High
Resistant arterial hypertension (>150/90 mmHg)	15/15 (100)	Very High	NA		13/15 (86.7)	Very High
Chronic systolic heart failure	15/15 (100)	Very High	NA		13/15 (86.7)	Very High
Secondary prevention of acute coronary syndrome	13/15 (86.7)	Very High	NA		13/15 (86.7)	Very High
Chronic coronary syndrome	14/15 (93.3)	Very High	NA		14/15 (93.3)	Very High
Diabetes with microalbuminuria	14/15 (93.3)	Very High	NA		14/15 (93.3)	Very High
Major depression	15/15 (100)	Very High	NA		14/15 (93.3)	Very High
Primary open-angle glaucoma	14/15 (93.3)	Very High	NA		14/15 (93.3)	Very High
Chronic obstructive pulmonary disease	15/15 (100)	Very High	NA		14/15 (93.3)	Very High
Confirmed osteoporosis (Bone Mineral Density T-scores more \leq -2.5) and/or history of fragility fractures	15/15 (100)	Very High	NA		14/15 (93.3)	Very High
Influenza vaccine	15/15 (100)	Very High	NA		15/15 (100)	Very High

Experts' responses						
Explicit Criteria	Inclusion ^a		Rational ^b		Alternatives ^c	
	Pneumococcus vaccine	15/15 (100)	Very High	NA		15/15 (100)
Zona vaccine	13/15 (86.7)	Very High	NA		12/15 (80.0)	High
Omissions of drug associations for the prevention of adverse effects						
Opioid treatment	15/15 (100)	Very High	NA		14/15 (93.3)	Very High
Long-term corticoids (>3 consecutive months with a dosage ≥ 7.5 mg/day prednisone equivalent)	14/15 (93.3)	Very High	NA		14/15 (93.3)	Very High
Weekly methotrexate treatment	14/15 (93.3)	Very High	NA		13/15 (86.7)	Very High
Medications with an unfavourable benefit/risk ratio and/or questionable efficacy						
Medication with anticholinergic properties						
First generation antihistamines	15/15 (100)	Very High	13/15 (86.7)	Very High	14/15 (93.3)	Very High
Antiarrhythmics (Class Ia)	15/15 (100)	Very High	14/15 (93.3)	Very High	12/15 (80.0)	High
Analgesics (step 1): nefopam	13/15 (86.7)	Very High	14/15 (93.3)	Very High	13/15 (86.7)	Very High
Antiemetics (excludes use in palliative care and post-chemotherapy)	13/15 (86.7)	Very High	14/15 (93.3)	Very High	15/15 (100)	Very High
Gastrointestinal antispasmodics	15/15 (100)	Very High	15/15 (100)	Very High	15/15 (100)	Very High
Tricyclic antidepressants	15/15 (100)	Very High	14/15 (93.3)	Very High	13/14 (92.9)	Very High
Antimigraine drugs	1/15 (6.7)	Low	14/15 (93.3)	Very High	8/15 (53.3)	Low
Antiparkinsonian agents	14/15 (93.3)	Very High	14/15 (93.3)	Very High	15/15 (100)	Very High
Phenothiazine antipsychotics	14/15 (93.3)	Very High	14/15 (93.3)	Very High	15/15 (100)	Very High
Antivertigo	15/15 (100)	Very High	14/15 (93.3)	Very High	14/15 (93.3)	Very High
Anxiolytics	14/15 (93.3)	Very High	14/15 (93.3)	Very High	15/15 (100)	Very High
Hypnotics	14/15 (93.3)	Very High	13/15 (86.7)	Very High	14/15 (93.3)	Very High
Antitussives	14/15 (93.3)	Very High	14/15 (93.3)	Very High	14/15 (93.3)	Very High
Urinary antispasmodics	14/15 (93.3)	Very High	14/15 (93.3)	Very High	12/15 (80.0)	High
Other medications						
Antianginal agents: nicorandil	15/15 (100)	Very High	15/15 (100)	Very High	15/15 (100)	Very High
Centrally acting antihypertensives	15/15 (100)	Very High	15/15 (100)	Very High	15/15 (100)	Very High
Peripherally acting antihypertensives (alpha-1	15/15 (100)	Very High	15/15 (100)	Very High	15/15 (100)	Very High

Explicit Criteria	Experts' responses					
	Inclusion ^a		Rational ^b		Alternatives ^c	
blockers)						
Immediate release calcium channel blockers	12/15 (80.0)	High	10/13 (76.9)	High	13/14 (92.9)	Very High
Statins in primary prevention of cardiovascular events	14/15 (93.3)	Very High	14/15 (93.3)	Very High	15/15 (100)	Very High
Aspirin (≤375 mg/day) in primary prevention of cardiovascular events	14/15 (93.3)	Very High	14/15 (93.3)	Very High	14/15 (93.3)	Very High
Dipyridamole (excludes the injectable form for cardiovascular function testing)	14/15 (93.3)	Very High	13/15 (86.7)	Very High	15/15 (100)	Very High
Prasugrel	14/15 (93.3)	Very High	14/15 (93.3)	Very High	15/15 (100)	Very High
Ticlopidine	14/15 (93.3)	Very High	15/15 (100)	Very High	15/15 (100)	Very High
Phlebotonics	14/15 (93.3)	Very High	13/15 (86.7)	Very High	14/15 (93.3)	Very High
NSAIDs: indomethacin (excludes ophthalmic)	13/15 (86.7)	Very High	14/15 (93.3)	Very High	15/15 (100)	Very High
Skeletal muscle relaxants	13/15 (86.7)	Very High	15/15 (100)	Very High	11/14 (78.6)	High
Long- and short-acting sulfonylureas	14/15 (93.3)	Very High	15/15 (100)	Very High	15/15 (100)	Very High
Repaglinide	14/15 (93.3)	Very High	14/15 (93.3)	Very High	15/15 (100)	Very High
Aluminium-based antacids (alone or in combination)	14/15 (93.3)	Very High	14/15 (93.3)	Very High	15/15 (100)	Very High
Antidiarrheals: loperamide	13/15 (86.7)	Very High	14/15 (93.3)	Very High	15/15 (100)	Very High
H2-receptor antagonists: cimetidine	14/15 (93.3)	Very High	14/15 (93.3)	Very High	13/15 (86.7)	Very High
Antiulcer: sucralfate	14/15 (93.3)	Very High	14/15 (93.3)	Very High	13/15 (86.7)	Very High
Laxative lubricants: paraffin oil	15/15 (100)	Very High	15/15 (100)	Very High	15/15 (100)	Very High
Stimulant laxatives	15/15 (100)	Very High	15/15 (100)	Very High	15/15 (100)	Very High
Fluoroquinolones	14/15 (93.3)	Very High	15/15 (100)	Very High	15/15 (100)	Very High
Long-acting anxiolytic benzodiazepines (half-life > 20 hours)	15/15 (100)	Very High	13/15 (86.7)	Very High	15/15 (100)	Very High
Long-acting hypnotic benzodiazepines (half-life > 20 hours)	14/15 (93.3)	Very High	14/14 (100_)	Very High	13/15 (86.7)	Very High
Dopaminergic agonists (treatment of essential tremors)	13/15 (86.7)	Very High	13/15 (86.7)	Very High	15/15 (100)	Very High
Cholinesterase inhibitors	9/15 (60)	Low	12/14 (85.7)	Very High	10/15 (66.7)	Moderate

Experts' responses						
Explicit Criteria	Inclusion ^a		Rational ^b		Alternatives ^c	
	Memantine	8/15 (53.3)	Low	12/14 (85.7)	Very High	10/15 (66.7)
Cerebral vasodilators	15/15 (100)	Very High	15/15 (100)	Very High	15/15 (100)	Very High
5-alpha-reductase inhibitors	13/15 (86.7)	Very High	13/15 (86.7)	Very High	11/14 (78.6)	
Medications with an unsuitable dose and/or duration						
Unsuitable dose						
Colchicine >1.5 mg/day on the first day of treatment for acute gout	12/15 (80.0)	High	15/15 (100)	Very High	15/15 (100)	Very High
Digoxin >0.125 mg/day or digoxin serum concentration >1.2 µg/L	12/15 (80.0)	High	14/15 (93.3)	Very High	14/15 (93.3)	Very High
Tramadol >200 mg/day	13/15 (86.7)	Very High	14/15 (93.3)	Very High	11/15 (73.3)	High
Short or intermediate half-life benzodiazepines or nonbenzodiazepine hypnotics (Z-drugs) > half the dose given in young adults	14/15 (93.3)	Very High	14/15 (93.3)	Very High	12/15 (80.0)	High
Unsuitable duration						
Benzodiazepines >12 weeks (anxiolytic use)	15/15 (100)	Very High	14/15 (93.3)	Very High	13/15 (86.7)	Very High
Benzodiazepines and nonbenzodiazepine hypnotics (Z-drugs) >4 weeks (hypnotic use)	15/15 (100)	Very High	15/15 (100)	Very High	13/15 (86.7)	Very High
Colchicine for prophylaxis of acute gout >6 months	12/15 (80.0)	High	12/15 (80.0)	High	12/15 (80.0)	High
Cotrimoxazole >10 days (excludes treatment in the context of transplantation, prevention of infections in HIV-infected individuals)	12/15 (80.0)	High	11/15 (73.3)	Moderate	13/15 (86.7)	Very High
Proton pump inhibitors >8 weeks	13/15 (86.7)	Very High	15/15 (100)	Very High	14/15 (93.3)	Very High
Nitrofurantoin for curative treatment >7 days	15/15 (100)	Very High	14/14 (100)	Very High	12/15 (80.0)	High
Medications at risk of exacerbation of certain chronic and frequent clinical conditions						
Stable chronic heart failure						
Alpha-1 blockers for urinary incontinence (includes benign prostatic hyperplasia)	15/15 (100)	Very High	15/15 (100)	Very High	12/15 (80.0)	High
Nondihydropyridine calcium channel blockers	12/15 (80.0)	High	14/15 (93.3)	Very High	15/15 (100)	Very High
NSAIDs	13/15 (86.7)	Very High	15/15 (100)	Very High	13/15 (86.7)	Very High
Antiarrhythmics (class IV) in atrial fibrillation:	14/15 (93.3)	Very High	13/14 (92.9)	Very High	15/15 (100)	Very High

Experts' responses						
Explicit Criteria	Inclusion ^a		Rational ^b		Alternatives ^c	
dronedarone						
Chronic constipation						
Drugs with anticholinergic properties	14/15 (93.3)	Very High	14/15 (93.3)	Very High	15/15 (100)	Very High
Antihypertensives (centrally acting antihypertensives, calcium channel blockers)	14/15 (93.3)	Very High	14/15 (93.3)	Very High	15/15 (100)	Very High
Peptic ulcers						
NSAIDs	14/15 (93.3)	Very High	14/15 (93.3)	Very High	14/15 (93.3)	Very High
Epilepsy						
Analgesics (nefopam, tramadol), fluoroquinolones, antidepressants, sedative antihistamines, benzodiazepines, cholinesterase inhibitors, conventional/atypical antipsychotics)	11/15 (73.3)	Moderate	12/14 (85.7)	Very High	9/14 (64.3)	Low
Major neurocognitive disorders						
Benzodiazepines and nonbenzodiazepines (Z-drugs)	14/15 (93.3)	Very High	14/15 (93.3)	Very High	14/15 (93.3)	Very High
Drugs with anticholinergic properties	13/14 (92.8)	Very High	14/15 (93.3)	Very High	14/15 (93.3)	Very High
Conventional and atypical antipsychotics	12/15 (80.0)	High	13/15 (86.7)	Very High	13/14 (92.8)	Very High
Chronic renal failure						
NSAIDs	14/15 (93.3)	Very High	13/15 (86.7)	Very High	15/15 (100)	Very High
Chronic urinary retention (includes benign prostatic hyperplasia)						
Drugs with anticholinergic properties	14/15 (93.3)	Very High	14/15 (93.3)	Very High	14/15 (93.3)	Very High
Closed-angle glaucoma						
Drugs with anticholinergic properties	14/15 (93.3)	Very High	12/15 (80.0)	High	14/15 (93.3)	Very High
Inappropriate drug-drug interactions						
Drugs with bradycardiac properties (beta-blocker, digoxin, diltiazem, verapamil) + cholinesterase inhibitors (donepezil, galantamine, rivastigmine)	14/15 (93.3)	Very High	15/15 (100)	Very High	13/15 (86.7)	Very High
Digoxin + loop diuretic or thiazide diuretic	13/15 (86.7)	Very High	15/15 (100)	Very High	14/15 (93.3)	Very High
Oral anticoagulant (vitamin K antagonists, factor Xa inhibitors or direct thrombin inhibitors) +	14/15 (93.3)	Very High	15/15 (100)	Very High	13/15 (86.7)	Very High

Explicit Criteria	Experts' responses					
	Inclusion ^a		Rational ^b		Alternatives ^c	
antiplatelet agents (including low dose aspirin: 50 mg to 375 mg/day)						
Oral anticoagulant (vitamin K antagonists, factor Xa inhibitors or direct thrombin inhibitors) + NSAIDs	14/15 (93.3)	Very High	15/15 (100)	Very High	15/15 (100)	Very High
Vitamin K antagonists + antibiotics (macrolides, fluoroquinolones, cyclines, cotrimoxazole, cephalosporins (cefamandole, ceftriaxone, cefazolin, clindamycin))	15/15 (100)	Very High	15/15 (100)	Very High	15/15 (100)	Very High
Antiplatelet agents (includes low dose aspirin: doses of 50 to 375 mg/day) + NSAIDs	15/15 (100)	Very High	14/15 (93.3)	Very High	15/15 (100)	Very High
NSAIDs (includes aspirin >375 mg/day) + corticosteroids	14/15 (93.3)	Very High	15/15 (100)	Very High	13/15 (86.7)	Very High
Statins (simvastatin, pravastatin, atorvastatin) + macrolides (azithromycin, erythromycin, clarithromycin, roxithromycin)	14/15 (93.3)	Very High	14/15 (93.3)	Very High	15/15 (100)	Very High
ACEI + potassium salts ACEI + potassium-sparing diuretics (amiloride, triamterene, eplerenone, spironolactone) ARB + potassium salts ARB + potassium-sparing diuretics (amiloride, triamterene, eplerenone, spironolactone) Potassium-sparing diuretics (amiloride, triamterene, eplerenone, spironolactone) + potassium salts	14/15 (93.3)	Very High	15/15 (100)	Very High	14/15 (93.3)	Very High
Cotrimoxazole + ACEI Cotrimoxazole + ARB Cotrimoxazole + potassium-sparing diuretics (amiloride, triamterene, eplerenone, spironolactone) Cotrimoxazole + potassium salts	13/15 (86.7)	Very High	15/15 (100)	Very High	15/15 (100)	Very High
ACEI or ARB + NSAIDs (includes aspirin >375 mg/day)	14/15 (93.3)	Very High	14/15 (93.3)	Very High	15/15 (100)	Very High

Explicit Criteria	Experts' responses					
	Inclusion ^a		Rational ^b		Alternatives ^c	
Diuretics + NSAIDs (includes aspirin >375 mg/day)	14/15 (93.3)	Very High	15/15 (100)	Very High	15/15 (100)	Very High
Concomitant use of 2 or more hyponatremic drugs* (diuretics, TCA, SSRI, SRNI, mirtazapine, carbamazepine, oxacarbazepine)	12/15 (80.0)	Very High	13/15 (86.7)	Very High	13/15 (86.7)	Very High
Alpha-1 blockers (alfuzosin, doxazosin, silodosin, tamsulosin, terazosin) + drugs with anticholinergic properties	14/15 (93.3)	Very High	13/15 (86.7)	Very High	12/15 (80.0)	High
Concomitant use of 3 or more central nervous system depressant drugs (among antiepileptics, antipsychotics, benzodiazepines, antidepressants, opioids)	13/15 (86.7)	Very High	15/15 (100)	Very High	13/15 (86.7)	Very High
Concomitant use of 2 or more drugs with serotonergic properties* (SSRI, SRNI, TCA, MAOI, mirtazapine, mianserin, tramadol, lithium)	14/15 (93.3)	Very High	14/15 (93.3)	Very High	13/15 (86.7)	Very High
Anticholinesterase drug (galantamine, rivastigmine, donepezil, neostigmine) + drug with anticholinergic properties	13/15 (86.7)	Very High	15/15 (100)	Very High	12/15 (80.0)	High
Concomitant use of 2 or more drugs with anticholinergic properties	14/15 (93.3)	Very High	14/15 (93.3)	Very High	13/15 (80.0)	High
Lithium + ACEI ou ARB	2/15 (13.3)	Low	14/15 (93.3)	Very High	11/15 (73.3)	Moderate
Lithium + thiazide or loop diuretics	2/15 (13.3)	Low	15/15 (100)	Very High	13/15 (86.7)	Very High
Lithium + NSAIDs	2/15 (13.3)	Low	15/15 (100)	Very High	12/15 (80.0)	High
Colchicine + macrolides (except spiramycin) or pristinamycin	13/15 (86.7)	Very High	14/15 (93.3)	Very High	13/15 (86.7)	Very High

Abbreviations: ACEI, angiotensin-converting-enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; HIV, human immunodeficiency virus; MAOI, monoamine oxidase inhibitor; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors; SRNIs, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor; TCAs, tricyclic antidepressants.

^aLevels of agreement for inclusion of criteria rated in the first round for criteria for which consensus has been reached during the first round. For criteria with no consensus reached in the first round or new criteria added for the second round, the levels of agreement indicated are those obtained in the second round.

^bLevels of agreement for rational of criteria rated in the first round or in the second round (for criteria initially proposed in the first round). For new criteria added for the second round, the levels of agreement indicated are those obtained in the second round.

^cLevels of agreement for alternatives or recommendations of criteria rated in the second round.

^dProportions of experts (number of experts' responses/number of experts) who rated each criterion.

^eThe level of agreement (strongly agreed or agreed) was categorized as low (<65%), moderate (65-74%), high (75-84%), and very high (≥85%). Consensus was achieved for criteria with high or very high levels of agreement.

Table 3. Changes in explicit criteria between Delphi rounds

Criteria	First round				Second round		Final criteria
	Total	No consensus for inclusion	Added	Modified/revised ^a	Total	No consensus for inclusion	Total
Inappropriate drug duplications	7	0	1	1	7	0	7
Drug omissions/ Drug association omissions	15	0	1	0	16	0	16
Medications with unfavourable benefit/risk ratio and/or questionable efficacy	35	4	8	3	41	3	39
Medications with an unsuitable dose/duration	8	0	2	2	10	0	10
Medications at risk of exacerbating certain chronic and common clinical conditions	12	0	2	1	15	1	13
Inappropriate drug-drug interactions	16	1	6	1	22	3	19

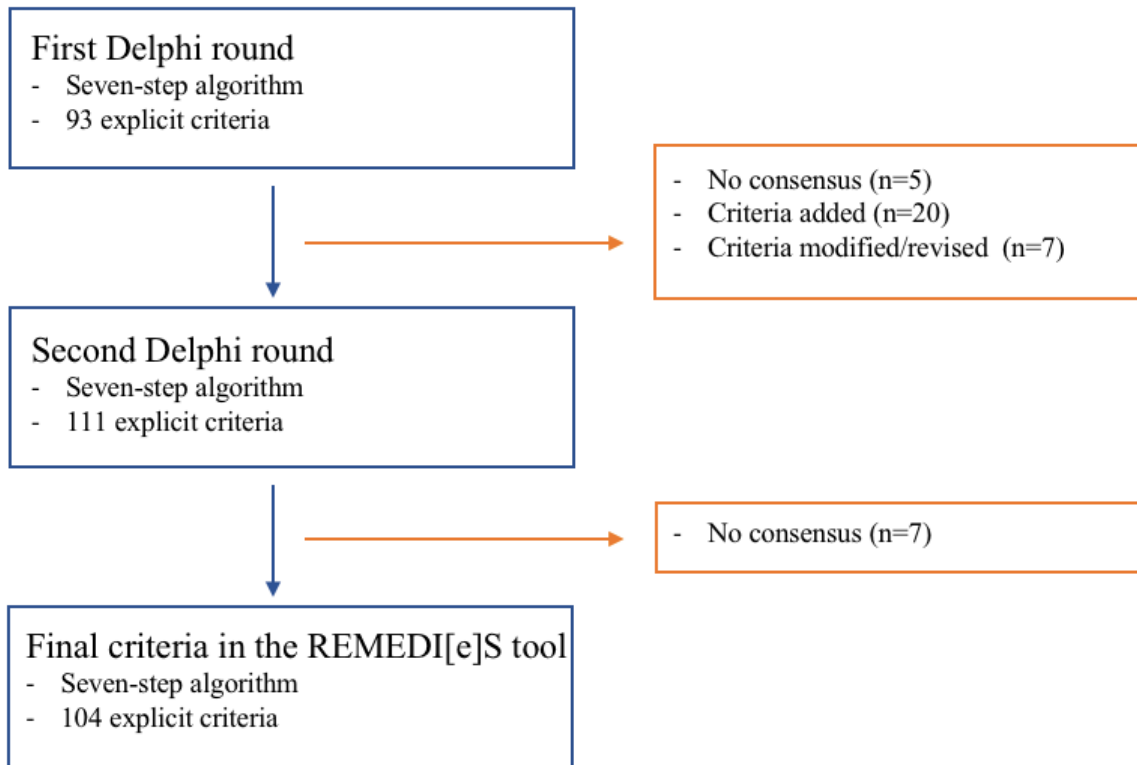
^aModified criteria with/without moving to another table or grouping some criteria within the same table.

Table 4. Criteria added/modified/removed for the REMEDI[e]S tool compared to the French Laroche list (2007)

Inappropriate drug duplications	
Concomitant use of 2 or more diuretics in arterial hypertension	Added
Concomitant use of 2 or more inhibitors of the renin-angiotensin system (≥ 2 ACEI, ≥ 2 ARB, ACEI/ARB)	Added
Concomitant use of 4 or more antihypertensive drugs	Added
Concomitant use of 2 or more antiplatelet drugs	Added
Concomitant use of 2 or more different analgesics of the same step	Added
Drug omissions/ Drug association omissions	
All omissions	Added
Medications with an unfavourable benefit/risk ratio and/or questionable efficacy	
Antiarrhythmics (Class Ia): hydroquinidine	Added
Analgesics (step 1): nefopam	Added
Antianginal agents: nicorandil	Added
Statins in primary prevention of cardiovascular events	Added
Antiplatelet agents for primary prevention of cardiovascular events: aspirin	Added
Antiplatelet agents: prasugrel	Added
Short-acting sulfonyleureas:	Added
Glinides: repaglinide	Added
Aluminium-based antacids (alone or in association)	Added
Antidiarrheals: loperamide	Added
Antiulcer: sucralfate	Added
Laxative lubricants: paraffin oil	Added
Fluoroquinolones	Added
Dopaminergic agonists (treatment of essential tremors)	Added
5-alpha-reductase inhibitors: dutasteride, finasteride	Added
Phenylbutazone	Removed; only available in extemporaneous preparations
Reserpine	Removed; commercialized only in association with a thiazide diuretic and low prescribing in older people.
Meprobamate	Removed; no longer on French market
Medications with an unsuitable dose and/or duration	
Colchicine > 1.5 mg/day on the first day of treatment for acute gout.	Added
Tramadol > 200 mg/day	Added
Benzodiazepines > 12 weeks (anxiolytic use)	Added
Benzodiazepines and nonbenzodiazepine hypnotics (Z-drugs) > 4 weeks (hypnotic use)	Added
Colchicine for prophylaxis of acute gout > 6 months	Added
Cotrimoxazole > 10 days	Added
Nitrofurantoin for curative treatment > 7 days	Modified
Medications at risk of exacerbation of certain chronic and frequent clinical conditions	
Orthostatic hypotension and alpha-1 blockers for urinary incontinence (includes benign prostatic hyperplasia)	Added
Stable chronic heart failure and nondihydropyridine calcium channel blockers/ NSAIDs/Dronedarone	Added
Chronic constipation and calcium channel blockers	Added
Peptic ulcers and NSAIDs	Added
Chronic heart failure and NSAIDs	Added
Inappropriate drug-drug interactions	
All drug-drug interactions except:	Added
Concomitant use of 2 or more drugs with anticholinergic properties	
Anticholinesterase drug (galantamine, rivastigmine, donepezil, neostigmine) and drugs with anticholinergic properties	
Abbreviations: ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.	

Figures

Figure 1. Flow chart of Delphi rounds



REview of potentially inappropriate MEDication pr[e]scribing in Seniors (REMEDI[e]S): French implicit and explicit criteria

European Journal of Clinical Pharmacology
Online Resource 1

Authors:

Barbara Roux, Julie Berthou-Contreras, Jean-Baptiste Beuscart, Marion Charenton-Blavignac, Jean Doucet, Jean-Pascal Fournier, Blandine de la Gastine, Sophie Gautier, Régis Gonthier, Valérie Gras, Muriel Grau, Pernelle Noize, Elisabeth Polard, Karen Rudelle, Marie-Blanche Valnet-Rabier, Thomas Tannou, Marie-Laure Laroche

Corresponding author:

Barbara Roux, Centre of Pharmacovigilance and Pharmacoepidemiology, Department of Pharmacology-Toxicology and Centre of Pharmacovigilance, University Hospital of Limoges, INSERM UMR 1248, Faculty of Medicine, University of Limoges; e-mail:

barbara.roux@unilim.fr

Contents:

Fig. 1. The seven-step algorithm (implicit criteria) for optimizing drug prescribing in older adults aged 75 years and over or aged 65 years and over with multimorbidity

Table 1. List of inappropriate drug duplications due to potential serious clinical consequences with no additional benefit expected in older adults aged 75 years and over or aged 65 years and over with multimorbidity

Table 2. List of medication omissions or combinations of medications for treatment or prevention of frequently encountered clinical conditions in older adults aged 75 years and over or 65 years and over with multimorbidity

Table 3. List of potentially inappropriate medications (unfavourable risk/benefit ratio and/or questionable efficacy) in older adults aged 75 years and over or aged 65 years and over with multimorbidity

Table 4. List of potentially inappropriate medications due to unsuitable dose and/or duration in older adults aged 75 years and over or aged 65 years and over with multimorbidity

Table 5. List of potentially inappropriate medications at risk of exacerbating certain chronic and common clinical conditions in older adults aged 75 years and over or aged 65 years and over with multimorbidity

Table 6. List of potentially inappropriate drug-drug interactions with potentially serious clinical consequences and frequently occurring in older adults aged 75 years and over or aged 65 years and over with multimorbidity

Fig. 1. The seven-step algorithm (implicit criteria) for optimizing drug prescribing in older adults aged 75 years and over or aged 65 years and over with multimorbidity

Fig. 1a. The seven-step algorithm

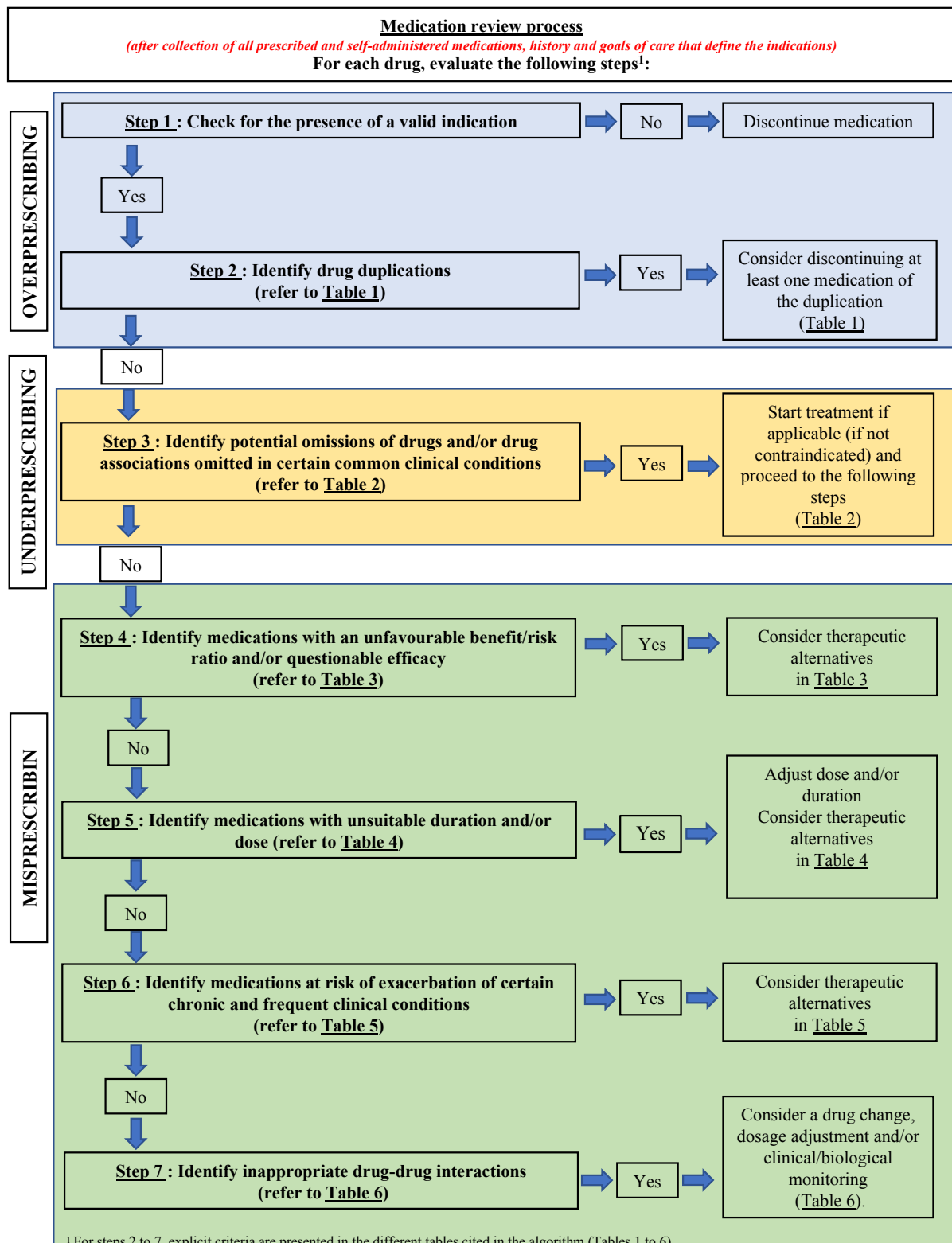


Fig. 1b. Additional instructions for the seven-step algorithm use

Instructions:

- The medication review process is based on a complete list of prescribed and self-administered medications, as well as a history and goals of care (indications).
- For each of the drugs, please apply the following successive analysis steps:
 - Steps 1 and 2 (overuse): begin by removing unnecessary and duplicate drugs;
 - Step 3 (underuse): identify clinical conditions that would require treatment (omission);
 - Steps 4 and 5 (misuse): identify potentially inappropriate medications in terms of unfavourable benefit/risk ratio and/or questionable efficacy, unsuitable duration/dose;
 - Steps 6 and 7 (misuse): check for potentially inappropriate interactions with certain clinical conditions and between drugs.
- Compliance should be assessed for each medication. Once the medication review process has been completed, compliance information will be refocused on medications that are now considered appropriate for the patient.
- As soon as a drug discontinuation is considered with/without a change in therapy or to non-pharmacological alternatives, plan the discontinuation if necessary with the initiation of follow-up.

Appendices

Table 1. List of inappropriate drug duplications due to potential serious clinical consequences with no additional benefit expected in older adults aged 75 years and over or aged 65 years and over with multimorbidity

	THERAPEUTIC CATEGORY	RATIONAL	RECOMMENDATIONS
	CARDIOLOGY		
D-1	Concomitant use of 2 or more diuretics in arterial hypertension	Increased risk of functional renal failure and serious hydroelectrolytic disorders (dysnatremia, dyskalemia).	No association; check compliance.
D-2	Concomitant use of 2 or more inhibitors of the renin-angiotensin system (≥ 2 ACEI, ≥ 2 ARB, ACEI/ARB)	Increased risk of renal failure and hyperkalemia, postural hypotension and syncope, with no proven beneficial effect on the reduction of cardiovascular mortality.	No association; check for compliance. Monotherapy is the rule (either an ACEI or an ARB depending on the patient's clinical conditions).
D-3	Concomitant use of 4 or more antihypertensive drugs	Risk of fluid and electrolyte disorders and functional renal failure. Increased risk of postural hypotension and falls.	No association; check compliance. Monitor blood pressure over 24 hours (e.g. ABPM), assess the absence of a secondary cause of high blood pressure (e.g., obstructive sleep apnea syndrome) and reassess the application of lifestyle and diet advice. Propose monotherapy at an optimized dose or to be increased to a maximum of 3 antihypertensive drugs [cf. criterion O-2].
D-4	Concomitant use of 2 or more antiplatelet drugs	Increased risk of bleeding.	No association; check compliance. With the exception of certain special situations limited in time (e.g. acute coronary post-syndrome, after stenting, history of myocardial infarction and/or subjects at high atherothrombotic risk). Refer to current recommendations.
	PAIN		
D-5	Concomitant use of 2 or more NSAIDs (the list of NSAIDs is defined in CC-3)	Increased risk of gastrointestinal ulcer and hemorrhage, functional renal failure and hyperkalemia, and increased risk of infection.	No association; check compliance. Reconsider indication, check contraindications. NSAIDs at the lowest effective dose and for the shortest duration possible outside the risk situations listed in CC-3, CC-7 and CC-11 criteria. Refer to these criteria to adjust management. Avoid indomethacin [cf. criterion B/R-24].

	THERAPEUTIC CATEGORY	RATIONAL	RECOMMENDATIONS
	PAIN		
D-6	Concomitant use of 2 or more different analgesics of the same step (excluding the association of two galenic forms of the same molecule, for example: delayed and immediate release form of morphine)	Potential of adverse effects without increasing efficiency.	No association; check compliance.
	NEURO-PSYCHIATRY		
D-7	Concomitant use of 2 or more psychotropic drugs of the same therapeutic class (≥ 2 benzodiazepines, ≥ 2 antidepressants, ≥ 2 antipsychotics)	Potential of adverse effects (cognitive disorders, confusion, problems of alertness, falls) without effectiveness increase.	No association; check compliance. Comprehensive reassessment of psychotropic treatment and planning for discontinuation of duplicate treatments in prevention of withdrawal syndrome.

Abbreviations: ABPM, ambulatory blood pressure; ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Table 2. List of medication omissions or combinations of medications for treatment or prevention of frequently encountered clinical conditions in older adults aged 75 years and over or 65 years and over with multimorbidity

	THERAPEUTIC CATEGORY	RECOMMENDATIONS
OMISSIONS OF DRUGS FOR CLINICAL CONDITION TO TREAT/PREVENT BY THERAPEUTIC SYSTEM		
CARDIOLOGY		
O-1	Atrial fibrillation	<p>In case of non-valvular atrial fibrillation: initiation of oral anticoagulant treatment after assessment of bleeding risk HAS BLED ≤ 2 and embolic risk CHADSVASC ≥ 2 (for men) / CHADSVASC ≥ 3 (for women). Available options:</p> <ul style="list-style-type: none"> - oral antivitamin K (warfarin) with a target INR: 2-3. - Direct oral anticoagulant (DOA): factor Xa inhibitors or direct thrombin inhibitor with an effective dosage adapted to renal function. <p>In case of valvular atrial fibrillation: anticoagulant treatment with oral antivitamin K (warfarin) always indicated with an INR target depending on the type of valve.</p> <p>In case of intolerance and/or contraindications to anticoagulants: low dose aspirin. Reminder: DOA contraindicated if creatinine clearance <30 mL/min for dabigatran and <15 mL/min for rivaroxaban/apixaban.</p>
O-2	Resistant arterial hypertension ($> 150/90$ mmHg)	<p>First: control blood pressure over 24 hours (e.g. ABPM), check the absence of a secondary cause of high blood pressure (e.g. obstructive sleep apnea syndrome), assess compliance with antihypertensive drugs if already introduced, and with lifestyle and diet advice.</p> <p>Second: propose monotherapy at an optimized dose or eventually increase to a maximum of 3 antihypertensive drugs with regular follow-up and check the absence of arterial hypotension [cf. criterion D-3].</p>
O-3	Chronic systolic heart failure	<p>Basic treatment with ACEI (or ARB if ACEI intolerance) and beta-blockers (bisoprolol, carvedilol, metoprolol, nebivololol) depending on the benefit/risk ratio and clinical/biological response.</p> <p>Depending on the stages of heart failure and the evolution, other treatments are possible: addition of diuretics if congestive symptoms, aldosterone antagonists or ARB, sacubitril/valsartan therapy in case of heart failure insufficiently controlled by ACEI and/or ARB.</p> <p>Reminder: Do not associate an ACEI and an ARB [cf. criterion D2]. Association of ACEI and sacubitril/valsartan is contraindicated (initiation of sacubitril/valsartan only possible 36 hours after discontinuation of ACEI).</p>

	THERAPEUTIC CATEGORY	RECOMMENDATIONS
	OMISSIONS OF DRUGS FOR CLINICAL CONDITION TO TREAT/PREVENT BY THERAPEUTIC SYSTEM	
	CARDIOLOGY	
O-4	Acute coronary post-syndrome in secondary prevention	Optimal treatment: antiplatelet agent (association aspirin/clopidogrel or aspirin/ticagrelor for 12 months then as monotherapy aspirin or clopidogrel (if aspirin contraindication)), beta-blocker, ACEI (or ARB if intolerance) and statin. Regular reassessment of treatment with a cardiologist.
O-5	Chronic coronary syndrome	Optimal association: antiplatelet agent (aspirin or clopidogrel if aspirin contraindication), beta-blocker and/or calcium channel blockers [except calcium channel blockers in criteria B/R-18] and/or nitrates, statin. Regular reassessment of treatment with a cardiologist.
	ENDOCRINOLOGY	
O-6	Diabetes with microalbuminuria	Prescription of an ACEI or ARB (if ACEI intolerance or for nephroprotection purposes) depending on the risk/benefit ratio, clinical/biological response and vital prognosis at 5 years.
	NEURO-PSYCHIATRY	
O-7	Major depression	First-line treatment: SSRIs or SNRIs. Second-line treatment: mianserine, mirtazapine. Third-line treatment: after psychiatric advice, TCAs for resistant severe depression.
	OPHTALMOLOGY	
O-8	Primary open-angle glaucoma	Topical treatment: prostaglandin analogues (latanoprost, travoprost, bimatoprost), beta-blockers (timolol), alpha-2 adrenergic agonists (brimonidine), carbonic anhydrase inhibitors (dorzolamide or brinzolamide).
	PNEUMOLOGY	
O-9	Chronic obstructive pulmonary disease	First-line treatment: short-acting inhaled beta-2 agonists or anticholinergics; long-acting inhaled beta-2 agonists or anticholinergics if dyspnea persists. Second-line treatment: association of inhaled corticosteroids and long-acting bronchodilators in individuals with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease with frequent exacerbations and significant symptoms.
	RHUMATOLOGY	
O-10	Confirmed osteoporosis (Bone Mineral Density T-scores more ≤ -2.5) and/or history of fragility fractures	For the prevention of osteoporotic fractures: calcium and vitamin D supplementation. As a first-line treatment, implementation of a treatment with bone resorption inhibitors (biphosphonates) with oral check-up before introduction and re-evaluation of the benefit/risk ratio after ≥ 5 years of use. or second-line treatment with selective estrogen receptor modulator (raloxifene), bone anti-resorptive agents (denosumab) or bone anabolic agents (teriparatide if history of at least two vertebral fractures) with a maximum total treatment duration of 24 months.

	THERAPEUTIC CATEGORY	RECOMMENDATIONS
OMISSIONS OF DRUGS FOR CLINICAL CONDITION TO TREAT/PREVENT BY THERAPEUTIC SYSTEM		
VACCINES		
O-11	Influenza	Vaccination recommended for all persons aged 65 years or over (seasonal dose).
O-12	Pneumococcus	Highly recommended for institutionalized older adults and older adults aged 65 years and over at risk of invasive pneumococcal infections (e.g. immunosuppression or underlying disease). Refer to the current vaccination schedule.
O-13	Zona	Vaccination recommended for adults aged 65 to 74 years. Refer to the current vaccination schedule.
OMISSION OF DRUG ASSOCIATIONS FOR THE PREVENTION OF ADVERSE EFFECTS UNDER CERTAIN CLINICAL CONDITIONS BY THERAPEUTIC SYSTEM		
PAIN		
O-14	Opioid treatment	For the prevention of opioid-induced constipation in at-risk individuals: proper hydration, dietary fibre and co-prescription of osmotic laxatives (first-line treatment) [cf. criteria B/R-32 and B/R-33].
RHUMATOLOGY		
O-15	Long-term corticoids (> 3 consecutive months with a dosage ≥ 7.5 mg/day prednisone equivalent)	In the prevention of corticosteroid-induced osteoporosis: association with corticosteroid therapy of calcium and vitamin D supplementation.
O-16	Weekly methotrexate treatment	For the prevention of gastrointestinal, hepatic and hematologic adverse effects of methotrexate: folic acid supplementation recommended (dose ≥ 5 mg/week) during methotrexate treatment (even at low doses). Folic acid should not be taken on the day of the weekly methotrexate administration.

Abbreviations: ABPM, ambulatory blood pressure; ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; DOA, Direct oral anticoagulant; SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors; SNRIs, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor; TCAs, tricyclic antidepressants.

Table 3. List of potentially inappropriate medications (unfavourable risk/benefit ratio and/or questionable efficacy) in older adults aged 75 years and over or aged 65 years and over with multimorbidity

Table 3a – Medications with anticholinergic properties

Main anticholinergic effects:

- Central effects: sedation with risk of falls, cognitive impairment, confusion, hallucinations, delirium, agitation, irritability, orthostatic hypotension.
- Peripheral effects: constipation, urinary disorders and urinary retention, dry mouth, xerophthalmia, tachycardia, accommodation disorders, visual disorders, mydriasis, disturbance of thermoregulation with hyposudation.

	THERAPEUTIC CATEGORY	RATIONAL	ALTERNATIVES
	ALLERGOLOGY		
B/R-1	First generation antihistamines Brompheniramine Chlorpheniramine Cyproheptadine Dexchlorpheniramine Diphenhydramine Hydroxyzine Méquitazine Pheniramine Promethazine Triprolidine	Anticholinergic effects.	As first-line treatment, intranasal saline treatment is preferred. If pharmacological treatment is necessary, choose an antihistamine without or with little anticholinergic properties: levocetirizine, cetirizine, desloratadine, loratadine, fexofenadine, mizolastine, bilastine, ebastine, rupatadine.
	CARDIOLOGY		
B/R-2	Antiarrhythmics (Class Ia) Disopyramide Hydroquinidine	Anticholinergic effects with increased risk of conduction disorders. Risk of heart failure with disopyramide.	Prefer other antiarrhythmics without anticholinergic properties (e.g. sotalol, amiodarone) in agreement with a cardiologist.
	PAIN		
B/R-3	Analgesics (step I) Nefopam	Anticholinergic and other adverse effects such as nausea and convulsions.	Not indicated for the symptomatic treatment of chronic pain. Prefer paracetamol as step I analgesic or step II analgesics if paracetamol is ineffective [cf. alternatives of CC-3 criterion].

	THERAPEUTIC CATEGORY	RATIONAL	ALTERNATIVES
	HEPATO-GASTROENTEROLOGY		
B/R-4	<p>Antiemetics (excludes use in palliative care and post-chemotherapy)</p> <p>Dimenhydrinate Diphenhydramine Meclozine Metopimazine Scopolamine (transdermal route)</p>	Anticholinergic effects.	If pharmacological treatment is necessary: domperidone (< 30 mg/day) if no contraindication. Treatment limited to 7 days.
B/R-5	<p>Gastrointestinal antispasmodics</p> <p>Chlordiazepoxide-clidinium Atropine Sulfate (injectable route) Scopolamine (injectable route) (excluding use in palliative care)</p>	Anticholinergic effects and questionable efficacy.	<p>In first intention, give priority to hygienic and dietetic measures (consumption of dietary fibres without excess, reduction in the consumption of fatty foods, limiting soft drinks, <i>etc.</i>).</p> <p>If pharmacological treatment is necessary, prefer gastrointestinal antispasmodics devoid of anticholinergic properties: phloroglucinol, trimebutine, pinaverium.</p>
	NEURO-PSYCHIATRY		
B/R-6	<p>Tricyclic antidepressants</p> <p>Amitriptyline Amoxapine Clomipramine Dosulépine Doxepin Imipramine Maprotiline Nortriptyline Trimipramine</p>	<p>Anticholinergic effects and risk of cardiotoxicity in case of overdose.</p> <p>Not recommended as a first-line treatment for depression.</p>	<p>In the first-line treatment: SSRI or SRNI; in second-line treatment: mianserin, mirtazapine [cf. criterion O-7].</p> <p>Start low-dose treatment and gradually increase to the minimum effective dose. Reassess treatment during the first 3-4 weeks and adjust the dosage as necessary based on clinical response.</p>
B/R-7	<p>Antiparkinsonian agents</p> <p>Biperiden Trihexyphenidyl Tropatépine</p>	<p>Anticholinergic effects.</p> <p>Increased risk of gait disorders and falls.</p>	Prefer other antiparkinsonian drugs such as dopaminergic agonists as a first-line treatment.

	THERAPEUTIC CATEGORY	RATIONAL	ALTERNATIVES
	NEURO-PSYCHIATRY		
B/R-8	Phenothiazine antipsychotics Chlorpromazine Cyamemazine Flupenthixol Fluphenazine Levomepromazine Pipotiazine Pimozide Prochlorperazine PropERICIAZINE Zuclopenthixol	Anticholinergic effects with increased risk of cardiotoxicity (QT interval prolongation), gait disorders with risk of falls and head injuries, stroke and death.	Prefer antipsychotics without or with low anticholinergic properties (e.g. risperidone, olanzapine, tiapride depending on the indication).
B/R-9	Antivertigo Meclozine	Anticholinergic effects.	Lack of drug alternatives with proven efficacy for the treatment of dizziness.
B/R-10	Anxiolytics Chlordiazepoxide/Clidinium Hydroxyzine	Anticholinergic effects and risk of QT interval prolongation with hydroxyzine.	Prefer non-pharmacological alternatives (behavioural approaches and/or cognitive-behavioural therapy). If a pharmacological approach is necessary, prefer: <ul style="list-style-type: none"> - for chronic anxiety (evolving for at least 6 months): a background treatment with antidepressants (SSRI, SRNI); - for acute anxiety episodes: short or intermediate half-life benzodiazepines or nonbenzodiazepine hypnotics (Z-drugs) among the following anxiolytics (half-life in ascending order): clonazepam, oxazepam, lorazepam, alprazolam. Refer to DO-4 and DU-1 criteria for dose and duration of treatment.
B/R-11	Hypnotics Alimemazine Doxylamine Promethazine	Anticholinergic effects.	Prefer non-pharmacological alternatives (behavioural approaches and/or cognitive-behavioural therapy). If a pharmacological approach is necessary, prefer: first line treatment: melatonin; second-line treatment: short or intermediate half-life benzodiazepines or nonbenzodiazepine hypnotics (Z-drugs) among the following hypnotics (half-life in

	THERAPEUTIC CATEGORY	RATIONAL	ALTERNATIVES
			ascending order): zolpidem, zopiclone, loprazolam, lormetazepam, estazolam. Refer to DO-4 and DU-2 criteria for dose and duration of treatment.
	PNEUMOLOGY		
B/R-12	Antitussives Oxomemazine Pimethixene Promethazine	Anticholinergic effects and questionable efficacy.	In first intention: investigate and treat the cause of the cough (e.g. cough with ACEI/ARB, infectious cough, <i>etc.</i>). If pharmacological treatment is necessary, prefer: antitussives without anticholinergic and without opioid properties (helicidine, oxeladin, pentoxyverine). Reminder: antitussives are contraindicated in case of productive cough.
	UROLOGY		
B/R-13	Urinary antispasmodics Fesoterodine Oxybutynin Solifenacin Tolterodine	Anticholinergic effects.	Prefer one drug: - without anticholinergic properties: mirabegron; - with low anticholinergic properties: flavoxate only in women. - with less central anticholinergic effects (less crossing of the blood-brain barrier): trospium.

Abbreviations: ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor; SNRI, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor.

Table 3b. Other medications

	THERAPEUTIC CATEGORY	RATIONAL	ALTERNATIVES
	CARDIOLOGY		
B/R-14	Antianginal agents Nicorandil	Risk of mucocutaneous ulcerations. Increased risk of orthostatic hypotension in associations with other antihypertensive drugs.	Not recommended as a first-line treatment for the symptomatic treatment of stable angina. Prefer as first-line treatment: beta-blockers and/or calcium channel blockers (except calcium channel blockers of criteria B/R-17); second-line treatment: long-acting nitrates (oral or transdermal route).
B/R-15	Centrally acting antihypertensives Clonidine Methyldopa Moxonidine Filmenidine	Increased risk of orthostatic hypotension, bradycardia, syncope and falls. Risk of sedation, depressive syndrome and constipation.	Not recommended as a first-line treatment for arterial hypertension. Prefer as first-line treatment: other classes of antihypertensives except alpha-1 blockers [cf. criterion B/R-16] and immediate-release calcium channel blockers [cf. criterion B/R-17].
B/R-16	Peripherally acting antihypertensives (alpha-1 blockers) Doxazosin Prazosine Urapidil	Increased risk of orthostatic hypotension and falls, dizziness, sleep disturbances and urinary incontinence.	Not recommended as a first-line treatment for arterial hypertension. Prefer as first-line treatment: other classes of antihypertensive drugs except centrally acting antihypertensives [cf. criterion B/R-15] and immediate-release calcium channel blockers [cf. criterion B/R-17].
B/R-17	Immediate release calcium channel blockers Nicardipine	Increased risk of orthostatic hypotension and reflex tachycardia with immediate-release forms. Increased risk of cardiovascular complications (myocardial ischemia).	Prefer extended-release forms of nifedipine or other calcium channel blockers (nifedipine, amlodipine, lercanidipine) or other classes of antihypertensives (ACEI, ARB, thiazide or loop diuretics, beta-blockers) except centrally acting antihypertensives and alpha-1 blockers (cf. criteria B/R-15 and B/R-16).
B/R-18	Statins in primary prevention of cardiovascular events	Lack of conclusive evidence of the efficacy of statins in reducing all-cause mortality in individuals > 75 years at low cardiovascular risk in primary prevention. Musculoskeletal adverse effects (myalgia, myopathies, rhabdomyolysis), risk of diabetes and hepatic injury.	Not recommended for primary prevention in individuals > 75 years at low cardiovascular risk; therapeutic abstention. Control of cardiovascular risk factors: hygienic and dietary measures (smoking cessation, physical activity, balanced diet without restrictive diet), antihypertensive and/or antidiabetic treatment, <i>etc.</i>

	THERAPEUTIC CATEGOTY	RATIONAL	ALTERNATIVES
	CARDIOLOGY		
B/R-19	Antiplatelet agents for primary prevention of cardiovascular events (excluding prevention of thromboembolic complications of atrial fibrillation if intolerance and/or contraindications to anticoagulants, [cf. criterion O-1]). Aspirin (≤ 375 mg/day)	Increased risk of bleeding with uncertain efficacy in primary prevention of cardiovascular events in older adults ≥ 70 years.	Not recommended for use in older adults ≥ 70 years for primary prevention of cardiovascular events. Control of cardiovascular risk factors [cf. criteria B/R-18].
B/R-20	Antiplatelet agents Dipyridamole (excludes the injectable form for cardiovascular function testing)	Increased risk of vasodilation and orthostatic hypotension with risk of falls.	Prefer other antiplatelet agents (except prasugrel [cf. criterion B/R-21] and ticlopidine [cf. criterion B/R-22]): aspirin (except in primary prevention [cf. criterion B/R-19]) or clopidogrel.
B/R-21	Antiplatelet agents Prasugrel	Increased risk of bleeding in older adults ≥ 75 years and weight less than 60 kg.	Prefer other antiplatelet agents (except dipyridamole [cf. criterion B/R-20] and ticlopidine [cf. criterion B/R-22]): aspirin (except in primary prevention [cf. criterion B/R-19]) or clopidogrel.
B/R-22	Antiplatelet agents Ticlopidine	Severe hematological and hepatic toxicity.	Prefer other antiplatelet agents (except dipyridamole [cf. criterion B/R-20] and prasugrel [cf. criterion B/R-21]): aspirin (except in primary prevention [cf. criterion B/R-19]) or clopidogrel.
B/R-23	Phlebotonics Diosmin Ginkgo biloba Rutoside Troloxerutin	Questionable efficacy.	Therapeutic abstention. Non-pharmacological treatments (venous contention, <i>etc.</i>)
	PAIN		
B/R-24	NSAIDs Indomethacin (excludes ophthalmic)	More common neuropsychic adverse effects for indomethacin compared to other NSAIDs. Risk of gastrointestinal bleeding and ulcerations. Increased risk of renal failure and high blood pressure.	After reconsideration of the indication and verification of contraindications: other NSAIDs as monotherapy, at the lowest effective dose and for the shortest possible duration outside the clinical conditions at risk listed in criteria CC-3, CC-7, CC-13 and D4. Refer to these criteria to adjust management.

	THERAPEUTIC CATEGOTY	RATIONAL	ALTERNATIVES
	PAIN		
B/R-25	Skeletal muscle relaxants Baclofen Methocarbamol	Drowsiness and sedation with risk of falls and fractures.	Prefer non-pharmacological treatments (heat application, physiotherapist, <i>etc.</i>).
	ENDOCRINOLOGY		
B/R-26	Long- and short-acting sulfonylureas Glibenclamide Gliclazide Glimepiride Glipizide	Risk of severe hypoglycemia.	Prefer other classes of antidiabetic drugs (except glinides [cf. criterion B/R-27]) depending on blood glucose control and diabetes progression.
B/R-27	Glinides Repaglinide	Risk of severe hypoglycemia and lack of evidence regarding the reduction of cardiovascular risk. No clinical studies in older adults ≥ 75 years in the treatment of type 2 diabetes.	Not recommended for use in older adults ≥ 75 years in the treatment of type 2 diabetes. Prefer other classes of antidiabetic drugs (except sulfonylureas [cf. criterion B/R-26]) depending on blood glucose control and diabetes progression.
	HEPATO-GASTROENTEROLOGY		
B/R-28	Aluminium-based antacids (alone or in association) Aluminium hydroxide Aluminium phosphate	Questionable efficacy with risk of aluminum encephalopathy in cases of severe renal failure and aluminum-induced constipation. Drug interaction if not administered in a timely manner with other drugs.	Prefer other locally acting antacids: antacids with sodium bicarbonate/sodium alginate (beware of the salt intake), dimethicone. Respect the remote intake of other drugs (> 2 hours).
B/R-29	Antidiarrhea Loperamide	Morphinic adverse effects (drowsiness, confusion, dizziness, fecal impaction). Increased risk of infection in case of infectious diarrhea by slowing down transit.	In first intention, prefer hygiene and dietary measures (consumption of cooked food, limiting spices, coffee, alcohol and fatty foods, hand washing, <i>etc.</i>). If pharmacological treatment is necessary: consider treatment with diosmectite, racecadotril.
B/R-30	H2-receptor antagonists Cimetidine	Increased risk of confusion and drug interactions.	Prefer other antisecretory agents: PPIs (< 8 weeks) [cf. DU-6 criteria] or other H2-receptor antagonists (famotidine, ranitidine).

	THERAPEUTIC CATEGORY	RATIONAL	ALTERNATIVES
	HEPATO-GASTROENTEROLOGY		
B/R-31	Antiulcer Sucralfate	Questionable efficacy with increased risk of bezoar and risk of aluminic encephalopathy in cases of severe renal failure and aluminium-induced constipation. Drug interaction with other drugs if not administered in a timely manner.	Prefer other antisecretory agents: PPIs (< 8 weeks) [cf. DU-6 criteria] or other H2-receptor antagonists (famotidine, ranitidine).
B/R-32	Laxative lubricants Paraffin oil	Risk of inhalation and lipoid pneumopathy in older adults with swallowing problems. Aggravation of anal incontinence and disorders of digestive absorption (reduced absorption of fat-soluble vitamins with prolonged use).	Prefer monotherapy with osmotic laxatives (macrogol, lactulose).
B/R-33	Stimulant laxatives Bisacodyl Docusate sodium Anthracene laxatives (cascara, senna glycosides, aloe) Sodium picosulfate	Colon irritation and abdominal pain. Increased risk of hypokalemia, especially in association with other hypokalemic drugs.	Prefer monotherapy with osmotic laxatives (macrogol, lactulose).
	INFECTIOLOGY		
B/R-34	Fluoroquinolones	Increased risk in older adults of tendinopathies (common with associated corticosteroid therapy), hypoglycemia or hyperglycemia in diabetic individuals, neuro-psychiatric disorders (confusion), convulsions, QT interval prolongation, aortic aneurysm and aortic dissection. Drug interactions (potentiation of vitamin K antagonists effects) and increased risk of antibiotic resistance.	Not recommended as a first-line treatment in older adults (except for documented infections such as male urinary tract infections, pyelonephritis due to <i>extended-spectrum beta-lactamases (ESBL)-producing Enterobacteriaceae</i> Prefer other antibiotics according to current recommendations and/or according to the antibiogram.
	NEURO-PSYCHIATRY		
B/R-35	Long-acting anxiolytic benzodiazepines (half-life > 20 hours) Bromazepam Chlordiazepoxide/Clidinium Clobazam Clorazepate	Increased risk of adverse effects due to longer half-life as metabolism decreases with age. Central nervous system adverse effects (confusion, cognitive disorders, psychomotor disorders, behavioural disorders and altered day/night cycle). Risk of falls and fractures, loss of functional independence.	Prefer non-pharmacological alternatives (behavioural approaches and/or cognitive-behavioural therapy). If a pharmacological approach is necessary (failure of non-pharmacological alternatives), prefer: for chronic anxiety (evolving for at least 6 months): a background treatment with antidepressants (SSRI, SRNI);

	THERAPEUTIC CATEGOTY	RATIONAL	ALTERNATIVES
	NEURO-PSYCHIATRY		
B/R-35	Diazepam Loflazepate Nordazepam Przepam	Risk of physical and psychological dependence in case of prolonged use.	for acute anxiety episodes: short or intermediate half-life benzodiazepines or nonbenzodiazepine hypnotics (Z-drugs) among the following anxiolytics (half-life in ascending order): clotiazepam, oxazepam, lorazepam, alprazolam. Refer to DO-4 and DU-1 criteria for dose and duration of treatment.
B/R-36	Long-acting hypnotic benzodiazepines (half-life > 20 hours) Nitrazepam	Cf. criterion B/R-35.	Prefer non-pharmacological alternatives (behavioural approaches (sleep hygiene rules) and/or cognitive-behavioural therapy). If a pharmacological approach is necessary, prefer: first line treatment: melatonin; second-line treatment: short or intermediate half-life benzodiazepines or nonbenzodiazepine hypnotics (Z-drugs) among the following hypnotics (half-life in ascending order): zolpidem, zopiclone, loprazolam, lormetazepam, estazolam. Refer to DO-4 and DU-2 criteria for dose and duration of treatment.
B/R-37	Dopaminergic agonists for treatment of essential tremors Apomorphine L-dopa Piribedil Pramipexole Ropinirole Rotigotine	No proven efficacy in essential tremor. Increased risk of adverse effects: delirium, hallucinations, dizziness, orthostatic hypotension and digestive disorders.	Therapeutic abstention. Consider beta-blockers in very incapacitating essential tremors according to the benefit/risk ratio and cardiovascular risk.
B/R-38	Cerebral vasodilators Gingko biloba Pentoxifylline Piracetam Moxisylyte	Questionable efficacy; risk of orthostatic hypotension, falls and syncope.	No indication for cerebral vasodilators, not to be used.

	THERAPEUTIC CATEGOTY	RATIONAL	ALTERNATIVES
	UROLOGY		
B/R-39	5-alpha-reductase inhibitors Dutasteride Finasteride	Questionable efficacy in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Significant risk of depressive disorders including suicide.	As a first-line treatment, alpha-1-blockers (alfuzosin, doxazosin, silodosin, tamsulosin, terazosin) should be preferred unless patients are subject to orthostatic hypotension and/or treated with antihypertensives [cf. CC-1 criterion].

Abbreviations: ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; PPIs, proton-pump inhibitors; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor; SNRI, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor.

Table 4. List of potentially inappropriate medications due to unsuitable dose and/or duration in older adults aged 75 years and over or aged 65 years and over with multimorbidity

		RATIONAL	ALTERNATIVES
	UNSUITABLE DOSE		
DO-1	Colchicine > 1.5 mg/day on the first day of treatment for acute gout.	<p>Risk of overdose with gastrointestinal disorders (diarrhea, nausea, vomiting, abdominal pain), hypotension, hematological disorders (pancytopenia), polypnea, nephrotoxicity and multivisceral failure potentially fatal.</p> <p>Risk of drug interactions [cf. criterion I-22].</p>	<p>Use the following dosing regimen in the treatment of acute gout: D1 (1 mg loading dose then 0.5 mg one hour later), D2 (1 mg/day), D3 (0.5 mg/day), D4 to D7 (0.5 mg/day). Adjust dosage according to renal function.</p> <p>Do not use the form associated with opium (tiemonium) which may mask diarrhea as the first manifestation of colchicine overdose.</p> <p>In case of diarrhea: discontinue with re-introduction of colchicine at a lower dosage (0.5 mg/day).</p>
DO-2	Digoxin > 0.125 mg/day or digoxin serum concentration > 1.2 µg/L	<p>Increased sensitivity to digoxin in older adults (drug with a narrow therapeutic range).</p> <p>Risk of intoxication in individuals with severe renal failure.</p> <p>Signs of overdose: digestive disorders (vomiting, diarrhea), conduction and heart rhythm disorders, psychiatric disorders (confusion, hallucinations, delirium) and colour vision abnormalities.</p>	<p>Dosage reduction and adaptation to renal function: digoxin ≤ 0.125 mg/day or adapt the dose to maintain digoxin level between 0.5 and 1.2 µg/L.</p>
DO-3	Tramadol > 200 mg/day	<p>Prolonged elimination half-life in individuals > 75 years.</p> <p>Central nervous system adverse effects (confusion, dizziness with risk of falls), digestive disorders (nausea).</p> <p>Serotonergic properties with risk of serotonin syndrome if association with other serotonergic drugs [cf. criterion I-16].</p>	<p>Recommend not to exceed 200 mg/day in individuals > 75 years.</p> <p>Maintenance dose: 50 to 100 mg, in 2 doses, with a 9-hour interval between each dose. Treatment for the shortest possible duration.</p> <p>Avoid the prolonged release form (higher risk of adverse effects due to delayed elimination).</p> <p>If analgesia is insufficient: prefer another step II analgesic (association with paracetamol due to the lower dose of opioids) or consider a change to step III analgesic.</p>

		RATIONAL	ALTERNATIVES
	UNSUITABLE DOSE		
DO-4	Short or intermediate half-life benzodiazepines or nonbenzodiazepine hypnotics (Z-drugs) > half the dose given in young adults Lorazepam > 3 mg/day, oxazepam > 30 mg/day, alprazolam > 2 mg/day, clotiazepam > 5 mg/day, loprazolam > 0.5 mg/day, lormetazepam > 0.5 mg/day, zolpidem > 5mg/day, zopiclone > 3.75 mg/day, estazolam > 1 mg/day	No evidence of superior efficacy when the dose is above half that prescribed to young adults with increased risk of adverse effects (confusion, cognitive disorders, psychomotor disorders, behavioural disorders and altered day/night cycle). Risk of falls and fractures, loss of functional independence. Risk of physical and psychological dependence in case of prolonged use.	Prefer non-pharmacological alternatives: behavioural approaches and/or cognitive-behavioural therapy. If a pharmacological approach is necessary, prefer: for chronic anxiety (evolving for at least 6 months): a background treatment with antidepressants (SSRI, SNRI); for sleep disorders: melatonin. If treatment with benzodiazepines is necessary (failure of other alternatives): short or intermediate half-life benzodiazepines or nonbenzodiazepine hypnotics (Z-drugs) [cf. alternatives of criteria DU-1 and DU-2] at a dose less than or equal to half the dose recommended for young adults and respect the recommended treatment duration [cf. criteria DU-1 and DU-2].
	UNSUITABLE DURATION		
DU-1	Benzodiazepines > 12 weeks (anxiolytic use) Alprazolam Bromazepam Chlordiazepoxide/Clidinium Clobazam Clorazepate Clotiazepam Diazepam Loflazepate Lorazepam Oxazepam Nordazepam Prazepam	Increased risk of adverse effects due to longer half-life as metabolism decreases with age. Adverse effects on the central nervous system (confusion, cognitive disorders, psychomotor disorders, behavioural disorders and altered day/night cycle). Risk of falls and fractures, loss of functional independence. Risk of physical and psychological dependence in case of prolonged use.	Determine in accordance with the patient a discontinuation date at initiation and propose a slow dose tapering. Prefer non-pharmacological alternatives: behavioural approaches and/or cognitive-behavioural therapy.
DU-2	Benzodiazepines and nonbenzodiazepine hypnotics (Z-drugs) > 4 weeks (hypnotic use) Estazolam	Cf. criterion DU-1.	Determine in accordance with the patient a discontinuation date at initiation and propose a slow dose tapering. Prefer non-pharmacological alternatives: behavioural approaches (sleep hygiene rules) and/or cognitive-

		RATIONAL	ALTERNATIVES
	UNSUITABLE DURATION		
DU-2	Loprazolam Lormetazepam Nitrazepam Z-drugs: Zolpidem Zopiclone		behavioural therapy.
DU-3	Colchicine for prophylaxis of acute gout > 6 months	Unfavourable benefit/risk ratio during prolonged use. Risk of drug interactions [cf. criterion I-22] and overdose with potentially fatal consequences [cf. criterion DO-1].	Prophylaxis of up to 6 months recommended for the prevention of acute gout when initiating treatment with a hypouricemic agent. Prophylactic treatment with colchicine at a dose of 0.5 mg/day (not to exceed 1 mg/day) and dose adjustment according to clinical response, benefit/risk ratio and renal function. Do not use the form associated with opium which may mask diarrhea as the first manifestation of colchicine overdose. In case of diarrhea: discontinue with re-introduction of colchicine at a lower dosage (0.5 mg/day).
DU-4	Cotrimoxazole > 10 days (excludes treatment in the context of transplantation, prevention of infections in HIV-infected individuals)	Hematologic adverse effects more common in older adults ≥65 years. Risk of hyperkalemia and renal failure, and drug-drug interactions (vitamin K antagonists, hypoglycemic sulfonyleureas, etc.).	Treatment limited to 10 days with hematological monitoring. If treatment considered > 10 days depending on the infection to be treated: give preference to another antibiotic according to the current recommendations and according to the antibiogram.
DU-5	Nitrofurantoin for curative treatment > 7 days	Pulmonary and hepatic toxicities (including some of immuno-allergic origin) more frequent in older adults > 65 years; risk of peripheral neuropathies. Adverse effects especially with prolonged treatment (continuous or intermittent).	Short-term curative treatment (5 to 7 days) for documented cystitis (mandatory urine cytobacteriological testing) in women in the absence of contraindications (creatinine clearance < 45 ml/min).
DU-6	Proton Pump Inhibitors (PPIs) > 8 weeks	Risk of adverse effects with long-term use such as pneumopathies, <i>Clostridium difficile</i> pseudomembranous colitis, hypocalcemia with risk of osteoporosis and fractures, hyponatremia, hypomagnesemia, iron and vitamin B12 deficiency.	Do not re-introduce PPI therapy: - without endoscopic evidence that an old peptic ulcer is still active; - for the prevention of antiplatelet agent-induced injury in individuals without a history of peptic ulcer disease or without treatment with anticoagulant or corticosteroid

		RATIONAL	ALTERNATIVES
	UNSUITABLE DURATION		
DU-6	Proton Pump Inhibitors (PPIs) > 8 weeks		<p>therapy;</p> <ul style="list-style-type: none"> - without a proven <i>Helicobacter pylori</i> infection; - after treatment for up to 8 weeks for NSAID-induced peptic ulcer disease. <p>Associate a PPI with an NSAID only during the duration of NSAID therapy in individuals at risk (>65 years or with a history of peptic ulcer disease or treated with antiplatelet agent, anticoagulant or corticosteroid therapy).</p> <p>If long-term use is necessary (recurrence of esophagitis on gastroesophageal reflux, maintenance treatment of peptic ulcer disease): use the lowest effective dose.</p>

Abbreviations: ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; HIV, human immunodeficiency virus; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; PPIs, proton-pump inhibitors; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor; SNRI, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor.

Table 5. List of potentially inappropriate medications at risk of exacerbating certain chronic and common clinical conditions in older adults aged 75 years and over or aged 65 years and over with multimorbidity

	THERAPEUTIC CATEGORY	RATIONAL	ALTERNATIVES
	CARDIOLOGY		
	ORTHOSTATIC HYPOTENSION		
CC-1	Alpha-1 blockers for urinary incontinence (includes benign prostatic hyperplasia) Alfuzosin Doxazosin Silodosine Tamsulosin Terazosin Conventional and atypical antipsychotics Nitrates Drugs with anticholinergic properties [cf. criteria B/R-1 to B/R-14].	Increased risk of orthostatic hypotension with risk of falls, especially in individuals prone to orthostatic hypotension and treated with antihypertensive drugs.	To be considered in individuals subject to orthostatic hypotension and/or treated with antihypertensive drugs.
	STABLE CHRONIC HEART FAILURE		
CC-2	Nondihydropyridine calcium channel blockers Diltiazem Vérapamil	Risk of worsening heart failure by negative inotropic effect (contraindication if ejection fraction < 35%; monitoring necessary if ejection fraction > 35%).	Calcium channel blockers without negative inotropic effect: dihydropyridines (e.g. nifedipine, amlodipine, lercanidipine) except immediate-release calcium channel blockers [cf. criterion B/R-17].
CC-3	NSAIDs Aceclofenac Mefenamic acid Niflumic acid Tiaprofenic acid Alminoprofen Aspirin > 375 mg/day Celecoxib Dexketoprofen Diclofenac	Risk of chronic heart failure decompensation.	For anti-inflammatory purposes prefer: corticoids for the shortest duration. For analgesic purposes, prefer: first-line treatment: step I analgesics (paracetamol except nefopam [cf. criterion B/R-3]); second-line treatment: step II analgesics (associations with paracetamol are preferred due to the lower dose of opioids or tramadol without exceeding the recommended dosage [cf. DO-3 criterion]).

	THERAPEUTIC CATEGORY	RATIONAL	ALTERNATIVES
	CARDIOLOGY		
	STABLE CHRONIC HEART FAILURE		
CC-3	Etodolac Etoricoxib Fenoprofen Flurbiprofen Ibuprofen Indomethacin Ketoprofen Meloxicam Nabumetone Naproxen Parecoxib Piroxicam Sulindac Tenoxicam		
CC-4	Antiarrhythmics (class IV) in atrial fibrillation Dronedarone	Risk of cardiac decompensation in individuals with severe heart failure. Risk of heart failure, stroke and cardiovascular death in individuals with permanent atrial fibrillation (>6 months).	Prefer other antiarrhythmic agents indicated for the prevention of atrial fibrillation recurrence depending on the underlying cardiac disease (e.g. sotalol, amiodarone) in accordance with a cardiologist.
	HEPATO-GASTROENTEROLOGY		
	CHRONIC CONSTIPATION		
CC-5	Drugs with anticholinergic properties (criteria B/R-1 to B/R-14, I-18)	Risk of increased constipation and intestinal occlusion.	Alternatives of criteria B/R-1 to B/R-14.
CC-6	Antihypertensives Centrally acting antihypertensives: Clonidine Methyldopa Moxonidine Filmenidine Calcium channels blockers: Dihydropyridines Verapamil, Diltiazem	Risk of increased constipation and intestinal occlusion.	Prefer other classes of antihypertensive drugs (ACEI, ARB, thiazide or loop diuretics, beta-blockers) except peripheral acting antihypertensives [cf. criterion B/R-16] and immediate-release calcium channel blockers [cf. criterion B/R-17].

	THERAPEUTIC CATEGORY	RATIONAL	ALTERNATIVES
	HEPATO-GASTROENTEROLOGY		
	PEPTIC ULCERS		
CC-7	NSAIDs [cf. CC-3 criterion]	Increased risk of peptic ulcers especially in individuals at risk (history of peptic ulcer or corticosteroid treatment). Increased risk of bleeding from existing peptic ulcers in individuals receiving antiplatelet or anticoagulant therapy.	For anti-inflammatory purposes prefer: corticoids for the shortest duration. For analgesic purposes, prefer: first-line treatment: step I analgesics (paracetamol except nefopam [cf. criterion B/R-3]); second-line treatment: step II analgesics (associations with paracetamol are preferred due to the lower dose of opioids or tramadol without exceeding the recommended dosage [cf. DO-3 criterion]). If NSAID essential: association with a PPI for the duration of NSAID therapy [cf. DU-6 criterion].
	NEURO-PSYCHIATRY		
	MAJOR NEUROCOGNITIVE DISORDERS		
CC-8	Benzodiazepines and nonbenzodiazepines (Z-drugs) Alprazolam Clobazam Clonazepam Clorazepate Clotiazepam Diazepam Estazolam Loflazepate Loprazolam Lorazepam Lormetazepam Nitrazepam Nordazepam Oxazepam Prazepam Zolpidem Zopiclone	Risk of worsening cognitive disorders and/or occurrence of confusion, risk of falls.	Limit their prescription as much as possible. Prefer non-pharmacological alternatives: behavioural approaches and/or cognitive-behavioural therapy. If a pharmacological approach is necessary, prefer: for chronic anxiety (evolving for at least 6 months): a background treatment with antidepressants (SSRI, SNRI); for sleep disorders: melatonin. If benzodiazepine treatment is necessary (failure of other alternatives): limit the dose and duration of prescription as much as possible [cf. criteria DO-4 and DU-1/DU-2]. Prefer short or intermediate half-life benzodiazepines or nonbenzodiazepine hypnotics (Z-drugs) [cf. alternative criteria DU-1 and DU-2].

	THERAPEUTIC CATEGORY	RATIONAL	ALTERNATIVES
	NEURO-PSYCHIATRY		
	MAJOR NEUROCOGNITIVE DISORDERS		
CC-9	Drugs with anticholinergic properties (criteria B/R-1 to B/R-14, I-18)	Risk of worsening cognitive disorders and/or occurrence of confusion, risk of falls.	Alternatives of criteria B/R-1 to B/R-14.
CC-10	<p>Conventional antipsychotics</p> <p>Amisulpride Chlorpromazine Cyamemazine Droperidol Flupenthixol Fluphenazine Levomepromazine Loxapine Paliperidone Penfluridol Perphenazine Pimozide Pipamperone Pipotiazine Prochlorperazine Propericiazine Quetiapine Sulpiride Tiapride Zuclopenthixol</p> <p>Atypical antipsychotics</p> <p>Aripiprazole Clozapine</p>	<p>Risk of worsening cognitive disorders and/or occurrence of confusion, risk of falls.</p> <p>Sedation, gait disorders with risk of falls and head injuries. Increased risk of stroke and risk of death.</p>	<p>Not recommended for behavioural disorders in major neurocognitive disorders.</p> <p>Prefer non-pharmacological approaches as first line treatment: behavioural approach and/or cognitive-behavioural therapy (relaxation, social contact, etc.).</p> <p>If pharmacological treatment is necessary for the management of behavioural disorders (failure of non-pharmacological alternatives and harm to the subject and his entourage) and after specialist advice: first line treatment: antidepressants (e.g. SSI) in low and progressively increasing doses; second-line treatment: risperidone and olanzapine recommended for the shortest possible duration in low and progressively increasing doses with regular reassessment of the benefit/risk ratio.</p>
	NEPHROLOGY- UROLOGY		
	CHRONIC RENAL FAILURE		
CC-11	NSAIDs [cf. CC-3 criterion]	Risk of worsening chronic renal failure. Reminder: contraindication in cases of severe renal insufficiency.	For anti-inflammatory purposes prefer: corticoids for the shortest duration. For analgesic purposes, prefer: first-line treatment: step I analgesics (paracetamol except nefopam [cf. criterion

	THERAPEUTIC CATEGORY	RATIONAL	ALTERNATIVES
	NEPHROLOGY- UROLOGY		
	CHRONIC RENAL FAILURE		
			B/R-3]); second-line treatment: step II analgesics (associations with paracetamol are preferred due to the lower dose of opioids or tramadol without exceeding the recommended dosage [cf. DO-3 criterion]).
	CHRONIC URINARY RETENTION (INCLUDES BEGNIN PROSTATIC HYPERPLASIA)		
CC-12	Drugs with anticholinergic properties (criteria B/R-1 to B/R-14, I-18)	Risk of worsening urinary retention (definite contraindication for use of drugs with anticholinergics properties in case of urinary retention).	Alternatives of criteria B/R-1 to B/R-14.
	OPHTALMOLOGY		
	CLOSED-ANGLE GLAUCOMA		
CC-13	Drugs with anticholinergic properties (criteria B/R-1 to B/R-14, I-18)	Risk of worsening closed-angle glaucoma (definite contraindication for use of drugs with anticholinergic properties in case of closed-angle glaucoma).	Alternatives of criteria B/R-1 to B/R-14.

Abbreviations: ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; PPIs, proton-pump inhibitors; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor; SNRI, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor.

Table 6. List of potentially inappropriate drug-drug interactions with potentially serious clinical consequences and frequently occurring in older adults aged 75 years and over or aged 65 years and over with multimorbidity

	THERAPEUTIC CATEGORY	RATIONAL	RECOMMENDATIONS
	CARDIOLOGY		
I-1	Drug with bradycardic properties (beta-blocker, digoxin, diltiazem, verapamil) + acetylcholinesterase inhibitors (donepezil, galantamine, rivastigmine)	Risk of conduction disorder, syncope and excessive bradycardia (additive effects).	If association necessary: caution and enhanced clinical monitoring (pulse, ECG). Cardiovascular treatment alone is preferred over this association.
I-2	Digoxin + loop diuretic or thiazide diuretic	Increased risk of digoxin toxicity due to hypokalemia (conduction and excitability disorders, digestive disorders). Increased sensitivity to digoxin in older adults.	If association necessary: caution and clinical (ECG, hydration status) and biological monitoring (monitoring potassium levels and renal function).
I-3	Oral anticoagulant (vitamin K antagonists, factor Xa inhibitors or direct thrombin inhibitors) + antiplatelet agents (including low dose aspirin: 50 mg to 375 mg/day)	Increased risk of bleeding.	Appropriate association in post-myocardial infarction in certain high-risk emboligenic situations (atrial fibrillation, left intraventricular thrombus, venous thrombotic complications). If association necessary: caution and clinical and/or biological monitoring.
I-4	Oral anticoagulant (vitamin K antagonists, factor Xa inhibitors or direct thrombin inhibitors) + NSAIDs	Increased risk of bleeding.	Discontinue the NSAID. For anti-inflammatory purposes prefer: corticoids for the shortest duration. For analgesic purposes, prefer: first-line treatment: step I analgesics (paracetamol except nefopam [cf. criterion B/R-3]); second-line treatment: step II analgesics (associations with paracetamol are preferred due to the lower dose of opioids or tramadol without exceeding the recommended dosage [cf. DO-3 criterion]).
I-5	Vitamin K antagonists + antibiotics (macrolides, fluoroquinolones, cyclines, cotrimoxazole, cephalosporins (cefamandole, ceftriaxone, cefazolin, clindamycin))	Increased risk of bleeding by increase in the effect of the vitamin K antagonist (modification of the intestinal flora leading to a modification of the synthesis of vitamin K). Higher risk with certain classes of antibiotics.	If association necessary: caution with more frequent monitoring of INR. Possible adjustment of antivitamin K dosage during antibiotic treatment and after discontinuation.

	THERAPEUTIC CATEGORY	RATIONAL	RECOMMENDATIONS
	CARDIOLOGY		
I-6	Antiplatelet agents (includes low dose aspirin: doses of 50 mg to 375 mg/day) + NSAIDs	Increased risk of ulceration, bleeding and kidney failure.	Discontinue the NSAID. For anti-inflammatory purposes prefer: corticoids for the shortest duration. For analgesic purposes, prefer: first-line treatment: step I analgesics (paracetamol except nefopam [cf. criterion B/R-3]); second-line treatment: step II analgesics (associations with paracetamol are preferred due to the lower dose of opioids or tramadol without exceeding the recommended dosage [cf. DO-3 criterion]).
	PAIN		
I-7	NSAIDs (includes aspirin > 375 mg/day) + corticosteroids	Increased risk of ulceration and gastrointestinal bleeding, especially in older adults.	Discontinue the NSAID.
	ENDOCRINOLOGY		
I-8	Statins (simvastatin, pravastatin, atorvastatin) + macrolides (azithromycin, erythromycin, clarithromycin, roxithromycin)	Increased risk of rhabdomyolysis (concentration-dependent effect) due to decreased statin metabolism.	Contraindication with simvastatin. If possible, suspend the statin during antibiotic treatment. If association necessary: caution and clinical and biological monitoring during antibiotic treatment and use lower doses of statins or change to another statin (fluvastatin).
	NEPHROLOGY - UROLOGY		
I-9	ACEI + potassium salts ACEI + potassium-sparing diuretics (amiloride, triamterene, eplerenone, spironolactone) ARB + potassium salts ARB + potassium-sparing diuretics (amiloride, triamterene, eplerenone, spironolactone) Potassium-sparing diuretics (amiloride, triamterene, eplerenone, spironolactone) + potassium salts	Increased risk of hyperkalemia.	Contraindication for the association potassium-sparing diuretics and potassium salts. Check the indication for potassium supplementation. If possible, change the class of antihypertensive to avoid interaction. If the association cannot be avoided: caution with very close monitoring of potassium levels and renal function.

	THERAPEUTIC CATEGORY	RATIONAL	RECOMMENDATIONS
	NEPHROLOGY - UROLOGY		
I-10	Cotrimoxazole + ACEI Cotrimoxazole + ARB Cotrimoxazole + potassium-sparing diuretics (amiloride, triamterene, eplerenone, spironolactone) Cotrimoxazole + potassium salts	Increased risk of hyperkalemia.	If possible, change the antibiotic according to the antibiogram and/or current recommendations. If association cannot be avoided: caution and monitoring of potassium levels and renal function.
I-11	ACEI or ARB + NSAIDs (includes aspirin > 375 mg/day)	Risk of hyperkalemia, acute renal failure in individuals at risk (dehydration, diuretic therapy, impaired renal function). Reduction of the antihypertensive effect.	Discontinue the NSAID. For anti-inflammatory purposes prefer: corticoids for the shortest duration. For analgesic purposes, prefer: first-line treatment: step I analgesics (paracetamol except nefopam [cf. criterion B/R-3]); second-line treatment: step II analgesics (associations with paracetamol are preferred due to the lower dose of opioids or tramadol without exceeding the recommended dosage [cf. DO-3 criterion]).
I-12	Diuretics + NSAIDs (includes aspirin > 375 mg/day)	Risk of acute renal failure and cardiac failure. Reduction of the antihypertensive effect.	Discontinue the NSAID. For anti-inflammatory purposes prefer: corticoids for the shortest duration. For analgesic purposes, prefer: first-line treatment: step I analgesics (paracetamol except nefopam [cf. criterion B/R-3]); second-line treatment: step II analgesics (associations with paracetamol are preferred due to the lower dose of opioids or tramadol without exceeding the recommended dosage [cf. DO-3 criterion]).
I-13	Concomitant use of 2 or more hyponatremic drugs* (diuretics, TCA, SSRI, SNRI, mirtazapine, carbamazepine, oxcarbazepine) *Non-exhaustive list, targeting most drugs frequently used in older adults	Increased risk of hyponatremia with or without associated SIADH. Increased risk of confusion and falls in older adults	Limit the number of hyponatremic drugs by checking indications and contraindications and again using the implicit drug review process (algorithm) to consider possible alternatives. If association necessary (if absence of contraindications): caution and clinical and biological monitoring.

	THERAPEUTIC CATEGORY	RATIONAL	RECOMMENDATIONS
	NEPHROLOGY - UROLOGY		
I-14	Alpha-1 blockers (alfuzosin, doxazosin, silodosin, tamsulosin, terazosin) + drugs with anticholinergic properties (criteria B/R-1 to B/R-14, I-18)	Antagonism of action with increased risk of urinary retention when the anticholinergic drug is added. Risk of orthostatic hypotension.	Discontinue drugs with anticholinergic properties and consider alternatives from criteria B/R-1 to B/R-14.
	NEURO-PSYCHIATRY		
I-15	Concomitant use of 3 or more central nervous system depressant drugs (among antiepileptics, antipsychotics, benzodiazepines, antidepressants, opioids)	Increased central depression and risk of confusion. Impaired alertness, memory and balance with risk of falls.	Limit the number of drugs acting on the central nervous system by checking indications and contraindications and again using the implicit drug review process (algorithm) to consider possible alternatives. Seek specialist advice.
I-16	Concomitant use of 2 or more drugs with serotonergic properties* (SSRI, SNRI, TCA, MAOI, mirtazapine, mianserin, tramadol, lithium) *Non-exhaustive list, targeting most drugs frequently used in older adults.	Addition of the serotonergic effect. Risk of occurrence or increase of a serotonin syndrome (diarrhea, tachycardia, sweating, trembling, confusion to coma in the most severe cases).	Limit the number of drugs with serotonergic properties by checking indications and contraindications and again using the implicit drug review process (algorithm) to consider possible alternatives. If necessary (if absence of contraindications): caution and clinical monitoring.
I-17	Anticholinesterase drug (galantamine, rivastigmine, donepezil, neostigmine) + drug with anticholinergic properties (criteria B/R-1 to B/R-14, I-18)	Antagonism of action.	Discontinue drugs with anticholinergic properties and consider therapeutic alternatives from criteria B/R-1 to B/R-14.
I-18	Concomitant use of 2 or more drugs with anticholinergic properties (criteria B/R-1 to B/R-14)	Increased anticholinergic adverse effects [cf. Table 3a B/R].	Dangerous association and not recommended in older adults.
	RHUMATOLOGY		
I-19	Colchicine + macrolides (except spiramycin) or pristinamycin	Increased adverse effects of colchicine (inhibition of its metabolism) with risk of overdose (diarrhea, vomiting, abdominal pain), hypotension, hematological disorders (pancytopenia), polypnea, nephrotoxicity multivisceral failure potentially fatal.	Contraindication. Other antibiotic according to current recommendations and/or according to the antibiogram. If macrolide treatment is essential: review colchicine prescription.

Abbreviations: ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; MAOI, monoamine oxidase inhibitors; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; SIADH, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor; SNRI, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor; TCA, tricyclic antidepressant.

II.5. Discussion des principaux résultats

A la suite de cette enquête Delphi, un consensus a été obtenu pour la majorité des critères proposés lors du premier et du second tour. Il en résulte que le nouvel outil français, intitulé REvision des prescriptions MEDicamenteuses inapproprié[e]s chez les Seniors (REMEDI[e]S), contient un algorithme en 7 étapes basées sur des critères implicites et 104 critères explicites répartis en 6 Tableaux, qui réfèrent à la fois à la sur-prescription, la sous-prescription et au mésusage. Le nouvel outil français présente des modifications importantes par rapport à la précédente version : approche mixte, présence d'omissions et ajout de 50 critères explicites autres que des omissions.

Parmi les critères sans consensus, nous pouvons citer les anticholinestérasiques (donépézil, rivastigmine et galantamine) et la mémantine (antagoniste des récepteurs du N-méthyl-D-Aspartate du glutamate). Ce résultat n'est guère surprenant étant donné les contradictions qui émanent entre les cliniciens qui d'un côté perçoivent un intérêt clinique pour certains patients atteints de démence ainsi que l'entourage du malade (les aidants) qui y voit des bénéfices et de l'autre, les directives de la HAS en 2016 qui, d'un point de vue populationnel, ont jugé que ces médicaments symptomatiques n'avaient plus leur place dans la stratégie thérapeutique des personnes souffrant de démence (Service Médical Rendu (SMR) insuffisant), conduisant à leur déremboursement [146]. Ces recommandations françaises s'alignent avec les guides de déprescription internationaux, qui recommandent de déprescrire ces médicaments (si appropriés) et d'envisager des alternatives non médicamenteuses [147].

Cet exemple montre qu'il peut être difficile de statuer sur le caractère inapproprié d'un médicament et que parmi les limites principales de notre travail, il est important de noter, que les médicaments listés dans nos critères explicites comme inappropriés, bien que dérivant d'un consensus, peuvent être dans certaines situations appropriés au niveau individuel et qu'ils n'ont pas pour but de remplacer le jugement clinique, qui doit rester prépondérant ; ces critères explicites ont pour principal but d'apporter un soutien et un support au raisonnement clinique. Cela met en évidence l'importance de fournir des critères implicites en parallèle, soulignant l'intérêt de l'approche mixte explorée dans notre travail.

II.6. Conclusion sur la mise à jour de la liste française pour la détection des prescriptions potentiellement inappropriées

Ce travail a abouti au développement d'un outil complet par son approche mixte combinant à la fois des critères explicites et implicites, et l'inclusion des trois domaines pouvant définir la prescription sous-optimale (la sur-prescription, la sous-prescription et le mésusage) pour

identifier de manière optimale les PPI chez les personnes âgées en France. De plus, l'outil se veut pratique d'utilisation, par l'intermédiaire d'un algorithme guidant l'utilisateur dans la démarche à suivre pour effectuer la revue d'une prescription et par l'apport d'un support (critères explicites) pour cibler les principales PPI chez la personne âgée. Cette organisation de l'outil pourra répondre à certaines exigences des utilisateurs, qui sont notamment une rapidité d'utilisation. Une autre exigence à atteindre sera la disponibilité de l'outil sous un format électronique ; ceci pourra accroître l'utilisation de l'outil PIPA en pratique clinique, que ce soit en milieu ambulatoire ou dans le milieu hospitalier et ainsi combler le manque de connaissances sur les prescriptions inappropriées, comme souligné dans certaines études qualitatives [148, 149]. A noter, que notre outil est destiné à la fois aux médecins et aux pharmaciens ; une coopération entre ces deux acteurs a été soulignée comme une méthode efficace pour réduire l'usage inapproprié de médicaments [76]. Outre son utilisation en pratique clinique, l'outil PIPA peut être également considéré comme un outil épidémiologique pour évaluer la qualité des prescriptions des personnes âgées, identifier les déterminants associés ainsi que l'impact clinique et économique des PPI.

Ainsi, dans l'étape suivante de cette thèse, nous avons notamment quantifier les PPI et leurs coûts chez les personnes âgées de 65 ans et plus, en France, à l'aide des critères explicites de l'outil REMEDI[e]S.

Partie III. PRESCRIPTIONS POTENTIELLEMENT INAPPROPRIÉES AU NIVEAU POPULATIONNEL CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES EN FRANCE ET AU QUÉBEC

III.1. Problématique

Bien que les PPI semblent fréquentes à l'échelle internationale, peu d'études récentes sur les PPI et les facteurs associés ont été conduites en France et dans la province de Québec (Canada) alors que comme explicité précédemment dans ce mémoire de thèse, les populations âgées françaises et québécoises sont particulièrement concernées par la multimorbidité et la polymédication. Aussi, peu de données sur l'incidence des PPI sont disponibles en France et au Québec, et même de façon générale au niveau international. Des données sur l'incidence seraient pourtant utiles pour adapter les stratégies de prévention. En effet, les sujets incidents constituent une population toute particulière à cibler pour prévenir une prévalence élevée des PPI qui pourrait perdurer sur le long terme. Sur ce point, quelques études ont étudié la prévalence chronique des PPI mais ces études de tendance longitudinales et/ou transversales répétées présentent certaines limites, comme déjà expliqué dans l'introduction de ce mémoire de thèse. Une approche innovante semble alors nécessaire pour étudier de façon précise le caractère continu ou non des PPI, étant donné que ceci pourrait avoir un certain impact clinique et économique, et donc influencer les interventions à mettre en place pour réduire les PPI.

D'ailleurs d'un point de vue économique, bien que les coûts directs et indirects associés aux PPI ont été rapportés comme ayant un impact économique non négligeable, peu d'études populationnelles ont estimé de façon détaillée les coûts spécifiques des PPI y compris en France et au Québec où ces données sont absentes [98, 109, 150, 151] ; la plupart des études publiées considèrent les PPI dans leur ensemble alors qu'identifier les PPI les plus coûteuses est un des prérequis, en parallèle de la détection des PPI les plus fréquentes et/ou incidentes, pour mettre en place des interventions ciblées et efficaces pour impacter à la fois les conséquences cliniques et économiques de l'utilisation des PPI.

Afin de disposer de données populationnelles actualisées nationales pour la France ou provinciales pour le Québec, mais également pour fournir des données populationnelles accessibles à la communauté scientifique internationale et aux autorités sanitaires, les bases de données médico-administratives représentent des bases adéquates pour atteindre ces objectifs. En effet, les bases de données françaises de l'Assurance Maladie, permettent d'avoir accès à un échantillon représentatif de près de 99 % de la population française assurée (c'est à dire, l'EGB), ce qui en fait une base exhaustive pour obtenir des données populationnelles sur les remboursements de soins en ambulatoire dont les médicaments remboursés et d'autres variables telles que les coûts [152]. De même, l'accès au SISMACQ,

base hébergée par l'INSPQ, constitue une base idéale étant donné sa couverture populationnelle très élevée (> 99 % de la population âgée québécoise de 65 ans et plus) [153]. Bien que le SISMACQ ait été développé pour la surveillance des maladies chroniques dans la province de Québec, de part les critères de sélection appliqués pour l'inclusion des individus et la prévalence élevée des maladies chroniques, une grande proportion de la population âgée québécoise est incluse dans le SISMACQ ; base issue du jumelage de 5 fichiers médico-administratifs dont celui relatif aux personnes âgées de 65 ans et plus couvertes par le régime public d'assurance médicaments [153].

Ainsi, dans la suite de cette thèse, des travaux ont été conduits sur les PPI et les coûts associés en France chez les personnes âgées de 65 ans et plus. Ce travail a été conduit à partir des données de l'Assurance Maladie (EGB), en collaboration avec l'équipe Médicament et Santé des populations (INSERM UMR 1219) de l'Université de Bordeaux. En parallèle, afin d'obtenir des données populationnelles sur les PPI au Québec, sur les facteurs associés et de mieux caractériser la chronicité des PPI, un travail a été conduit à partir des données du SISMACQ, en collaboration avec l'INSPQ, à Québec. A travers la réalisation de ces travaux, une comparaison entre ces deux populations pourra être faite, qui d'un côté donnera une idée de la consommation des PPI en Europe et d'un autre côté, une idée de celle d'Amérique du Nord.

III.2. Étude sur les prescriptions potentiellement inappropriées et les coûts associés chez les personnes âgées en France

III.2.1. Objectifs

Ce travail avait pour objectif initial d'estimer la tendance des PPI et les coûts associés chez les personnes âgées de 65 ans et plus en France, sur les années 2015 à 2017. Au cours de la réalisation de ce travail, la prévalence des PPI étant constante sur les 3 années d'étude, il a été décidé de recentrer l'objectif de ce travail sur l'étude des PPI et des coûts associés sur l'année 2017, qui était l'année où des données les plus récentes étaient disponibles dans l'EGB.

III.2.2. Considérations méthodologiques

Les critères explicites de l'outil REMEDI[e]S ont dû être adaptés aux données cliniques disponibles dans l'EGB et certaines définitions ont dû être appliquées pour identifier certains critères. Ces considérations méthodologiques sont particulièrement à considérer car de ces considérations vont dépendre la qualité de nos estimations sur la prévalence et les coûts associés aux PPI.

En effet, bien que l'EGB présente une base de données exhaustive pour l'étude de la consommation médicamenteuse à l'échelle populationnelle, une des difficultés dans l'utilisation de ces bases de données médico-administratives est l'identification précise de certaines conditions cliniques aiguës et/ou chroniques, qui ne sont pas validées ou non disponibles. Or, pour identifier certaines PPI, il est nécessaire de disposer d'informations cliniques plus ou moins précises. Ainsi, les médicaments considérés comme inappropriés car pouvant exacerber certaines conditions cliniques n'ont pas été inclus dans notre étude ainsi que les omissions de traitement (Tableaux 2 et 5 de l'outil REMEDI[e]S). De même, certains médicaments du Tableau 3 (médicaments à éviter de façon générale) nécessitant de connaître l'indication du traitement n'ont pas pu être inclus (par exemple, les fluoroquinolones sont à éviter chez le sujet âgé sauf dans certaines infections bactériennes bien documentées). Le même principe s'applique au Tableau 1 des duplications, où la duplication d'antiagrégants plaquettaires n'a pas été incluse en raison d'exceptions où cette duplication peut être appropriée et qui sont difficilement approchables avec les données de l'EGB. Cependant, une exception concerne toutefois les codes des diagnostics des Affections de longue durée (ALD) dans l'EGB ; ceux-ci sont renseignés sur 30 pathologies. Ainsi, certains critères ont pu être identifiés. Néanmoins, bien que ces codes de diagnostic soient spécifiques, leur sensibilité semble faible [153]. Pour identifier au mieux certaines PPI à éviter dans certaines conditions cliniques (par exemple, la duplication de diurétiques dans l'hypertension artérielle ou bien les statines en prévention primaire des événements cardiovasculaires), nous avons donc utilisé des proxies combinant à la fois les codes de diagnostic ALD, les codes de diagnostic principaux, reliés et associés disponibles dans les données hospitalières du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) et les données de remboursement des médicaments.

Outre l'absence de certaines données cliniques, certaines données relatives à la consommation des médicaments ne sont pas disponibles (par exemple, la posologie) ; les médicaments inappropriés dus à une dose excessive, n'ont pas pu être tous identifiés (par exemple, les benzodiazépines). Enfin, la durée de traitement n'est également pas renseignée dans l'EGB, mais celle-ci peut être approximée par la mise en place de définitions appropriées en fonction de la durée de prescription habituelle des ordonnances au regard de l'indication et des renouvellements de prescription.

Ce travail a conduit à la rédaction d'un article scientifique, en cours de relecture par les coauteurs.

III.2.3. Article

III.2.3.1. Résumé

Objectif

L'objectif de cette étude était d'évaluer la prévalence et les coûts des prescriptions potentiellement inappropriées (PPI) chez les personnes âgées de 65 ans et plus, en France.

Méthode

Une étude transversale populationnelle a été réalisée en 2017 à partir des données du système national de remboursement des soins de santé français. Les utilisateurs prévalents ont été définis comme ceux ayant eu au moins un remboursement pour une PPI. Les PPI ont été définis à l'aide de l'outil français REMEDI[e]S incluant les médicaments avec un rapport bénéfice/risque (B/R) défavorable, les médicaments dont la dose ou la durée sont inappropriées et les duplications inappropriées de médicaments. Les coûts totaux et remboursés extrapolés ont été calculés globalement et selon les PPI spécifiques.

Résultats

La prévalence globale des PPI a été estimée à 56,7 % (IC 95 % : 56,4-57,0) en 2017 ; une prévalence plus élevée a été constatée chez les femmes (59,0 % ; 58,6-59,4) et les personnes âgées de 75 à 84 ans (61,3 % ; 60-8-61,9). Les médicaments avec un rapport B/R défavorable présentaient la prévalence la plus élevée (34,0 % ; 33,7-34,3). Dans cette catégorie, la prévalence des médicaments anticholinergiques était de 18 % (17,8-18,3). La PPI spécifique la plus fréquente était les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) (22,3 % ; 22,1-22,6). Les coûts directs associés aux PPI représentaient 6,3 % du coût total des médicaments remboursés en 2017, c'est à dire, 507 millions d'euros). Les duplications de médicaments étaient les principaux contributeurs à ces coûts directs (2,5 % et 39,0% respectivement du coût total des médicaments et des PPI remboursées, c'est à dire, 199 millions d'euros). Parmi les PPI spécifiques, les IPP et l'utilisation concomitante de plusieurs antihypertenseurs étaient les PPI les plus coûteuses (30,0 % et 16,8% respectivement du coût total des PPI remboursées).

Conclusion

La prévalence des PPI est élevée chez les personnes âgées en France, avec des coûts importants. D'autres interventions à grande échelle sont nécessaires visant à réduire à la fois l'impact clinique et économique des PPI.

III.2.3.2. Article en cours de relecture par les coauteurs

Roux B, Noize P, Bezin J, Morival C, Laroche ML. **Prevalence of potentially inappropriate prescribing use and associated costs in France: a population-based study** (Revue visée : *Value in Health*).

Prevalence and costs of potentially inappropriate prescribing in France: a population-based study

Running head: Prevalence and costs of potentially inappropriate prescribing

Authors:

- Barbara Roux, PharmD^{a,b}
- Pernelle Noize, PharmD, PhD^{c,d},
- Julien Bezin, PharmD, PhD^{c,d},
- Camille Morival, PharmD^{c,d},
- Marie-Laure Laroche, MD, PhD^{a,b}

Affiliations:

- a) Centre of Pharmacovigilance and Pharmacoepidemiology, Department of Pharmacology Toxicology and Centre of Pharmacovigilance, University Hospital of Limoges, Limoges, France
- b) INSERM UMR 1248, Faculty of Medicine, University of Limoges, Limoges, France
- c) Department of Clinical Pharmacology, University Hospital of Bordeaux, Bordeaux, France
- d) Univ. Bordeaux, INSERM, BPH, U1219, F-33000 Bordeaux, France

Correspondence to:

Barbara Roux

Centre of Pharmacovigilance and Pharmacoepidemiology, Department of Pharmacology-Toxicology and Centre of Pharmacovigilance, University Hospital of Limoges

INSERM UMR 1248

Faculty of Medicine, University of Limoges

Limoges, France

Phone: +335 55 05 67 43

Email: barbara.roux@chu-limoges.fr

Word count: 4,112

Number of tables: 5

Number of figures: 1

Number of appendices: 5

Number of references: 58

Abstract

Purpose: To assess the prevalence and costs of potentially inappropriate prescribing (PIP) in older adults aged ≥ 65 years in France.

Methods: A population-based cross-sectional study was conducted in 2017 using data from the French national healthcare reimbursement system. Prevalent users were defined as individuals with at least one PIP reimbursement. PIP was defined according to the French REMEDI[e]S tool including medications with an unfavourable benefit/risk ratio (B/R), medications with inappropriate dose or duration and inappropriate drug duplications. Extrapolated total and reimbursement costs in euros (€) were calculated overall and according to specific PIP.

Results: The overall prevalence of PIP was estimated at 56.7% (95% CI: 56.4-57.0); higher prevalence was found among women (59.0%; 58.6-59.4) and people aged 75-84 years (61.3%; 60.8-61.9). Drugs with an unfavourable B/R ratio had the highest prevalence (34.0%; 33.7-34.3). In this category, prevalence of anticholinergic drugs was of 18.0% (17.8-18.3). The most frequent specific PIP was proton pump inhibitors (PPIs) (22.3%; 22.1-22.6). Direct costs associated with PIP represented 6.3% of the total reimbursed medication costs in 2017 (€507 million). Drug duplications were the main contributor to these direct costs (2.5% and 39.0% of the total reimbursed medication and PIP costs, respectively, i.e. €199 million). Among specific PIP, PPIs and the concomitant use of antihypertensive drugs were the most expensive (30.0% and 16.8% of the total reimbursed PIP costs, respectively).

Conclusion: PIP prevalence is high among older adults in France, with substantial costs. Further large-scaled interventions are needed to reduce both the clinical and economic impact of PIP.

Keywords: older adults; potentially inappropriate prescribing; drug utilization; medication cost; insurance health reimbursement; pharmacoepidemiology.

Introduction

The number of older people is rapidly increased worldwide with projections estimating that people aged ≥ 65 years will account for 17% of the world population in 2050 (i.e. 1.6 billion). Similarly, in France, older people are expected to account for 27% of the total French population in 2050 (i.e. around 20 million) [1, 2]. As this increase in life expectancy is also coupled with a higher prevalence of multimorbidity, older adults may receive multiple medications for curative and/or preventive purposes. In the last decade, previous studies outlined an increased in the prevalence of polypharmacy in many countries, with estimates ranging from 26.3% to 65.7% in high-income countries, and up to 67.4% in France [3-7]. As a result, this polypharmacy increases the risk of being exposed to potentially inappropriate prescribing (PIP) [8]. PIP may usually include three domains of suboptimal prescribing: overprescribing (prescribing medications more than clinically indicated and/or medications not indicated); underprescribing (failure to prescribe clinical indicated medications) and misprescribing (potentially inappropriate medications (PIMs), that is, drugs whereby the risk of adverse events outweighs the expected benefit) [9, 10].

Internationally, PIP has become a public health priority due to its high prevalence with estimates globally ranging from 20% to 50% in ambulatory settings and its association with a plethora of negative health outcomes including adverse drugs reactions (ADRs), hospitalizations, increased morbidity and mortality [11-13]. In addition, previous studies have reported that direct and indirect costs attributed to PIP were significant [14-21]; however, only a few of them have provided population-based estimates on the costs of specific PIP criterion [15-20]. In France, population-based data on PIP dated of 2008, with a prevalence estimated at 53.6% [22]. Thus, a national update of the picture of PIP is necessary to implement adapted large-scaled interventions to reduce effectively PIP. In addition, to our knowledge, none study has assessed costs of PIP in France at the population level while ambulatory medication expenditures accounted for 16.3% of the total health care expenses, whom 72.7% were reimbursed by the French national healthcare reimbursement system in 2017 [2]. Therefore, from a public health perspective, in addition to target the most prevalent PIP, it seems also essential to identify the most expensive PIP in order to improve both clinical and economic impact of PIP.

This study aimed to estimate the prevalence and costs of PIP in older adults aged ≥ 65 years in France.

Methods

Study design and data sources

A cross-sectional study was conducted using the French reimbursement database (*Échantillon Généraliste des Bénéficiaires*, EGB) from January 1, 2017 to December 31, 2017. The EGB database is a representative permanent sample of French people covered by the national health care insurance system (approximately 99% of the whole population regardless of socioeconomic status). It is obtained by 1/97 random sampling of the main French health care claims database, that is, the SNIIRAM (*Système National d'Informations Inter-Régimes de l'Assurance Maladie*), with stratification on gender and age and thus includes around 780 000 beneficiaries [23]. For each affiliate, the EGB contains pseudonymized data on all reimbursed health care services including drugs claims, reimbursed outpatient medical visits and procedures, hospitalizations (dates and diagnoses). It also includes demographic data (date of birth, gender, date of death) and registration of long-term chronic diseases (LTD). Hospitalizations and LTD diagnoses are coded using the International Classification of Diseases, 10th revision (ICD-10). In addition to these data, the EGB provides cost information including total and reimbursed costs by healthcare and mutual complementary insurance systems [23].

Study population

The present study was performed in older adults aged ≥ 65 years on January 1, 2017 and who were affiliated to the general scheme, that is, the main health care insurance system for active and retired salaried workers as well as their relatives, which represents nearly 77% of the French general population [24]. From this population, we identified all individuals with at least one reimbursement of PIP, i.e. prevalent users, in the study period. All individuals were required to have at least one year of follow-up in the database in the year preceding their inclusion, to identify certain PIP.

Identification of PIP

PIP was identified using the explicit criteria of the French REview of potentially inappropriate MEDication pr[e]scribing in Seniors (REMEDI[e]S) tool [25]. Three subsets of the PIPA tool were applied: medications with an unfavourable benefit/risk ratio and/or questionable efficacy, medications with an inappropriate dose and/or duration and unnecessary drug duplications. Medications were classified as PIP according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) codes and/or the unique national registration code (CIP), when necessary to refine identification. The three subsets of PIP included in this study were adapted to the clinical information available in the administrative EGB database (**Appendix Tables 1 to 3**).

In addition, we applied some definitions for identifying accurately some PIP, as already performed for some of them in prior studies [26, 27] (**Appendix Tables 1 to 3**). For example, some criteria which specified particular treatment duration (e.g. use of hypnotic benzodiazepines > 4 weeks) were identified using a permissible gap (time between the end of a prescription and the beginning of a new prescription) of ≤ 14 days to define a continuous intake between two drug claims. Similarly, the concomitant use of two and more drugs for identifying unnecessary drug duplications was defined as an overlap ≤ 14 days between two consecutive drugs claims with distinct ATC codes. Proxies were also used to determine the use of medications which are inappropriate in primary prevention, such as statin therapy (**Appendix Table 2**) [27].

Descriptive variables

Individuals were described in terms of age, gender and region of residence on January 1, 2017. The region of residence was defined according to the departmental code of residence. Comorbidities were measured with a version of the Charlson index score adapted to health care databases, which is adjusted for age and sex using a 4-level score [28]. According to this adapted version, comorbidities were identified from four main sources: hospital and LTD diagnoses (ICD-10 codes), specific medical procedures and medications. In addition, some additional comorbidities necessary for the accurate identification of some PIP (e.g. arterial hypertension or coronary heart disease) were included in the study, as well as some comorbidities of interest which may be prevalent in the older population (e.g. psychiatric disorders and osteoporosis) (**Appendix Table 4**) [26]. These comorbidities were identified according to standardized definitions [29]. The number of different medications was calculated as summing the different drug claims (distinct ATC and/or CIP codes) dispensed for each individual in the study year. An algorithm was also used to assess dependence on activities of daily living, which was previously validated in the EGB database [30].

Costs of PIP

The direct costs associated with PIP, expressed in euros (€), were calculated from health care expenditures recorded in the EGB database in terms of both total and reimbursed costs by the national public health insurance (excluding reimbursements by private insurance companies). The annual average cost of PIP per individual was also reported as well as the ratio of the total reimbursed cost of PIP relative to the total reimbursed cost of all prescribed medications and/or all prescribed PIP. Costs were adjusted for individuals who received the same medication included in more than one criterion (e.g. duplication of diuretics and the concomitant use of four and more antihypertensive drugs).

Statistical analysis

Descriptive statistics were performed to describe individuals' characteristics. Chi-square tests were used to compare categorical variables while quantitative variables were compared with Wilcoxon-Mann-Whitney and Kruskal-Wallis tests. The annual prevalence of PIP, defined as the proportion of prevalent users in the study year, was calculated overall and stratified according to the different subsets of PIP, the individual drug classes and/or drugs included in each subset as well as according to the French regions with standardization on age. Mean costs of PIP were expressed as averages with their two-sided 95% confidence intervals (95% CIs). All prevalence and costs estimates were further stratified by gender and age. As the EGB database is a representative sample of the French population covered by the National Health Insurance (NIH) system, number of prevalent users and costs were extrapolated to the whole French population overall and according to age and sex; these extrapolations were calculated from socio-demographic data published by the national institute for statistics and economic studies (INSEE) in 2017, allowing to identify all individuals aged ≥ 65 years over a one year [31]. These same data made it possible to calculate prevalence with direct standardization on age according to the French regions. All statistical analyses were carried out using SAS version 9.1 (SAS Institute, Inc, Cary, NC). Level of significance was set at 0.05.

Results

Characteristics of the study population

Baseline characteristics of the study population are provided in **Table 1**. In total, 101, 428 older adults aged ≥ 65 years in 2017 were included with a mean age of 75.8 (SD 8.5) and 57.4% of women. More than a quarter of the population (27.2%) had a Charlson index score ≥ 1 . The most frequent comorbidities were arterial hypertension (55.9%), diabetes (12.0%) and neoplasms (11.0%). A significant proportion of individuals used at least 5 and more medications (79.8%). More than half (66.9%) had at least one physician visit in 2017 and 20.8% were hospitalized at least once during the year. Dependence on activities of daily living was reported for 5.7% of the total population.

Prevalence of PIP

The overall prevalence of PIP in 2017 was estimated at 56.7% (95%CI: 56.4-57.0) (**Table 2**). According to French regions, PIP prevalence varied between 54.5% for Ile de France to 65.4% for Corse (**Figure 1**). Less than half of older adults (44.7%) received only one PIP while 54.8% received at least two different PIPs or more ($p < .0001$) (**Table 1**). Older adults with PIP appeared more likely to be older (median age: 75.0 vs 73; $p < .0001$), to be women (59.7% vs 40.3%; $p < .0001$) and to have a Charlson index score > 1 than those who were not exposed to PIP (32.7% vs 20.1%; $p < .0001$). A significant proportion of them (97.7%) used at least 5 different medications or more in the year; this proportion was significantly lower in those with no PIP (56.3%, $p < .0001$). Prevalent users appeared more frequently to consult a health care professional, notably a general practitioner (GP) (99.4% vs 71.3%; $p < .0001$), to have a higher number of medical visits (83.9% with ≥ 5 visits vs 44.6%; $p < .0001$) and hospitalizations (15.3% ≥ 5 hospitalizations vs 5.6%; $p < .0001$) than non-prevalent users. In addition, they seemed more likely to have a dependence on activities of daily living (6.6% vs 4.5%; $p < .0001$) than those who did not exposed to PIP.

According to the different sets of PIP, medications with an unfavourable benefit/risk ratio appeared to have the highest prevalence (34.0%; 95%CI: 33.7-34.3). In this category, the prevalence of anticholinergic drugs was estimated at 18.0% (95%CI: 17.8-18.3). Medications with inappropriate dose and/or duration had a prevalence of 27.8% (95%CI: 27.5-28.1) followed by 27.5% (95%CI: 27.2-27.8) for inappropriate drug duplications. Among the total population, the overall prevalence was globally higher in women (59.0% of women received at least one PIP; 95%CI: 58.6-59.4) and those aged 75-84 years (61.3%; 95%CI: 60.8-61.9) (**Table 2**). The same tendency was observed according to the different sets of PIP, except for medications with inappropriate dose and/or duration where the prevalence

was slightly higher in those aged ≥ 85 years (35.4%; 95%CI: 34.8-36.1) compared to other age groups (65-74 years: 22.9%, 95%CI: 22.6-23.3; 75-84 years: 31.7%, 31.2-32.2) (**Table 2**).

More specifically, the most prevalent specific PIP were mainly PPIs > 8 weeks (22.3% of individuals received at least one PPI; 95%CI: 22.1-22.6), analgesic duplications (16.7%; 95%CI: 16.4-16.9), long-acting benzodiazepines (8.8%; 95%CI: 8.7-9.0), concomitant use of 4 or more antihypertensive drugs (7.0%; 95%CI: 6.8-7.1), psychotropic drug duplications (6.2%; 95%CI: 6.0-6.3) and anxiolytic benzodiazepines > 12 weeks (6%; 95%CI: 5.8-6.1) (**Table 3**). According to age and sex, the prevalence of specific PIP was higher in women, except for PPIs where there was no gender difference and for the concomitant use of antihypertensive drugs, where men were the highest users (7.7%; 95%CI: 7.5-8.0) (**Appendix Table 5**). On the contrary, the prevalence of specific PIP differed between age groups; older adults aged ≥ 85 years were more frequently used concomitantly psychotropic drugs (7.4%; 95%CI: 7.5-7.9), anxiolytic benzodiazepines (> 12 weeks) (10.6%; 95%CI: 10.1-11.0) and PPIs (27.3%; 95%CI: 26.7-28.0) while long-acting benzodiazepines (9.8%; 95%CI: 9.2-9.8) and concomitant use of antihypertensive drugs (9%; 95%CI: 8.7-9.3) were more often used by adults aged 75-45 years (**Appendix Table 5**).

Costs of PIP in prevalent users

The extrapolated total and reimbursed costs of PIP were respectively estimated at €657 million and €507 million in 2017 (**Table 4**). These costs associated to PIP accounted for 6.3% of the overall reimbursed medication costs in 2017 (i.e. 507 million) (**Table 4**). The largest costs within subsets of PIP arose from drug duplications, which represented 2.5% of the overall reimbursed medication costs (i.e. €199 million) and 39.0% of the overall reimbursed PIP costs in 2017 (**Table 4 and Appendix Figure 1**). The second main contributor to costs were medications with inappropriate dose and/or duration (2.1% and 33.0% for reimbursed medication and PIP costs, respectively) then medications with unfavourable benefit/risk ratio (1.7% and 27.5%) (**Table 4 and Appendix Figure 1**). The mean reimbursed costs of PIP per individual were €69 in 2017 (**Table 4**). Overall and according to the different subsets of PIP, mean costs were higher in men than women (€76 vs €65) and those aged 75-84 years (€76 vs €67 for the category of 65-74 years and €69 for those aged ≥ 85 years) (**Table 4**).

The most expensive specific PIP concerned proton pump inhibitors (PPIs) and the concomitant use of 4 or more antihypertensive drugs, which they accounted respectively for 30.0% and 16.8% of overall reimbursed PIP costs in 2017 (**Table 5**). For these two drug

classes, higher mean costs were observed in men while adults aged 75-84 years had more expenditure for PPIs and those aged 65-74 had higher costs for the use of 4 or more antihypertensive drugs (**Appendix Table 6**). Concerning other drug classes with expensive costs according to sex and age, further details are provided in **Appendix Table 6**.

Discussion

A significant proportion of older adults (56.7%), i.e. around 7.3 million, received at least one PIP in France in 2017. A higher prevalence has been found for medications with unfavourable benefit/risk ratio (34%). In this category, the prevalence of anticholinergic drugs was estimated at 18%. More specifically, PPIs and some drug duplications (e.g. concomitant use of analgesics, antihypertensive drugs and psychotropic drugs), long-acting benzodiazepines and anxiolytic benzodiazepines (> 12 weeks) were the most common PIP. Substantial direct costs may be attributed to PIP, which accounted for 6.3% of the overall reimbursed medication costs in 2017 (i.e. €507 million). Drug duplications were the main contributor to these costs (39.0% of the overall reimbursed PIP costs, i.e. €199 million). Women were more frequently exposed to PIP, but mean costs were higher for men. Globally, older adults aged between 75 to 84 years were those more commonly exposed to PIP and whom PIP were also the most expensive.

In previous French studies, using the Laroche list, PIP prevalence ranged from 32.6% to 53.6% [7, 22, 32, 33]. However, comparisons of our results with these studies must be done with caution since a different set of explicit criteria was used in our study, which includes more PIP (notably PPIs and drug duplications) than the 2007 Laroche list. The prevalence of PIP in France (56.7%) was higher than that reported in other European countries, where overall prevalence in community-dwelling older adults was estimated at 22.6% (95%CI: 19.2%-26.7) in studies using different criteria for identifying PIP [34]. Interestingly, the main leading drug classes contributing to PIP prevalence remained the same that other French studies using the Laroche list, that is, drugs with anticholinergic properties, long-acting benzodiazepines and/or benzodiazepines with inappropriate duration treatment, as well as, concomitant use of psychotropic drugs of the same class [7, 22, 32, 33]. We observed that the proportion of users of long-acting benzodiazepines in our study (8.8%) was lower than previous estimates (range: 12.6% to 23%) [7, 22, 33]; this decreased was previously outlined in an earlier French study [36]. Globally, similar prevalence profiles for specific PIP have also been found in other international studies [14, 26, 37]. However, in our study, some differences compared to prior French studies should be noted, notably for the large use of PPIs and the concomitant use of analgesics of the same step which are criteria not included in the 2007 Laroche list. The high use of PPIs in French older adults was consistent with findings of other countries with population-based estimates ranging from 16.9% to 23.6% [14, 26, 38]. In addition, the high prevalence of analgesic duplications in our study may be in part explained by the fact that non-opioid analgesics are among the 3 drug classes most prescribed in older adults aged ≥ 65 years in France [39]. Finally, some regional differences regarding prevalence of PIP were observed. As the population-based

study of Bongue *et al.* conducted in 2008, Corse was the region with the highest PIP prevalence and Pays de la Loire, Bretagne and Ile de France were among the regions with the lowest [40].

In France, two studies were assessed costs associated with PIP; however, comparisons were difficult as these studies were conducted in hospitalized older adults or in nursing homes [41, 42]. However, direct costs associated with PIP in our study are in part in line with two studies conducted in Ireland. Cahir *et al.* found that total PIP costs contributed to 9% of the overall expenditure in people aged >70 years in 2007 and Bradley *et al.* estimated that PIP accounted for 5.4% of the total expenditure on pharmaceuticals in the same age population in 2009-2010 [14, 16]. As our study, PPIs >8 weeks and duplicate drugs presented the highest costs in the study of Cahir *et al.*, which are consistent with our findings [14]. The largest costs of PPIs were also reported in other countries among the community-dwelling older population [16, 20]. Finally, in our study, estimated average costs per individual were reported as higher in men although women used more frequently PIP. This difference may be explained by the fact that men used more frequently cardiovascular drugs (e.g. statins, antiplatelet agents) which are relatively expensive [43]. This is probably also because men were more likely to be persistent with PIP treatment than women, as already demonstrated in a previous study, which may result in higher costs than punctually use of PIP [44].

Our study emphasized some worrying findings. First, despite recurrent national French recommendations, warnings and the availability of the Laroche list to prevent iatrogenic risk in the older population, it seems that their clinical impact were limited, as prevalence of PIP remains consistently high over the years. This applies in particular to drugs with anticholinergic properties and benzodiazepines. Indeed, although a decrease of use of long-acting benzodiazepines was observed in our study compared to previous French estimates [7, 22, 33], they were still commonly used notably in adults aged ≥ 85 years. This is a growing concern since although their costs were lower compared to other specific PIP in our study, their use may be associated with serious adverse events including increased risk of falls and fractures [36, 45]. Second, the high prevalence of PIP found in our study may illustrate the possible trivialization of some PIP, notably PPIs used on a long-term basis for which the evaluation of the benefit/risk ratio is still too little questioned [26, 46] and also for drug duplications. Yet, the use of PPIs on a long-term basis may generate harmful adverse effects [47] and drug duplications may increase ADRs without proven additional effects. Several factors may contribute to the trivialization of PIP, such as those related to the physician (e.g. limited knowledge about PIP and therefore few questionings about benefit/risk ratio or in the contrary, knowingly maintain PIP by instituting a monitoring,

previous bad experience when a medication has been modified or discontinued, poor communication between GPs and specialists) and those involving the patient (e.g. few awareness about medication harms, perceived benefits of medications to improve quality of life) [48, 49]. In addition, consequently to this trivialization of use, our results highlight that a significant part of drug expenditures among older adults in France are unnecessary costs and often no justified. In fact, this concern may be more important since indirect costs associated with PIP may be much larger than direct costs as a result of their potential harmful effects. For instance, in a large Canadian population-based study, it was estimated that PIP accounted for 38.8% of the total health care expenditures (i.e. \$1.22 billion) in the 90 days after first PIP dispensing [50] and the costs of hospitalizations for falls due to benzodiazepines could amount to between €1.5 and €2.2 billion in Europe [51]. In our study, high indirect costs could also be expected as prevalent users seem to have a high level of use of health care services (i.e. GPs' consultations and hospitalizations) and appear more vulnerable with a dependency on activities of daily living.

In the light of our results, it seems paramount to conduct interventions to minimize both the clinical and economic impact of PIP. As the trivialisation of PIP seems probable and may derive both of healthcare professionals and patients, further interventions should target these two actors. First, education and awareness of physicians and pharmacists to the detection of PIP through the dissemination of based-criteria tools should be continued in a regular basis; these interventions should also notably integrate interactive approaches with direct feedback for increasing their effectiveness [10]. The availability of the French REMEDI[e]S tool on a web application should, in particular, make it possible to increase its dissemination in daily practice in France and thus to have a higher impact in clinical practice [25]. Second, it is also important to involve patient in education programs. In this area, deprescribing interventions led by pharmacists and integrating direct-to-consumer education may be an effective strategy for reducing PIP, by increasing awareness about deprescribing and benefit and harms of medications [52, 53]. In addition, this kind of interventions was proven to be cost-effectiveness [54]. Other interventions showed that deprescribing medications for more appropriate alternatives resulting in cost saving [55, 56]. However, previous other interventions aiming at reduce inappropriate medication use and/or associated costs showed uncertain results [13, 57, 58]. Thus, further evidence is still required to find out what is the best strategy to reduce successfully both the number of medicines and patient outcomes [13, 58].

Strengths and limitations of the study

We provide updated data on PIP prevalence among community-dwelling older adults at the population level in France. In addition, to our knowledge, this is the first study to provide population-based estimates on PIP costs in France, using a recent list of explicit criteria adapted to the French clinical practice. However, our study also comes with some limitations. First, as we used health administrative data, we cannot identify accurately some PIP requiring clinical data and additional medical information to be considered as such (e.g. criteria with biological results). Therefore, we have thus probably underestimated prevalence of PIP and costs, but using this conservative approach, we limit the mischaracterization of certain PIP, which could also contribute to bias in the results. In addition, the EGB database does not contain OTC drugs and drugs delivered during hospital stays which may underestimate PIP; however, in France self-medication seems low as most of the consumed drugs are prescribed by physicians [33] and mean length of hospitalization was reported as short [36]. Second, we assumed that drugs prescribed and dispensed were well taken by patients, although analyses based on reimbursement data do not reflect with accuracy the actual drug consumption. Finally, it is important to remember that our estimates on PIP prevalence are to be interpreted with caution since medications deemed inappropriate in our study according explicit criteria may be appropriate in some cases, depending on the patient's clinical context.

Conclusion

The prevalence of PIP and their associated direct costs are high in France. From a public perspective, it is paramount to implement successful large-scaled interventions aiming at both tackle clinical and economic impact of PIP. These interventions should focus on improving the detection of PIP and notably target the most prevalent and expensive PIP, such as PPIs and drug duplications. In addition, other interventions should be encouraged to promote deprescribing by involving both patients and health care professionals. Further research should notably assess the impact of PIP prevalence on clinical and economic outcomes, including both direct and indirect costs. It would also be of great interest to evaluate incidence of PIP and characterize incident users, whom could be potentially contribute to a consistently high prevalence over time.

Conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interest regarding this article.

Ethical approval: In accordance with French regulations, ethics committee approval was not required for this observational study conducted on anonymized medico-administrative data.

References

1. He W, Goodkind D, Kowal P. U.S. Census Bureau, International Population Reports, An Aging World: 2015, U.S. Government Publishing Office, Washington, DC, 2016.
2. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DRESS). Les dépenses de santé en 2017 : les résultats des comptes de la santé. Edition 2018. <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/cns18.pdf>. Accessed 20 September 2020.
3. Morin L, Johnell K, Laroche M-L, Fastbom J, Wastesson JW. The epidemiology of polypharmacy in older adults: register-based prospective cohort study. *Clin Epidemiol*. 2018;10:289–98.
4. Moriarty F, Hardy C, Bennett K, Smith SM, Fahey T. Trends and interaction of polypharmacy and potentially inappropriate prescribing in primary care over 15 years in Ireland: a repeated cross-sectional study. *BMJ Open*. 2015;5(9):e008656.
5. Charlesworth CJ, Smit E, Lee DSH, Alramadhan F, Odden MC. Polypharmacy Among Adults Aged 65 Years and Older in the United States: 1988-2010. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015;70(8):989–95.
6. Canadian Institute for Health Information. Drug use among seniors in Canada, 2016. Ottawa, ON: CIHI; 2018.
7. Herr M, Sirven N, Grondin H, Pichetti S, Sermet C. Frailty, polypharmacy, and potentially inappropriate medications in old people: findings in a representative sample of the French population. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(9):1165–72.
8. Gallagher P, Barry P, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in the elderly. *J Clin Pharm Ther*. 2007;32(2):113–21.
9. Dimitrow MS, Airaksinen MSA, Kivelä S-L, Lyles A, Leikola SNS. Comparison of prescribing criteria to evaluate the appropriateness of drug treatment in individuals aged 65 and older: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(8):1521–30.
10. O'Connor MN, Gallagher P, O'Mahony D. Inappropriate prescribing: criteria, detection and prevention. *Drugs Aging*. 2012;29(6):437–52.
11. Guaraldo L, Cano FG, Damasceno GS, Rozenfeld S. Inappropriate medication use among the elderly: a systematic review of administrative databases. *BMC Geriatr*. 2011;11:79.
12. Xing XX, Zhu C, Liang HY, Wang K, Chu YQ, Zhao LB, et al. Associations Between Potentially Inappropriate Medications and Adverse Health Outcomes in the Elderly: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2019;53(10):1005–19.
13. Clyne B, Fitzgerald C, Quinlan A, Hardy C, Galvin R, Fahey T, et al. Interventions to Address Potentially Inappropriate Prescribing in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64(6):1210–22.
14. Cahir C, Fahey T, Teeling M, Teljeur C, Feely J, Bennett K. Potentially inappropriate prescribing and cost outcomes for older people: a national population study. *Br J Clin Pharmacol*. 2010 May;69(5):543–52.
15. Morgan SG, Hunt J, Rioux J, Proulx J, Weymann D, Tannenbaum C. Frequency and cost of potentially inappropriate prescribing for older adults: a cross-sectional study. *CMAJ Open*. 2016;4(2):E346-351.
16. Bradley MC, Fahey T, Cahir C, Bennett K, O'Reilly D, Parsons C, et al. Potentially inappropriate prescribing and cost outcomes for older people: a cross-sectional study

- using the Northern Ireland Enhanced Prescribing Database. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(10):1425–33.
17. Moriarty F, Cahir C, Bennett K, Fahey T. Economic impact of potentially inappropriate prescribing and related adverse events in older people: a cost-utility analysis using Markov models. *BMJ Open*. 2019;9(1):e021832.
 18. Pohl-Dernick K, Meier F, Maas R, Schöffski O, Emmert M. Potentially inappropriate medication in the elderly in Germany: an economic appraisal of the PRISCUS list. *BMC Health Serv Res*. 2016;16:109.
 19. Leikola S, Dimitrow M, Lyles A, Pitkälä K, Airaksinen M. Potentially inappropriate medication use among Finnish non-institutionalized people aged ≥ 65 years: a register-based, cross-sectional, national study. *Drugs Aging*. 2011;28(3):227–36.
 20. Fralick M, Bartsch E, Ritchie CS, Sacks CA. Estimating the Use of Potentially Inappropriate Medications Among Older Adults in the United States. *J Am Geriatr Soc*. 2020 August 25. doi: 10.1111/jgs.16779. Online ahead of print.
 21. Clark CM, Shaver AL, Aurelio LA, Feuerstein S, Wahler RG, Daly CJ, et al. Potentially Inappropriate Medications Are Associated with Increased Healthcare Utilization and Costs. *J Am Geriatr Soc*. 2020 Aug 5. doi: 10.1111/jgs.16743. Online ahead of print.
 22. Bongue B, Laroche ML, Gutton S, Colvez A, Guéguen R, Moulin JJ, et al. Potentially inappropriate drug prescription in the elderly in France: a population-based study from the French National Insurance Healthcare system. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67(12):1291–9.
 23. Bezin J, Duong M, Lassalle R, Droz C, Pariente A, Blin P, et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26(8):954–62.
 24. Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A, Ricordeau P, Merlière Y. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2010;58(4):286–90.
 25. Roux B, Berthou-Contreras J, Beuscart JB, Charenton-Blavignac M, Doucet J, Fournier JP, De la Gastine B, Gautier S, Gonthier R, Gras V, Grau M, Noize P, Polard E, Rudelle E, Valnet-Rabier MB, Tannou T, Laroche ML. REview of potentially inappropriate MEDication pr[e]scribing in Seniors: French implicit and explicit criteria. *European Journal of Clinical Pharmacology* (submission).
 26. Roux B, Sirois C, Simard M, Gagnon M-E, Laroche M-L. Potentially inappropriate medications in older adults: a population-based cohort study. *Fam Pract*. 2020;37(2):173–9.
 27. Bezin J, Moore N, Mansiaux Y, Steg PG, Pariente A. Real-Life Benefits of Statins for Cardiovascular Prevention in Elderly Subjects: A Population-Based Cohort Study. *Am J Med*. 2019;132(6):740-748.e7.
 28. Bannay A, Chaignot C, Blotière P-O, Basson M, Weill A, Ricordeau P, et al. The Best Use of the Charlson Comorbidity Index With Electronic Health Care Database to Predict Mortality. *Med Care*. 2016;54(2):188–94.
 29. Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM). Méthodologie médicale de la cartographie et des dépenses, version G6 (années 2012 à 2017). Mars 2019. https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Methodologie_medicale_cartographie.pdf. Accessed 20 September 2020.
 30. Hucteau E, Noize P, Pariente A, Helmer C, Pérès K. Potentially inappropriate medications and risk of autonomy loss for activities of daily living in the elderly. 35th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk

- Management, August 2019. <https://www.pharmacoepi.org/pub/?id=D736A793-D93E-6FD5-A33F-F2CBA3E10BA2>. Accessed 12 September 2020.
31. Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE). La situation démographique en 2017 : état civil et estimations de la population. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4135499?sommaire=4136000>. Accessed 14 September 2020.
 32. Martinot P, Landré B, Zins M, Goldberg M, Ankri J, Herr M. Association Between Potentially Inappropriate Medications and Frailty in the Early Old Age: A Longitudinal Study in the GAZEL Cohort. *J Am Med Dir Assoc*. 2018;19(11):967-973.e3.
 33. Beuscart J-B, Dupont C, Defebvre M-M, Puisieux F. Potentially inappropriate medications (PIMs) and anticholinergic levels in the elderly: a population-based study in a French region. *Arch Gerontol Geriatr*. 2014;59(3):630-5.
 34. Tommelein E, Mehuys E, Petrovic M, Somers A, Colin P, Boussey K. Potentially inappropriate prescribing in community-dwelling older people across Europe: a systematic literature review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(12):1415-27.
 35. Hovstadius B, Petersson G, Hellström L, Ericson L. Trends in inappropriate drug therapy prescription in the elderly in Sweden from 2006 to 2013: assessment using national indicators. *Drugs Aging*. 2014;31(5):379-86.
 36. Bénard-Larivière A, Noize P, Pambrun E, Bazin F, Verdoux H, Tournier M, et al. Trends in incident use of benzodiazepines and Z-drugs in France from 2006 to 2012: a population-based study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26(2):162-9.
 37. Sumukadas D, McMurdo MET, Mangoni AA, Guthrie B. Temporal trends in anticholinergic medication prescription in older people: repeated cross-sectional analysis of population prescribing data. *Age Ageing*. 2014;43(4):515-21.
 38. Moriarty F, Bennett K, Cahir C, Fahey T. Characterizing Potentially Inappropriate Prescribing of Proton Pump Inhibitors in Older People in Primary Care in Ireland from 1997 to 2012. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64(12):e291-6.
 39. Huon J-F, Lenain E, LeGuen J, Chatellier G, Sabatier B, Saint-Jean O. How Drug Use by French Elderly Patients Has Changed During the Last Decade. *Drugs Real World Outcomes*. 2015;2(4):327-33.
 40. Bongue B, Laroche ML, Gutton S, Colvez A, Guéguen R, Moulin JJ, et al. Potentially inappropriate drug prescription in the elderly in France: a population-based study from the French National Insurance Healthcare system. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67(12):1291-9.
 41. Caucat M, Zacarin A, Rousseau V, Montastruc J-L, Bagheri H. The Cost of Potentially Inappropriate Medications in Nursing Homes in West Occitanie. *Pharmacy (Basel)*. 2020;8(1):39.
 42. Pagès A, Mazon M, Cool C, McCambridge C, Cestac P, Rouch L, et al. Cost analysis of potentially inappropriate medication in older hospitalised patients. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2019 Oct 15;1-5. doi: 10.1080/14737167.2020.1678384. Online ahead of print.
 43. Morin L, Laroche M-L. Medication use in adults aged 60 years and older in France: a population-level study using national health insurance data. *La Revue de Gériatrie*. 2016;41:335-349.
 44. Roux B, Sirois C, Simard M, Gagnon M-E, Laroche M-L. One-year persistence of potentially inappropriate medication use in older adults: A population-based study. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86(6):1062-80.

45. Ruxton K, Woodman RJ, Mangoni AA. Drugs with anticholinergic effects and cognitive impairment, falls and all-cause mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(2):209–20.
46. Ikeji C, Williams A, Hennawi G, Brandt NJ. Patient and Provider Perspectives on Deprescribing Proton Pump Inhibitors. *J Gerontol Nurs*. 2019;45(10):9–17.
47. Jaynes M, Kumar AB. The risks of long-term use of proton pump inhibitors: a critical review. *Ther Adv Drug Saf*. 2019;10:2042098618809927.
48. Hesel K, Pohontsch NJ, Scherer M, Löffler A, Luck T, Riedel-Heller SG, et al. Perspective of elderly patients on chronic use of potentially inappropriate medication - Results of the qualitative CIM-TRIAD study. *PLoS ONE*. 2018;13(9):e0202068.
49. Pohontsch NJ, Hesel K, Löffler A, Haenisch B, Parker D, Luck T, et al. General practitioners' views on (long-term) prescription and use of problematic and potentially inappropriate medication for oldest-old patients-A qualitative interview study with GPs (CIM-TRIAD study). *BMC Fam Pract*. 2017;18(1):22.
50. Black CD, Thavorn K, Coyle D, Bjerre LM. The Health System Costs of Potentially Inappropriate Prescribing: A Population-Based, Retrospective Cohort Study Using Linked Health Administrative Databases in Ontario, Canada. *Pharmacoecon Open*. 2020;4(1):27–36.
51. Panneman MJM, Goettsch WG, Kramarz P, Herings RMC. The costs of benzodiazepine-associated hospital-treated fall injuries in the EU: a Pharmo study. *Drugs Aging*. 2003;20(11):833–9.
52. Tannenbaum C, Martin P, Tamblyn R, Benedetti A, Ahmed S. Reduction of inappropriate benzodiazepine prescriptions among older adults through direct patient education: the EMPOWER cluster randomized trial. *JAMA Intern Med*. 2014;174(6):890–8.
53. Martin P, Tamblyn R, Benedetti A, Ahmed S, Tannenbaum C. Effect of a Pharmacist-Led Educational Intervention on Inappropriate Medication Prescriptions in Older Adults: The D-PRESCRIBE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;320(18):1889–98.
54. Sanyal C, Turner JP, Martin P, Tannenbaum C. Cost-Effectiveness of Pharmacist-Led Deprescribing of NSAIDs in Community-Dwelling Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68(5):1090–7.
55. Gillespie P, Clyne B, Raymakers A, Fahey T, Hughes CM, Smith SM. Reducing potentially inappropriate prescribing for older people in primary care: cost-effectiveness of the OPTI-SCRIPT intervention. *Int J Technol Assess Health Care*. 2017;33(4):494–503.
56. Bloomfield HE, Greer N, Linsky AM, Bolduc J, Naidl T, Vardeny O, et al. Deprescribing for Community-Dwelling Older Adults: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2020 Aug 20. doi: 10.1007/s11606-020-06089-2. Online ahead of print.
57. Gillespie P, Clyne B, Raymakers A, Fahey T, Hughes CM, Smith SM. Reducing potentially inappropriate prescribing for older people in primary care: cost-effectiveness of the OPTI-SCRIPT intervention. *Int J Technol Assess Health Care*. 2017;33(4):494–503.
58. Bloomfield HE, Greer N, Linsky AM, Bolduc J, Naidl T, Vardeny O, et al. Deprescribing for Community-Dwelling Older Adults: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2020 Aug 20. doi: 10.1007/s11606-020-06089-2. Online ahead of print.

Tables

Table 1. Characteristics of the older population (EGB database), France, 2017

	Prevalent users N=57 515	Non-prevalent users N=43 913	Total population N=101 428	P value
Age (years)				<.0001
Mean (SD)	76.0 (8.1)	75.7 (9.1)	75.8 (8.5)	
Median (IQR)	75 (69-82)	73 (68-81)	74 (69-82)	
Age groups (years), n (%)				<.0001
65-74	28 726 (50.0)	24 246 (55.2)	52 972 (52.2)	
75-84	18 596 (32.3)	11 740 (26.7)	30 336 (29.9)	
≥ 85	10 193 (17.7)	7927 (18.1)	18 120 (17.9)	
Gender, n (%)				<.0001
Male	23 165 (40.3)	20 069 (45.7)	43 234 (42.6)	
Female	34 350 (59.7)	23 844 (54.3)	58 194 (57.4)	
Comorbidities, n (%)				
Coronary heart disease	6 296 (10.9)	2 238 (5.1)	8 534 (8.4)	<.0001
Diabetes	9985 (17.4)	2 196 (5.0)	12 181 (12.0)	<.0001
Arterial hypertension	39 697 (69.0)	16 987 (38.7)	56 684 (55.9)	<.0001
Congestive heart failure	1 498 (2.6)	645 (1.5)	2 143 (2.1)	<.0001
Cerebrovascular disease	2 008 (3.5)	869 (2.0)	2 877 (2.8)	<.0001
Dementia	1 963 (3.4)	1 337 (3.0)	3 300 (3.3)	0.0011
Chronic pulmonary disease	6 063 (10.5)	1 996 (4.6)	8 059 (8.0)	<.0001
Neoplasm (including solid tumors with/without metastasis)	7 362 (12.8)	3 773 (8.6)	11 135 (11.0)	<.0001
Parkinson's disease	1 715 (2.9)	523 (1.2)	2 238 (2.1)	<.0001
Psychiatric disorders	2 245 (3.9)	476 (1.1)	2 721 (2.7)	<.0001
Osteoporosis	2 208 (3.8)	913 (2.1)	3 121 (3.1)	<.0001
Connective tissue disease	807 (1.4)	344 (0.8)	1 151 (1.1)	<.0001
Chronic renal failure	1 013 (1.8)	394 (0.9)	1 407 (1.4)	<.0001
Charlson index score, n (%)				<.0001
0	38 711 (67.3)	35 094 (79.9)	73 809 (72.8)	
1-2	15 651 (27.2)	7 579 (17.3)	23 230 (22.9)	
3-4	2 683 (4.7)	1 010 (2.3)	3 693 (3.6)	
≥ 5	470 (0.8)	226 (0.5)	696 (0.7)	
Mean number of different medications in the year				<.0001
Mean (SD)	16.1 (7.7)	6.3 (5.8)	11.8 (8.5)	
Number of different medications in the year, n (%)				<.0001
0-4	1315 (2.3)	19 204 (43.7)	20 519 (20.2)	
5-9	9 955 (17.3)	12 885 (29.3)	22 840 (22.5)	
10-14	16 380 (28.5)	7 752 (17.7)	24 132 (23.8)	
≥ 15	29 865 (51.9)	4 072 (9.3)	33 937 (33.5)	
Mean number of different PIP in the year				
Mean (SD)	2.2 (1.6)	NA	NA	

	Prevalent users N=57 515	Non-prevalent users N=43 913	Total population N=101 428	P value
Number of different PIMs in the year, n (%)				
0	NA	NA	NA	
1	25 715 (44.7)	NA	NA	
2	14 846 (25.8)	NA	NA	
3	8 004 (13.9)	NA	NA	
≥ 4	8 950 (15.6)	NA	NA	
Type of prescribers (at least one visit per year), n (%)				
General practitioner	57 133 (99.4)	31 298 (71.3)	88 431 (87.9)	<.0001
Specialist	35 002 (60.9)	16 653(37.9)	51 655 (50.9)	<.0001
Total number of visits in the year, n (%)				<.0001
0	650 (1.1)	10 621 (24.2)	11 271 (11.1)	
1-2	2 406 (4.2)	6 057 (13.8)	8 463 (8.3)	
3-4	6 192 (13.6)	7 622 (17.4)	13 814 (13.6)	
≥ 5	48 267 (83.9)	19 613 (44.6)	67 880 (66.9)	
Total number of hospitalizations in the year, n (%)				<.0001
0	41 594 (72.3)	38 727 (88.2)	80 321 (79.2)	
1-2	4 352 (7.6)	1 589 (3.6)	6 055 (6.0)	
3-4	2 784 (4.8)	883 (2.0)	3 726 (3.7)	
≥ 5	8 785 (15.3)	2 474 (5.6)	11 326 (11.2)	
Dependence on activities of daily living, n (%)	3 738 (6.6)	1 919 (4.5)	5 657 (5.7)	<.0001

IQR, interquartile range; NA, Not applicable; PIP, potentially inappropriate prescribing; SD, standard deviation.

Table 2. Annual prevalence of PIP and extrapolated number of prevalent users in the older population (EGB database) according to gender and age, France, 2017

	Annual prevalence			Extrapolated number of prevalent users ^a
	N = 101 428		P value ^b	N = 12 880 950
	n	% (95% CI)		n
ALL PIP	57 515	56.7 (56.4-57.0)		7 304 405
<i>Gender</i>			<0.0001	
Males	23 165	53.6 (53.1-54.0)		2 941 955
Female	34 350	59.0 (58.6-59.4)		4 362 450
<i>Age (years)</i>			<0.0001	
65-74	28 726	54.2 (53.8-54.7)		3 648 202
75-84	18 596	61.3 (60.8-61.9)		2 361 692
≥85	10 193	56.3 (55.5-57.0)		1 294 511
SET OF PIP				
Medications with unfavourable benefit/risk ratio and/or questionable efficacy	34 465	34.0 (33.7-34.3)		4 377 055
<i>Gender</i>			<0.0001	
Males	13 460	31.1 (30.7-31.6)		1 709 420
Females	21 005	36.1 (35.7-36.5)		2 667 635
<i>Age (years)</i>			<0.0001	
65-74	17 316	32.7 (32.3-33.1)		2 199 132
75-84	11 477	37.8 (37.3-38.4)		1 457 579
≥85	5 672	31.3 (30.6-32.0)		720 344
Medications with anticholinergic properties	18 295	18.00 (17.8-18.3)		2 323 465
<i>Gender</i>				
Males	6 272	14.5 (14.2-14.8)		796 544
Females	12 023	20.7 (20.3-21.0)		1 526 921
<i>Age (years)</i>			<0.0001	
65-74	9 280	17.5 (17.2-17.9)		1 178 560
75-84	5 882	19.4 (18.9-19.8)		747 014
≥85	3 133	17.3 (16.7-17.8)		397 891
Other medications	22 483	22.1 (21.9-22.4)		2 855 341
<i>Gender</i>			0.0002	
Males	9 342	21.6 (21.2-22.0)		1 186 434
Females	13 141	22.6 (22.2-22.9)		1 668 907
<i>Age (years)</i>			<0.0001	
65-74	11 273	21.3 (20.9-21.6)		1 431 671
75-84	7 746	25.5 (25.0-26.0)		983 742
≥85	3 464	19.1 (18.5-19.7)		439 928
Medications with inappropriate dose and/or duration	28 184	27.8 (27.5-28.1)		3 579 368
<i>Gender</i>			<0.0001	

	Annual prevalence			Extrapolated number of prevalent users ^a
	N = 101 428			N = 12 880 950
	n	% (95% CI)	P value ^b	n
and/or duration				
<i>Gender</i>			<0.0001	
Males	11 215	25.9 (25.5-26.4)		1 424 305
Females	16 969	29.2 (28.8-29.5)		2 155 063
<i>Age (years)</i>			<0.0001	
65-74	12 153	22.9 (22.6-23.3)		1 543 431
75-84	9 609	31.7 (31.2-32.2)		1 220 343
≥85	6 422	35.4 (34.8-36.1)		815 594
Inappropriate drug duplications	27 869	27.5 (27.2-27.8)		3 539 363
<i>Gender</i>			<0.0001	
Males	10 511	24.3 (23.9-24.7)		1 334 897
Females	17 358	29.8 (29.5-30.2)		2 204 466
<i>Age (years)</i>			<0.0001	
65-74	14 959	28.2 (27.9-28.6)		1 899 793
75-84	8 740	28.8 (28.3-29.3)		1 109 980
≥85	4 170	23.0 (22.4-23.6)		529 590

CI, confidence interval; PIP, potentially inappropriate prescribing.

^aEstimates of the number of prevalent users extrapolated to the overall French population.

^bP value calculated by Chi-square test for statistic comparisons between gender and age groups.

Table 3. The most prevalent PIP and extrapolated number of prevalent users in the older population according to the different sets of PIP, France, 2017

PIP	Annual prevalence		Extrapolated number of prevalent users ^a
	N	% (95% CI)	n
	N= 101 428		N = 12 880 950
Medications with unfavourable benefit/risk ratio and/or questionable efficacy			
Long-acting benzodiazepines (hypnotic and anxiolytic)	8970	8.8 (8.7-9.0)	1 139 190
Hypoglycemic sulfonylureas	5268	5.2 (5.1-5.3)	669 036
Antidiarrheals (loperamide)	4575	4.5 (4.4-4.6)	581 025
Antiemetics with anticholinergic properties	5095	5.0 (4.9-5.2)	647 065
Anxiolytics with anticholinergic properties	3128	3.1(3.0-3.2)	397 256
Antitussives with anticholinergic properties	2785	2.8 (2.7-2.9)	353 695
First-generation antihistamines	2432	2.4 (2.3-2.5)	308 864
Urinary antispasmodic with anticholinergic properties	2789	2.8 (2.7-2.9)	354 203
Antacids (aluminium-based antacids and antiulcer)	1721	1.7 (1.6-1.8)	218 567
Tricyclic antidepressants	1721	1.7 (1.6-1.8)	218 567
5-alpha-reductase inhibitors	1015	1.0 (0.9-1.1)	128 905
Analgesics with anticholinergic properties (nefopam)	1650	1.6 (1.6-1.7)	209 550
Medications with inappropriate dose and/or duration			
Proton pump inhibitors > 8 weeks	22 637	22.3 (22.1-22.6)	2 874 899
Benzodiazepines > 12 weeks (anxiolytic use)	6050	6.0 (5.8-6.1)	768 350
Benzodiazepines and nonbenzodiazepine hypnotics (Z-drugs) > 4 weeks (hypnotic use)	3943	4.0 (3.8-4.0)	500 761
Inappropriate drug duplications			
Concomitant use of 2 or more analgesics with the same step	16 884	16.7 (16.4-16.9)	2 144 268
Concomitant use of 4 or more antihypertensive drugs	7060	7.0 (6.8-7.1)	896 620
Concomitant use of 2 or more psychotropic drugs	6283	6.2 (6.0-6.3)	797 941
Concomitant use of 2 or more diuretics in arterial hypertension	2448	2.4 (2.3-2.5)	310 896
Concomitant use of 2 or more NSAIDs	1853	1.8 (1.7-1.9)	235 331
Concomitant use of 2 or more inhibitors of the renin-angiotensin system	1468	1.5 (1.4-1.5)	186 436

Note: only medications in at least 1.0% of individuals were presented.

CI, confidence interval; PIP, potentially inappropriate prescribing; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs.

^aEstimates of the number of prevalent users extrapolated to the overall French population.

Table 4. Reimbursed costs of PIP (€) in the older population overall and according to the different sets of PIP, France, 2017 (N= 7 304 405)

	Reimbursed costs (€) ^a			Proportion of total reimbursed medication costs ^b
	n	Mean (95% CI)	P value ^c	%
ALL PIP	507 422 588	69.47 (68.30-70.64)		6.3
<i>Gender</i>			<0.0001	
Males	224 204 841	76.21 (74.38-78.04)		5.7
Females	283 217 747	65.23 (63.70-66.75)		7.0
<i>Age (years)</i>			<0.0001	
65-74	238 447 369	65.36 (63.35-66.37)		6.2
75-84	179 439 242	75.98 (74.40-77.56)		6.5
≥85	89 535 977	69.17 (67.37-70.96)		6.4
SET OF PIP				
Medication with unfavourable benefit/risk ratio and/or questionable efficacy	140 320 845	32.06 (31.45-32.67)		1.7
<i>Gender</i>			<0.0001	
Males	66 226 690	38.74 (37.69-39.79)		1.7
Females	74 094 155	27.78 (27.05-28.50)		1.8
<i>Age (years)</i>			<0.0001	
65-74	64 522 742	29.34 (28.49-30.19)		1.7
75-84	54 532 422	37.41 (36.28-38.54)		2.0
≥85	21 265 680	29.52 (28.24-30.80)		1.5
Medications with anticholinergic properties	51 583 049	22.20 (21.40-23.00)		0.6
<i>Gender</i>			0.0096	
Males	18 909 927	23.74 (22.28-25.20)		0.5
Females	32 673 122	21.40 (20.44-22.35)		0.8
<i>Age (years)</i>			<0.0001	
65-74	25 155 234	21.34 (20.16-22.53)		0.7
75-84	18 373 132	24.60 (23.15-26.04)		0.7
≥85	8 054 683	20.24 (18.71-21.77)		0.6
Other medications	88 737 796	31.08 (30.46-31.70)		1.1
<i>Gender</i>			<0.0001	
Males	47 316 763	39.88 (33.81-40.96)		1.2
Females	41 421 032	24.82 (24.11-25.52)		1.0
<i>Age (years)</i>			<0.0001	
65-74	39 367 508	27.50 (26.72-28.28)		1.0
75-84	36 159 290	36.76 (35.56-37.96)		1.3
≥85	13 210 997	30.03 (28.52-31.54)		0.9
Medications with inappropriate dose and/or duration	168 094 703	46.96 (46.55-47.37)		2.1
<i>Gender</i>			<0.0001	
Males	70 807 746	49.71 (49.04-50.39)		1.8
Females	97 286 957	45.14 (44.63-45.65)		2.4
<i>Age (years)</i>			0.0372	
65-74	72 958 818	47.27 (47.94-57.05)		1.9
75-84	57 756 012	47.33 (46.67-47.98)		2.1
≥85	37 379 873	45.83 (45.04-46.62)		2.7

	Reimbursed costs (€) ^a			Proportion of total reimbursed medication costs ^b
	n	Mean (95% CI)	P value ^c	%
Inappropriate drug duplications	199 007 040	56.88 (54.85-58.92)		2.5
<i>Gender</i>			<0.0001	
Males	87 170 405	65.30 (61.99-68.61)		2.2
Females	111 836 636	50.73 (48.17-53.29)		2.7
<i>Age (years)</i>			<0.0001	
65-74	100 965 809	53.15 (49.75-56.54)		2.6
75-84	67 150 808	60.50 (58.11-62.89)		2.4
≥85	30 890 423	58.33 (55.16-61.50)		2.2

Note: The costs presented are the extrapolated reimbursed costs in 2017.

CI, confidence interval; PIP, potentially inappropriate prescribing.

^aEstimates of the total reimbursed PIP costs extrapolated to the overall French population.

^bPIP cost reimbursed reported to the total medication costs reimbursed in 2017. The total reimbursed medication costs were €8 019 035 387 billion in 2017. According to sex, the total reimbursed medication costs were €3 945 687 763 billion for men and €4 073 347 624 billion for women in 2017. According to age, the total reimbursed medication costs were €3 847 506 106 billion (65-74 years), €2 764 845 446 billion (75-84 years) and €1 406 683 835 billion (≥85 years) in 2017.

^cP value calculated by Chi-square test for statistic comparisons between gender and age groups.

Table 5. The most expensive PIP reimbursed (€) in the older population according to the different sets of PIP, France, 2017 (N= 7 304 405)

PIP	Reimbursed costs (€) ^a		Proportion of total reimbursed PIP costs ^b
	n	Mean (95% CI)	%
Medications with unfavourable benefit/risk ratio and/or questionable efficacy			
Long- and short-acting sulfonylureas	43 350 146	64.79 (63.60-65.99)	8.5
Urinary antispasmodics with anticholinergic properties	23 578 640	66.57 (63.37-69.77)	4.6
Long-acting benzodiazepines (half-life > 20 hours)	10 219 888	8.97 (8.67-9.27)	2.0
Glinides	9 520 307	77.68 (74.38-80.98)	1.9
5-alpha-reductase inhibitors	7 954 419	61.71 (58.45-64.96)	1.6
Phenothiazine antipsychotics	6 994 423	64.41 (58.23-70.60)	1.4
Analgesics with anticholinergic properties (nefopam)	5 631 662	26.88 (23.67-30.08)	1.1
Statins in primary prevention of cardiovascular events	4 861 450	54.68 (50.41-58.96)	1.0
Tricyclic antidepressants	4 735 440	21.59 (20.30-22.88)	0.9
Antiemetics with anticholinergic properties	3 822 069	5.91 (5.52-6.30)	0.8
Antidiarrheals (loperamide)	3 549 244	6.11 (5.56-6.66)	0.7
Anxiolytics with anticholinergic properties	2 919 547	7.35 (6.95-7.75)	0.6
Medications with inappropriate dose and/or duration			
Proton pump Inhibitors > 8 weeks	152 189 650	52.94 (52.53-53.34)	30.0
Benzodiazepines > 12 weeks (anxiolytic use)	11 445 933	14.90 (14.47-15.32)	2.3
Benzodiazepines and nonbenzodiazepine hypnotics (Z-drugs) > 4 weeks (hypnotic use)	10 219 888	8.97 (7.13-7.80)	2.0
Inappropriate drug duplications			
Concomitant use of 4 or more antihypertensive drugs	85 215 937	95.04 (92.73-97.35)	16.8
Concomitant use of 2 or more different analgesics of the same step	50 348 717	23.48 (20.77-26.19)	9.9
Concomitant use of 2 or more psychotropic drugs of the same therapeutic class	36 246 793	45.43 (42.01-48.84)	7.1
Concomitant use of 2 or more diuretics in arterial hypertension	18 987 002	61.07 (57.83-64.31)	3.7
Concomitant use of 2 or more inhibitors of the renin-angiotensin system	8 657 251	46.44 (43.51-49.35)	1.7

Note: The costs presented are the extrapolated reimbursed costs in 2017.

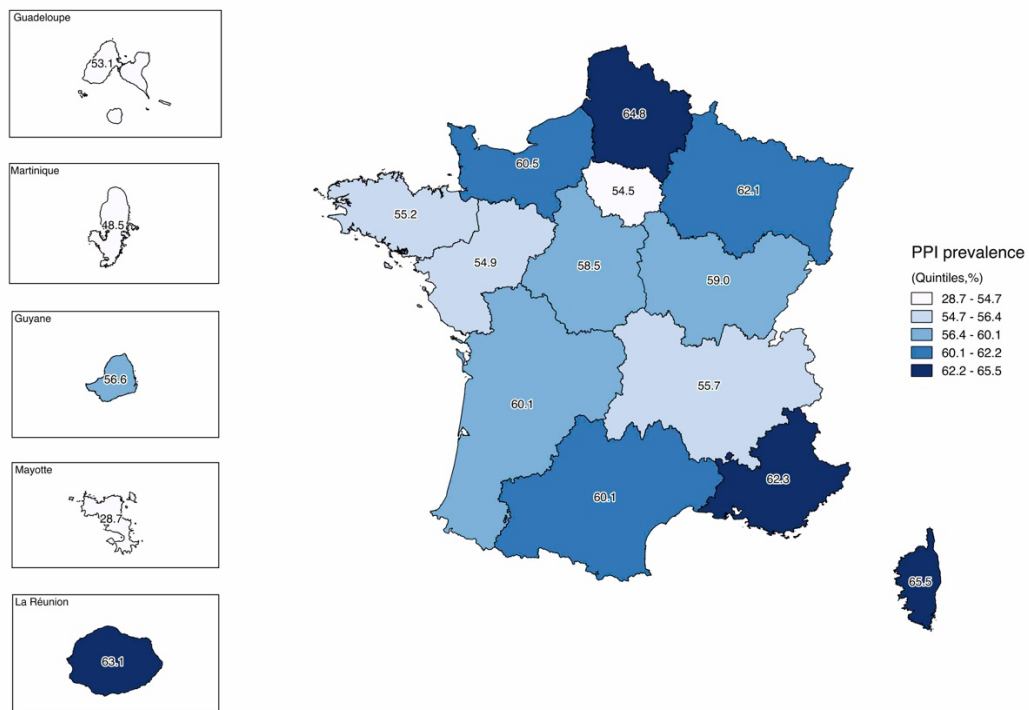
CI, confidence interval; PIP, potentially inappropriate prescribing.

^aEstimates of the total reimbursed PIP costs extrapolated to the overall French population.

^bReimbursed PIP costs reported to the total reimbursed PIP costs in 2017.

Figures

Figure 1. Repartition of PIP in the older population according to French regions with standardization on age, 2017



PIP, potentially inappropriate prescribing.

Appendices

Table 1. Identification of inappropriate drug duplications in the EGB database

THERAPEUTIC CATEGORY	DRUG CLASS	DRUG	ATC CODES	UNIQUE NATIONAL REGISTRATION CODES TO BE INCLUDED	UNIQUE NATIONAL REGISTRAT ION CODES TO BE EXCLUDED	COMMENTS
Cardiology	Concomitant use of 2 or more diuretics in arterial hypertension	Diuretic thiazides (alone)	C03AA			Inappropriate if used for arterial hypertension. Identification of subjects with hypertension: 1) presence at least 3 claims of an antihypertensive drug other than a diuretic (C07FB, C09CA, C09DB, C09AAA, C09BB, C10BX03, C09DX01, C09DX04, C09BX02, C07A, C08C, C08D, C08E, C02A, C02D, CO2C) and/or 2) presence of at least one hospitalization for hypertension for arterial hypertension (ICD-10 codes: I15, I10). Association of two diuretics may be appropriate in the case of severe congestive heart failure and/or associated edema. Exclusion of subjects with heart failure. Identification of subjects with heart failure: 1) subjects with congestive heart failure and/or 2) presence of at least one hospitalization for congestive heart failure (ICD-10 codes: I110, I130, I132, I139, I50). Concomitant use was defined as an overlap between two consecutive drug claims (different ATC codes) with a maximum delay \leq 14 days between the two claims.
		Other diuretics (excluding thiazides)	C03B			
		Loop diuretics (alone)	C03CA			
		Potassium-sparing diuretics (alone)	C03D			
		Reserpine/bendroflumethiazide	C02LA01			
		Diuretics in association	C03E			
			C09BA			
			C07B			
			C07C			
			C07D			
			C08GA			
			C09DA			
		C09DX01				
	C03AB					
	Concomitant use of 4 or more antihypertensive drugs					Concomitant use was defined as an overlap between four consecutive drug claims (different ATC codes)

	Diuretics	Diuretics thiazides (alone)	C03AA			with a maximum delay ≤ 14 days between the four claims.
		Potassium-sparing diuretics (alone)	C03D			
		Low-ceiling diuretics (alone)	C03B			
		Loop diuretics (alone)	C03CA			
		Vasopressin antagonists	C03XA			
		Diuretics in association	C03AB			
			C03AB			
	C03E					
	Betablockers	Betablockers (alone)	C07A			
		Betablockers in association	C07B			
			C07C			
			C07D			
			C07FB			
	Calcium channel blockers	Selective calcium channel blockers with direct cardiac effects	C08D			
		Non-selective calcium channel blockers	C08E			
		Selective calcium channel blockers with vascular effects	C08C			
		Calcium channel blockers in association	C08GA			
			C10BX03			
	Angiotensin-converting enzyme inhibitor	Angiotensin-converting enzyme inhibitor (alone)	C09CA			
		Angiotensin-converting enzyme inhibitor in association	C09DA			
			C09DX01			
			C09DX04			
			C09DB			
	Angiotensin receptor blocker	Angiotensin receptor blocker (alone)	C09AA			
		Angiotensin receptor blocker in association	C09BB			
			C09BA			

			C09BX02				
			C09BX01				
	Other antihypertensive drugs	Centrally acting adrenolytics	C02A				
		Peripherally acting adrenolytics	C02CA				
		Reserpine/bendroflumethiazide	C02LA01				
		Minoxidil	C02DC01				
	Concomitant use of 2 or more inhibitors of the renin-angiotensin system	Angiotensin-converting enzyme inhibitor (alone)	C09CA			Concomitant use was defined as an overlap between two consecutive drug claims (different ATC codes) with a maximum delay of 14 days between the two claims.	
		Angiotensin receptor blocker (alone)	C09AA				
		Angiotensin receptor blocker in association	C09DA				
			C09DB				
			C09DX01				
			C09DX04				
		Angiotensin receptor blocker in association	C09BA				
			C09BB				
			C09BX02				
			C09BX01				
Pain	Concomitant use of 2 or more non-steroidal anti-inflammatory drugs	Aceclofenac	M01AB16			Concomitant use was defined as an overlap between two consecutive drug claims (different ATC codes) with a maximum delay \leq 14 days between the two claims.	
		Mefenamic acid	M01AG01				
		Niflumic acid	M01AX02				
		Tiaprofenic acid	M01AE11				
		Alminoprofen	M01AE16				
		Celecoxib	M01AH01				
		Diclofenac (alone)	M01AB05				
		Diclofenac in association	M01AB55				
		Dexketoprofen	M01AE17				
		Etodolac	M01AB08				

	Etoricoxib	M01AH05			
	Fenoprofen	M01AE04			
	Flurbiprofen	M01AE09			
	Ibuprofen	M01AE01			
	Ibuprofen/codeine	N02AJ08	3 400 939 755 588		
			3 400 939 755 878		
	Indometacin	M01AB01			
	Kétoprofen	M01AE03			
	Meloxicam	M01AC06			
	Morniflumate	M01AX22			
	Nabumetone	M01AX01			
	Naproxen	M01AE02			
	Nimesulide	M01AX17			
	Phenylbutazon	M01AA01			
	Piroxicam	M01AC01			
	Sulindac	M01AB02			
	Tenoxicam	M01AC02			
	Aspirine (alone)	N02BA01		3 400 931 893 639	
				3 400 932 703 616	
	Aspirine in association	N02BA51 N02BA71			
	Concomitant use of 2 or more different analgesics of the same step				
	Analgesics (step I)	Acetaminophen	N02BE01		
		acetaminophen/codeine/aspirine		3 400 932 505 654	
				3 400 934 046 957	
					For each analgesic step, concomitant use was defined as an overlap between two consecutive drug claims (different ATC codes) with a delay \leq 14 days between the two claims.

	Aceclofenac	M01AB16		
	Mefenamic acid	M01AG01		
	Niflumic acid	M01AX02		
	Tiaprofenic acid	M01AE11		
	Alminoprofen	M01AE16		
	Celecoxib	M01AH01		
	Diclofenac (alone)	M01AB05		
	Diclofenac in association	M01AB55		
	Dexketoprofen	M01AB08		
	Etodolac	M01AH05		
	Etoricoxib	M01AE04		
	Fenoprofen	M01AE09		
	Flurbiprofen	M01AE01		
	Ibuprofen	M01AB01		
	Ibuprofen/codeine	M01AE17		
		M01AE03		
	Indometacin	M01AC06		
	Kétoprofen	M01AX22		
	Meloxicam	M01AX01		
	Morniflumate	M01AE02		
	Nabumetone	M01AX17		
	Naproxen	M01AA01		
	Nimesulide	M01AC01		
	Phenylbutazon	M01AB02		
	Piroxicam	M01AC02		
	Sulindac	N02BA01		3 400 931 893 639
	Tenoxicam			3 400 932

					703 616	
		Aspirine in association	N02BA51			
			N02BA71			
	Analgesics (step II)	Hydrocodeine	N02AA08			
		acetaminophen/codeine	N02AJ06			
		Ibuprofen/codeine	N02AJ08			
		Tramadol	N02AX02			
		Tramadol/acetaminophen	N02AX52			
		acetaminophen/codeine/aspirine	No ATC codes	3 400 932 505 654		
				3 400 934 046 957		
		Nefopam	N02BG06			
		Paracetamol/opium/caffeine	N02BE51.			
	Analgesics (step III)	Morphine sulfate	N02AA01			
		Hydromorphone	N02AA03			
		Morphine hydrochloride	N02AA01			
		Oxycodone	N02AA05			
		Fentanyl	N02AB03			
		Nalbuphine	N02AF02			
		Buprenorphin	N02AE01			
		Pethidine (alone)	N02AB02			
		Pethidine in association	N02AB52			
			N02AB72			
		Tapentadol	N02AX06			
Neuro-psychiatry	Concomitant use of 2 or more psychotropic drugs of the same therapeutic class					For each psychotropic class, concomitant use was defined as an overlap between two consecutive drug claims (different ATC codes) with a delay ≤ 14 days between the two claims.
	Benzodiazepines	Anxiolytic benzodiazepines	N05BA			
		Chlordiazepoxide/clnidium	A03CA02			
		Hypnotic benzodiazepines	N05CD			

		Benzodiazepines-related drugs	N05CF			
	Antidepressants	All antidepressants	N06A			
	Neuroleptics	Conventiounal and atypical neuroleptics	N05A			

Table 2. Identification of medications with unfavourable benefit/risk ratio and/or questionable efficacy (EGB database)

THERAPEUTIC CATEGORY	DRUG CLASS	DRUG	ATC CODES	UNIQUE NATIONAL REGISTRATION CODES TO BE INCLUDED	UNIQUE NATIONAL REGISTRATION CODES TO BE EXCLUDED	COMMENTS
ANTICHOLINERGIC DRUGS						
Allergology	First-generation antihistamines	Brompheniramine	R06AB01			
		Dexchlorpheniramine	R06AB02			
			R06AB52			
		Mequitazine	R06AD07			
		Promethazine	R06AD02			
			D04AA10			
		Cyproheptadine	R06AX02			
		Pheniramine	R05X			
		Chlorpheniramine	R05DA20			
Ketotifene	R06AX17					
Cardiology	Antiarrhythmics (classe Ia)	Disopyramide	C01BA03			
		Hydroquinidine	C01BA13			
Pain	Antalgics (step I)	Nefopam	N02BG06			
Hepato-gastroenterology	Antiemetics	Dimenhydrinate	No ATC code	34009 342 148 1 3		
		Diphenhydramine	R06AA02			
		Scopolamine	A04AD01			
		Metopimazine	A04AD05			
	Gastrointestinal antispasmodics	Chlordiazepoxide/Clinidium	A03CA02			
		Atropine sulfate	A03BA01			
		Scopolamine (Butylbromure)	A03BB01			

Neuro-psychiatry	Tricyclic antidepressants	Amitriptyline	N06AA09			Inappropriate as a first intention. If an appropriate antidepressant (N06A, excluding N06AA) has been prescribed in the previous year, then the tricyclic antidepressant was considered appropriate (second intention).
	Antivertigo	Meclozine	R06AE05			
	Anxiolytics	Hydroxyzine	N05BB01			
	Hypnotics	Doxylamine	R06AA09			
			R06AA59			
			R05X			
		Alimemazine	R06AD01			
Promethazine	R06AD02					
Pneumology	Antitussives	Oxomemazine	R06AD08			
		Pimethixene	R06AX23			
		Promethazine	R05CA10			
			R05DA20	34009 316 050 8 9		
			R06AD52			
		Mepyramine	R05DA20			
Urology	Urinary antispasmodics	Fesoterodine	G04BD11			
		Oxybutinine	G04BD04			
		Solifenacine	G04BD08			
		Tolterodine	G04BD07			
OTHER DRUGS						

Cardiology	Antianginal	Nicorandil	C01DX16			Inappropriate as a first intention. If prescription of another appropriate antiangoral in the previous year then nicorandil was considered appropriate (second intention). ATC codes for other antiangorals: C08 (except immediate-release nicardipine and nifedipine), C07, C10BX03.
	Centrally acting antihypertensives	Clonidine	C02AC01			Inappropriate as a first intention for arterial hypertension. If another appropriate antihypertensive drug was prescribed in the previous year, then the centrally acting antihypertensive was appropriate (second intention). ATC codes for other antihypertensive drugs: C02LA01, C02DC01, C03, C07, C08 (excluding immediate-release nicardipine and nifedipine), C09, C10BX03.
		Methyldopa	C02AB			
		Moxonidine	C02AC05			
		Rilminedine	C02AC06			
	Peripheral acting antihypertensives	Prazosine	C02CA01			Inappropriate as a first intention for arterial hypertension. If prescription of another appropriate antihypertensive drug in the previous year, then peripheral acting antihypertensive was appropriate (second intention). C02LA01, C02DC01, C03, C07, C08 (excluding immediate-release
		Doxazosine	C02CA04/G04CA05			
		Urapidil	C02CA06		34009 330 545 0 2 (injectable route for emergency hypertensive therapy)	

						nicardipine and nifedipine), C09, C10BX03.
	Immediate release calcium channel blockers	Nicardipine	C08CA04	34009 327 817 3 7		
				34009 372 256 7 0		
				34009 327 820 4 8		
				34009 327 819 6 6		
				34009 327 819 6 6		
		Nifedipine	C08CA05	34009 322 347 9 0		Added; not included in the PIPA tool since immediate release nifedipine will soon no longer be available on the French market.
				34009 322 348 5 1		
Statins in primary prevention of cardiovascular events	Statins (alone)	C10AA			Inappropriate for primary prevention of cardiovascular events in subjects aged 75 years and over 75 at low cardiovascular risk. Identification of subjects with statin therapy for primary prevention and low cardiovascular risk by: 1) exclusion of subjects with statin therapy in secondary prevention: presence of coronary artery disease (ICD-10 codes: I20-I25), diabetes (ICD-10 codes: E10 E11 E12 E13 E14) in the year and/or at least one hospitalization for coronary artery disease in the previous year (ICD-10 codes: I20 I21 I22 I23 I24 I25); 2) exclusion of subjects with statin therapy	
	Statins in association with other lipid-lowering agents	C10BA				
	Statins in association (excluding lipid-lowering drugs)	C10BX				

						in primary prevention and at high risk of cardiovascular events: presence of diabetes, treatment with antidiabetic drugs (A10A, A10B), antihypertensive drugs (C03AA, C03AB, C03CA, C03XA, C07FB, C09DA, C09CA, C09DB, C09AAA, C09BB, C09BA, C08GA, C10BX03, C09DX01, C09DX04, C09BX02, C09BX01, C02LA01, C03B, C03D, C03E, C07B, C07C, C07D, C07A, C08C, C08D, C08E, C02A, C02D, C02C), antiplatelet agents (B01AC excluding common name code: 34009 318 936 3 9) and/or anticoagulants (B01AA, B01AB, B01AE, B01AF, B01AX05).	
	Veinotonics	Troxerutin	C05CA04				
		Rutoside	C05CA01				
		Ginkgo Biloba in association with troxerutin	C05CA54		34009 330 432 1 6		
					34009 330 434 4 5		
		Diosmine	C05CA03				
		Hesperidine/diosmin	C05CA53				
		Naftazone	C05CX02		34009 342 017 4 5		
Pain	Non-steroidal anti-inflammatory drugs	Indometacine	M01AB01				
	Skeletal muscle relaxants	Baclofene	M03BX01				
		Methocarbamol	M03BA03				
Endocrinology	Long- and short-acting sulfonylureas	Glibenclamide	A10BB01				
		Glimepiride	A10BB12				

		Gliclazide	A10BB09			
		Glipizide	A10BB07			
	Glinides	Repaglinide	A10BX02			Inappropriate if use in older adults aged 75 years and over
Hematology	Antiplatelet agents for primary prevention of cardiovascular events	Dipyridamole	B01AC07			
		Ticlopidine	B01AC05			
		Prasugrel	B01AC22			Inappropriate if use in older adults aged 75 years and over
Hepatogastro- enterology	Antacids	Sucralfate	A02BX02			
		Aluminum-based antacids	A02AB	34009 321 672 3 4		
				34009 321 975 6 9		
				34009 324 626 2 9		
	Associations and complexes based on aluminium, calcium and magnesium	A02AD	34009 331 114 3 4			
			34009 342 181 9 4			
			34009 341 361 3 9			
			34009 349 041 8 9			
	Antidiarrheals	Loperamide	A07DA03			
	H2-receptor antagonists	Cimetidine	A02BA01			
	Laxative lubricants	Paraffin oil associated with mucilages or lactose	A06AA61	34009 339 167 9 4		
			A06AD61	34009 339 172 2 7		
				34009 266 921 0 0		
			A06AC51	34009 339 173 9 5		
		3 400 934 055 942				
Non-associated paraffin oil		A06AA01	3 400 934 916 885			
Castor oil		A06AB05				
Stimulant laxatives	Bisacodyl	A06AB02				
		A06AB52				

		Aloe	A06AB13			
		Picosulfate de sodium	A06AB08			
			A06AB58			
		Cascara	A06AB57			
			A06AB20			
			A06AB07			
		Senna glycosides	A06AC51			
			A06AB56			
			A06AB06			
		Docusate sodium	A06AA02			
			A06AG10			
Neuro-psychiatry	Long-acting benzodiazepines (half-life > 20 hours)	Bromazepam	N05BA08			
		Clorazepate	N05BA05			
		Clobazam	N05BA09			
		Diazepam	N05BA01			
		Prazepam	N05BA11			
		Nordazepam	N05BA16			
		Nitrazepam	N05CD02			
		Loflazepate	N05BA18			
	Cerebral vasodilators	Piracetam	N06BX03			
		Moxisylyte	C04AX10			
		Pentoxifylline	C04AD03			
Gingko biloba		N06DX02				
Urology	5-alpha-reductase inhibitors	Finasteride	G04CB01			Inappropriate as a first intention. If prescription of an alpha-1 blocker for urological purposes in the previous year, then 5-alpha reductase inhibitor was considered appropriate (second intention). ATC
		Dutasteride/Tamsulosine	G04CA52			
		Dutasteride	G04CB02			

						codes for others alpha-1 blockers: G04CA01, G04CA05, C02CA04, C02CA01, G04CA04, G04CA02, G04CA03.
--	--	--	--	--	--	---

ATC, anatomical therapeutic chemical.

Table 3. Identification of medications with an inappropriate dose and/or duration (EGB database)

DRUG CLASS	DRUG	ATC CODES	UNIQUE NATIONAL REGISTRATION CODES TO BE INCLUDED	UNIQUE NATIONAL REGISTRATION CODES TO BE EXCLUDED	COMMENTS
NAPPROPRIATE DURATION					
Short- and intermediate-acting hypnotic benzodiazepines and benzodiazepine-related drugs (zopiclone, zolpidem)	Zolpidem	N05CF02			Inappropriate if continuous use > 4 weeks. A permissible gap (time between the end of a prescription and the beginning of a new prescription) of ≤14 days was considered to define a continuous intake between two claims. Target only short-term or intermediate benzodiazepines to avoid counting the long-term benzodiazepines criterion twice (see medications with an unfavourable benefit/risk ratio and/or questionable efficacy).
	Zopiclone	N05CF03			
	Loprazolam	N05CD11			
	Lormetazepam	N05CD06			
	Estrazolam	N05CD04			
	Clotiazepam	N05BA21			
Short- and intermediate-acting anxiolytic benzodiazepines	Oxazepam	N05BA04			Inappropriate if continuous use > 12 weeks. A permissible gap (time between the end of a prescription and the beginning of a new prescription) of ≤14 days was considered to define a continuous intake between two claims. Target only short-term or intermediate benzodiazepines to avoid counting the long-term benzodiazepines criterion twice (see medications with an unfavourable benefit/risk ratio and/or questionable efficacy).
	Lorazepam	N05BA06			
	Alprazolam	N05BA12			
Proton pump inhibitors	All	A02BC			Inappropriate if continuous use > 8 weeks, without concomitant NSAID prescription. A permissible gap (time between the end of a prescription and the beginning of a new prescription) of ≤14 days was considered to define a continuous intake between two claims.
Antibiotics	Nitrofurantoin	J01XE01			Inappropriate if curative treatment > 7 days in women. Seven days of treatment is equivalent to 42 tablets to be delivered as recommended for a urinary tract infection. If number of days covered (quantity of boxes x number of tablets in each box) > 42 days then nitrofurantoin was considered as inappropriate.
INAPPROPRIATE DOSE					
Antiarrhythmics	Digoxine > 0.125 mg/day	C01AA05	34009 334 660 9 1		
			34009 303 138 9 3		

ATC, anatomical therapeutic chemical.

Table 4. Definition of comorbidities included in the study

COMORBIDITIES	SOURCES	CODES
Comorbidities included in the Charlson index score		
Diabetes	Hospital summary or LTD registration (ICD-10)	E10, E11, E12, E13, E14
	Drug supply (ATC)	A10A, A10B
Myocardial infarction	Hospital summary or LTD registration (ICD-10)	I21, I22, I23, I252, I255
Congestive heart failure	Hospital summary or LTD registration (ICD-10)	I11, I13, I50
Peripheral artery disease	Hospital summary or LTD registration (ICD-10)	I70, I71, I73, I74, I771, I790, I792, K551, K558, K559
Stroke	Hospital summary or LTD registration (ICD-10)	G45, G46, H340, I60, I61, I62, I63, I64, I65, I66, I67, I68, I69
Dementia	Hospital summary or LTD registration (ICD-10)	F00, F01, F02, F03, F051, G311, G30
	Drug supply (ATC)	N06DA, N06DX01
Chronic pulmonary disease	Hospital summary or LTD registration (ICD-10)	I278, I279, J40, J41, J42, J43, J44, J45, J46, J47, J60, J61, J62, J63, J64, J65, J66, J67, J684, J701, J703
	Drug supply (ATC)	R03
Malignant neoplasm	Hospital summary or LTD registration (ICD-10)	C00-C97
HIV	Hospital summary or LTD registration (ICD-10)	B20, B21, B22, B23, B24, Z21
	Drug supply (ATC)	J05AF0, J05AG01, J05AG03, J05AG04, J05AG05, J05AR01, J05AR02, J05AR03, J05AR04, J05AR06, J05AR08, J05AR09, J05AR10, J05AE0, J05AE10, J05AX08, J05AX09
Connectivite tissue disease	Hospital summary or LTD registration (ICD-10)	M05, M06, M31, M33, M32, M34, M35, M36
Gastrointestinal ulcer	Hospital summary or LTD registration (ICD-10)	K25, K26, K27, K28
Diabetes with complications	Hospital summary or LTD registration (ICD-10)	E102, E103, E104, E105, E107, E112, E113, E114, E115, E117, E122, E123, E124, E125, E127, E132, E133, E134, E135, E137, E142, E143, E144, E145, E147
Hemiplegia	Hospital summary or LTD registration (ICD-10)	G81
Neoplasm with metastasis	Hospital summary or LTD registration (ICD-10)	C77, C78, C79, C80
Moderate to severe liver disease	Hospital summary or LTD registration (ICD-10)	I850, I859, I864, K704, K711, K721, K729, K765, K766, K767
Mild liver disease	Hospital summary or LTD registration (ICD-10)	B18, K700, K701, K702, K703, K709, K713, K714, K715, K717, K73, K74, K76, Z944

COMORBIDITIES	SOURCES	CODES
Comorbidities included in the Charlson index score		
Chronic renal failure	Hospital summary or LTD registration (ICD-10)	I120, I131, N032, N033, N034, N035, N036, N037, N052, N053, N054, N055, N056, N057, N18, N19, N25, Z490, Z491, Z992, Z492
	Drug supply (ATC)	L04AA06, L04AA10, L04AA18, L04AD01, L04AD02, L04AX01
	Medical acts	HGPC005, HPGA001, HPJP001, HPKA002, HPKB001, HPKC014, HPLA005, HPLB004, HPLC035, HPMP002, HPPA004, HPPP002, JVJB001, JVJB002, JVJF002, JVJF003, JVJF004, JVJF005, JVJF006, JVJF007, JVJF008, JVQF001, JVQF007, JVQP009, JVRP004, JVRP007, JVRP008
Comorbidities added (not included in the Charlson index score)		
Arterial hypertension ^a	Hospital summary or LTD registration (ICD-10)	I15, I10
	Drug supply (ATC)	C03AA, C03AB, C03CA, C03XA, C07FB, C09DA, C09CA, C09DB, C09AAA, C09BB, C09BA, C08GA, C10BX03, C09DX01, C09DX04, C09BX02, C09BX01, C02LA01, C03B, C03D, C03E, C07B, C07C, C07D, C07A, C08C, C08D, C08E, C02A, C02D, CO2C
Coronary heart disease	Hospital summary or LTD registration (ICD-10)	I20, I25, I21, I23, I24, I22
Parkinson's disease ^a	Hospital summary or LTD registration (ICD-10)	G20, G21
	Drug supply (ATC)	N04
Psychiatric disorder ^a	Hospital summary or LTD registration (ICD-10)	J42, J43, J430, J431, J432, J438, J439, J45, J450, J451, J458, J459, J961, J9610, J9619
Osteoporosis ^a	Hospital summary or LTD registration (ICD-10)	M80-M85 (excluding M82)
	Drug supply (ATC)	M05BA, M05BB, M05BX04, G03XC01, H05BA, H05AA02

ATC, anatomical therapeutic chemical classification system; ICD-10, international classification of diseases; LTD; long-term disease; HIV, human immunodeficiency virus.

^aAt least three drug claims for defining corresponding comorbidity according to drug supply.

Table 5. The most prevalent PIP in the older population according to gender and age, France, 2017

PIP	Annual prevalence		P value ^b	Extrapolated number of prevalent users ^a
	N= 101 428			N = 12 880 950
	n	% (95% CI)		n
Medications with an unfavourable benefit/risk ratio and/or questionable efficacy				
Long-acting benzodiazepines (hypnotic and anxiolytic)				
<i>Gender</i>			<0.0001	
Male	2628	6.1 (5.9-6.3)		333 756
Female	6342	10.9 (10.6-11.1)		805 434
<i>Age (years)</i>			<0.0001	
65-74	4735	9.3 (8.7-9.2)		601 345
75-84	2885	9.8 (9.2-9.8)		366 395
≥85	1350	8.1 (7.1-7.8)		171 450
Hypoglycemic sulfonylureas				
<i>Gender</i>			<0.0001	
Male	2880	6.7 (6.4-6.9)		365 760
Female	2388	4.1 (3.9-4.3)		303 276
<i>Age (years)</i>			<0.0001	
65-74	2935	5.5 (5.4-5.7)		372 745
75-84	1762	5.8 (5.6-6.1)		223 774
≥85	571	3.2 (2.9-3.4)		72 517
Loperamide				
<i>Gender</i>			0.4244	
Male	1924	4.5 (4.3-4.6)		244 348
Female	2651	4.6 (4.4-4.7)		336 677
<i>Age (years)</i>			<0.0001	
65-74	2518	4.8 (4.6-4.9)		319 786
75-84	1399	4.6 (4.4-4.9)		177 673
≥85	658	3.6 (3.4-3.9)		83 566
Antiemetics with anticholinergic properties				
<i>Gender</i>			<0.0001	
Male	1503	3.5 (3.3-3.7)		190 881
Female	3592	6.2 (6.0-6.4)		456 184
<i>Age (years)</i>			<0.0001	
65-74	2375	4.5 (4.3-4.7)		301 625
75-84	1620	5.3 (5.1-5.6)		205 740
≥85	1100	6.1 (5.7-6.4)		139 700
Anxiolytics with anticholinergic properties				
<i>Gender</i>			<0.0001	
Male	1026	2.4 (2.2-2.5)		130 302
Female	2102	3.6 (3.5-3.8)		266 954
<i>Age (years)</i>			0.1082	
65-74	1576	3.0 (2.8-3.1)		200 152
75-84	976	3.2 (3.0-3.4)		123 952
≥85	576	3.2 (2.9-3.4)		73 152
Antitussives with anticholinergic properties				
<i>Gender</i>			<0.0001	
Male	1078	2.5 (2.4-2.6)		136 906
Female	1707	2.9 (2.8-3.1)		216 789
<i>Age (years)</i>			<0.0001	
65-74	1704	3.2 (3.1-3.4)		216 408
75-84	810	2.7 (2.5-2.9)		102 870
≥85	271	1.5 (1.3-1.7)		34 417
First-generation antihistamines				
<i>Gender</i>			0.0038	
Male	967	2.2 (2.1-2.4)		122 809
Female	1465	2.5 (2.4-2.6)		186 055
<i>Age (years)</i>			<0.0001	
65-74	1454	2.7 (2.6-2.9)		184 658
75-84	725	2.4 (2.2-2.6)		92 075
≥85	253	1.4 (1.2-1.6)		32 131
Medications with an unfavourable benefit/risk ratio and/or questionable efficacy				
Urinary antispasmodic with anticholinergic properties				
<i>Gender</i>			<0.0001	

PIP	Annual prevalence			Extrapolated number of prevalent users ^a	
	N= 101 428		P value ^b		N = 12 880 950
	n	% (95% CI)			n
Urinary antispasmodic with anticholinergic properties					
<i>Gender</i>			<0.0001		
Male	954	2.2 (2.1-2.4)		121 158	
Female	1835	3.2 (3.0-3.3)		233 045	
<i>Age (years)</i>			<0.0001		
65-74	1165	2.2 (2.1-2.3)		147 955	
75-84	1104	3.6 (3.4-3.9)		140 208	
≥85	520	2.9 (2.6-3.1)		66 040	
Antacids (Aluminium-based antacids and antiulcers)					
<i>Gender</i>			<0.0001		
Male	615	1.4 (1.3-1.5)		78 105	
Female	1106	1.9 (1.8-2.0)		140 462	
<i>Age (years)</i>			<0.0001		
65-74	943	1.8 (1.7-1.9)		119 761	
75-84	557	1.8 (1.7-2.0)		70 739	
≥85	221	1.2 (1.1-1.4)		28 067	
Tricyclic antidepressants					
<i>Gender</i>			<0.0001		
Male	492	1.1 (1.0-1.2)		62 484	
Female	1235	2.1 (2.0-2.2)		156 845	
<i>Age (years)</i>			0.0005	0	
65-74	864	1.6 (1.5-1.7)		109 728	
75-84	588	1.9 (1.8-2.1)		74 676	
≥85	275	1.5 (1.3-1.7)		34 925	
5-alpha-reductase inhibitors					
<i>Gender</i>			<0.0001		
Male	992	2.3 (2.2-2.4)		125 984	
Female	23	0.04 (0.02-0.06)		2 921	
<i>Age (years)</i>			<0.0001		
65-74	347	0.7 (0.6-0.7)		44 069	
75-84	430	1.4 (1.3-1.6)		54 610	
≥85	238	1.3 (1.2-1.5)		30 226	
Analgesics with anticholinergic properties (nefopam)					
<i>Gender</i>			<0.0001		
Male	535	1.2 (1.1-1.3)		67 945	
Female	1115	1.9 (1.8-2.0)		141 605	
<i>Age (years)</i>			0.0120		
65-74	806	1.5 (1.4-1.6)		102 362	
75-84	543	1.8 (1.6-1.9)		68 961	
≥85	301	1.7 (1.5-1.9)		38 227	
Medications with an inappropriate dose and/or duration					
Proton pump-inhibitors > 8 weeks					
<i>Gender</i>			0.3757		
Male	9591	22.2 (22.9-23.7)		1 218 057	
Female	13 046	22.4 (23.6-24.3)		1 656 842	
<i>Age (years)</i>			<0.0001		
65-74	9897	18.7 (18.4-19.0)		1 256 919	
75-84	7788	25.7 (25.2-26.2)		989 076	
≥85	4952	27.3 (26.7-28.0)		628 904	
Benzodiazepines > 12 weeks (anxiolytic use)					
<i>Gender</i>			<0.0001		
Male	1663	3.9 (3.7-4.0)		211 201	
Female	4387	7.5 (7.3-7.8)		557 149	
<i>Age (years)</i>			<0.0001		
65-74	2160	4.1 (3.9-4.3)		274 320	
75-84	1979	6.5 (6.5-6.8)		251 333	
≥85	1911	10.6 (10.1-11.0)		242 697	

Medications with an inappropriate dose and/or duration

PIP	Annual prevalence			Extrapolated number of prevalent users ^a
	N= 101 428			
	n	% (95% CI)	P value ^b	n
Benzodiazepines and nonbenzodiazepine hypnotics (Z-drugs) > 4 weeks (hypnotic use)				
<i>Gender</i>			<0.0001	
Male	1195	2.8 (2.6-2.9)		151 765
Female	2748	4.7 (4.6-4.9)		348 996
<i>Age (years)</i>			<0.0001	
65-74	1747	3.3 (3.2-3.5)		221 869
75-84	1353	4.5 (4.2-4.7)		171 831
≥85	843	4.7 (4.4-5.0)		107 061
Inappropriate drug duplications				
Concomitant use of 2 or more analgesics with the same step				
<i>Gender</i>			<0.0001	
Male	6065	14.0 (13.7-14.4)		770 255
Female	10 819	18.6 (18.3-18.9)		1 374 013
<i>Age (years)</i>			<0.0001	
65-74	10 463	19.8 (19.4-20.1)		1 328 801
75-84	4794	15.8 (14.8-17.7)		608 838
≥85	1627	9.0 (8.6-9.4)		206 629
Concomitant use of 4 or more antihypertensive drugs				
<i>Gender</i>			<0.0001	
Male	3333	7.7 (7.5-8.0)		423 291
Female	3727	6.4 (6.2-6.7)		473 329
<i>Age (years)</i>			<0.0001	
65-74	2841	5.4 (5.2-5.6)		360 807
75-84	2728	9.0 (8.7-9.3)		346 456
≥85	1491	8.2 (7.8-8.6)		189 357
Concomitant use of 2 or more psychotropic drugs				
<i>Gender</i>			<0.0001	
Male	1795	4.2 (4.0-4.3)		227 965
Female	4483	7.7 (7.5-7.9)		569 341
<i>Age (years)</i>			<0.0001	
65-74	2892	5.5 (5.3-5.7)		367 284
75-84	2050	6.8 (6.5-7.0)		260 350
≥85	1341	7.4 (7.0-7.8)		170 307
Concomitant use of 2 or more diuretics in arterial hypertension				
<i>Gender</i>			0.0155	
Male	1102	2.6 (2.4-2.7)		139 954
Female	1346	2.3 (2.2-2.4)		170 942
<i>Age (years)</i>			<0.0001	
65-74	912	1.7 (1.6-1.8)		115 824
75-84	918	3.0 (2.8-3.2)		116 586
≥85	618	3.4 (3.2-3.7)		78 486
Concomitant use of 2 or more NSAIDs				
<i>Gender</i>			<0.0001	
Male	650	1.5 (1.4-1.6)		82 550
Female	1203	2.1 (2.0-2.2)		152 781
<i>Age (years)</i>			<0.0001	
65-74	1246	2.4 (2.2-2.5)		158 242
75-84	493	1.6 (1.5-1.8)		62 611
≥85	114	0.6 (0.5-0.7)		14 478
Concomitant use of 2 and more inhibitors of the renin-angiotensin system				
<i>Gender</i>			0.7797	
Male	631	1.5 (1.4-1.6)		80 137
Female	837	1.4 (1.3-1.5)		106 299
<i>Age (years)</i>			<0.0001	
65-74	668	1.3 (1.2-1.4)		84 836
75-84	531	1.8 (1.6-1.9)		67 437
≥85	269	1.5 (1.3-1.7)		34 163

Note: only medications in at least 1.0% of individuals were presented.

CI, confidence interval; NSAIDs, Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; PIP, potentially inappropriate prescribing.

^aEstimates of the number of prevalent users extrapolated to the overall French population.

^bP value calculated by Chi-square test for statistic comparisons between gender and age groups.

Table 6. The most expensive PIP in terms of mean costs reimbursed per individual (€) in the older population according to gender and age, France, 2017 (N= 7 304 405)

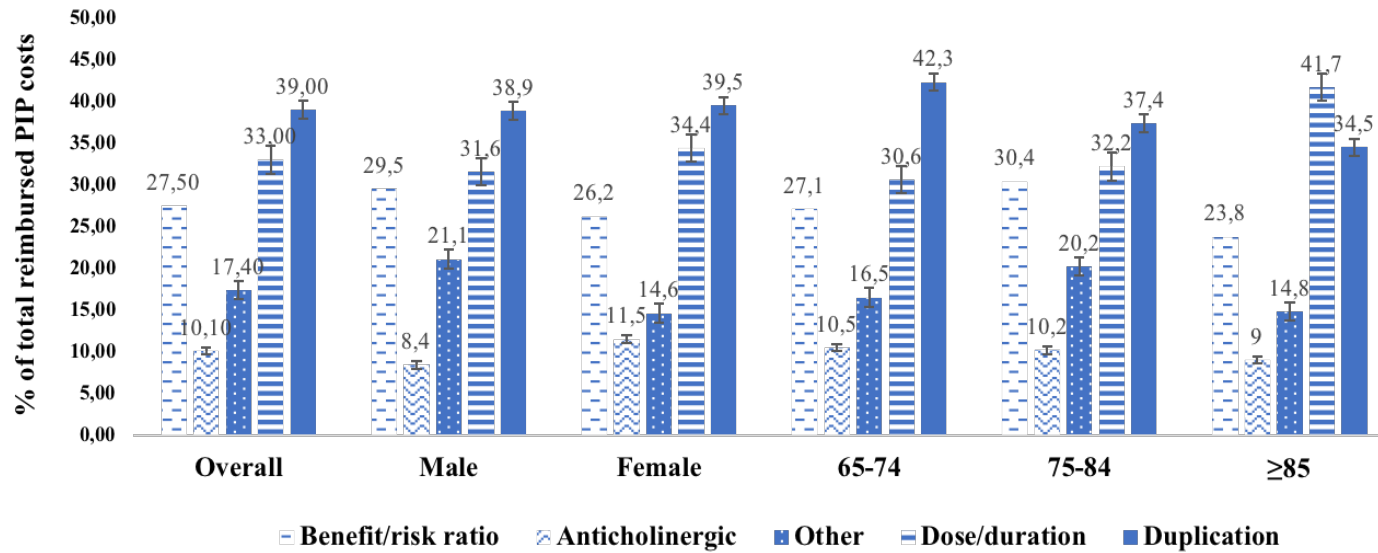
PIP	Mean costs reimbursed per individual (€)						
	Male	Female	P value ^a	65-74 years	75-84 years	≥85 years	P value ^a
	N=5 512 394	N=7 371 614		N=6 736 817	N=4 028 743	N=2 116 980	
Mean (95% CI)	Mean (95% CI)	Mean (95% CI)	Mean (95% CI)	Mean (95% CI)	Mean (95% CI)		
Medications with an unfavourable benefit/risk ratio and/or questionable efficacy							
Long- and short-acting sulfonylureas	66.79 (63.3-66.46)	66.47 (62.83-66.51)	0.2540	66.85 (65.26-68.44)	64.96 (63.84-67.09)	53.72 (50.44-57.01)	<.0001
Urinary antispasmodics with anticholinergic properties	78.11 (72.17-84.05)	60.57 (56.83-64.31)	<.0001	66.85 (61.81-71.90)	71.35 (66.00-76.71)	55.78 (49.68-61.88)	0.0020
Long-acting benzodiazepines (half-life > 20 hours)	9.24 (8.64-9.83)	8.86 (8.51-9.21)	0.8737	9.80 (9.32-10.28)	8.30 (7.84-8.76)	7.50 (6.97-8.02)	0.6613
Glinides	82.47 (77.30-87.64)	73.51 (69.30-77.73)	0.0323	NA	81.45 (77.17-85-74)	70.19 (65.28-75.10)	0.0095
5-alpha-reductase inhibitors	69.94 (59.65-66.23)	8.52 (4.68-12.37)	<.0001	55.56 (50.21-60.91)	62.38 (57.33-67.43)	69.46 (62.53-76.39)	0.0026
Phenothiazine antipsychotics	65.09 (55.93-74.26)	64.00 (55.75-72.26)	0.4357	79.85 (70.03-89.68)	57.44 (47.91-66.97)	31.30 (23.40-39.19)	<.0001
Analgesics with anticholinergic properties (nefopam)	26.83 (21.24-32.42)	26.90 (23.00-30.81)	0.7404	26.14 (20.78-31.50)	27.51 (22.98-32.04)	27.70 (21.61-33.78)	0.0737
Statins in primary prevention of cardiovascular events	61.71 (53.23-70.21)	51.35 (46.51-56.20)	0.0057	NA	54.51 (49.96-59.05)	55.51 (43.63-67.38)	0.6060
Tricyclic antidepressants	19.06 (16.88-21.24)	22.60 (21,01-24.18)	0.0149	23.13 (21.21-25.04)	20.61 (18.33-22.89)	18.86 (16.45-21.26)	0.4166
Antiemetics with anticholinergic properties	6.74 (5.97-7.52)	5.55 (5.11-6.01)	0.0006	4.89 (4.35-5.43)	6.60 (5.83-7.36)	7.08 (6.28-7.88)	<.0001
Antidiarrheals (loperamide)	7.31 (6.32-8.30)	5.24 (4.63-5.84)	0.0006	6.36 (5.56-7.17)	5.88 (5.04-6.73)	5.62 (4.28-6.94)	0.0004
Anxiolytics with anticholinergic properties	7.13 (6.41-7.85)	7.45 (6.98-7.93)	0.1363	7.38 (6.77-7.98)	7.11 (6.44-7.77)	7.69 (6.88-8.49)	0.0002
Medications with inappropriate dose and/or duration							
Proton pump Inhibitors > 8 weeks	54.28 (53.60-54.95)	51.95 (51.45-52.45)	<.0001	52.44 (51.75-53.13)	53.24 (62.61-53.87)	53.45 (52.61-53.87)	<.0001
Benzodiazepines > 12 weeks (anxiolytic use)	15.35 (14.50-16.20)	14.72 (14.23-15.21)	0.6352	17.81 (16.94-18.67)	14.65 (13.92-15.38)	11.86 (11.37-12.35)	<.0001
Benzodiazepines and nonbenzodiazepine hypnotics (Z-drugs) > 4 weeks (hypnotic use)	6.97 (6.44-7.50)	7.68 (7.25-8.10)	0.1122	8.45 (7.84-9.05)	6.76 (6.29-7.23)	6.55 (5.99-7.11)	0.0694
Inappropriate drug duplications							
Concomitant use of 4 or more antihypertensive drugs	102.15 (98.67-105.62)	88.69 (85.63-91.75)	<.0001	99.34 (95.76-102.93)	97.31 (93.43-101.19)	82.69 (78.00-87.39)	<.0001
Concomitant use of 2 or more different analgesics of the same step	23.05 (18.94-27.16)	23.72 (20.18-27.26)	<.0001	22.88 (18.70-27.06)	22.98 (20.78-25.18)	28.80 (78.00-87.49)	<.0001

Mean costs reimbursed per individual (€)							
PIP	Male	Female	P value ^a	65-74 years	75-84 years	≥85 years	P value ^a
	N=5 512 394	N=7 371 614		N=6 736 817	N=4 028 743	N=2 116 980	
	Mean (95% CI)	Mean (95% CI)		Mean (95% CI)	Mean (95% CI)	Mean (95% CI)	
Inappropriate drug duplications							
Concomitant use of 2 or more psychotropic drugs of the same therapeutic class	52.29 (43.52-61.06)	42.68 (39.43-45.93)	0.4322	58.41 (51.99-64.83)	39.68 (34.88-44.49)	26.19 (23.26-29.12)	<.0001
Concomitant use of 2 or more diuretics in arterial hypertension	74.06 (68.25-79.86)	50.44 (47.06-53.82)	<.0001	73.94 (67.47-80.41)	56.94 (52.27-61.61)	31.08 (43.42-50.02)	<.0001
Concomitant use of 2 or more inhibitors of the renin-angiotensin system	53.07 (48.13-58.01)	41,43 (37.95-44.91)	0.0003	51.95 (47.17-56.74)	42.39 (38.12-46.67)	40.72 (34.37-47.07)	0.0028

CI, confidence interval; NA, not applicable; PIP, potentially inappropriate prescribing.

^aP value calculated by Chi-square test for statistic comparisons between gender and age groups.

Figure 1. Proportion of total reimbursed PIP costs (€) in the older population overall and according to gender and age, France, 2017



PIP, potentially inappropriate prescribing.

III.2.4. Discussion des principaux résultats

Malgré la diffusion de recommandations des autorités sanitaires, de campagnes d'information et la mise à disposition de la liste Laroche, la prévalence des PPI demeure élevée en France en 2017 (56,7 %) et comparable aux précédentes études françaises, où les estimations variaient entre 32,6 % et 53,6 % chez la population générale âgée [48, 49, 100, 103]. De même, les principales classes contribuant à une prévalence élevée en France, étaient sensiblement les mêmes que celles retrouvées dans ces études, à savoir les médicaments anticholinergiques et les médicaments psychotropes tels que les benzodiazépines incluant les longues durée d'action et celles avec des durées inadaptées telles que les benzodiazépines hypnotiques supérieures à 4 semaines [48, 49, 100, 103]. Cependant, à la différence des études précédentes, deux autres classes, non présentes initialement dans la liste Laroche, impactent fortement la prévalence des PPI ; il s'agit de l'utilisation des IPP supérieure à 8 semaines et certaines duplications médicamenteuses (antalgiques du même palier et les antihypertenseurs). Globalement, les PPI concernaient plus fréquemment les femmes et la catégorie d'âge des 75 à 84 ans.

A cette fréquence élevée, s'ajoute des coûts directs importants ; les PPI représentaient 6,3 % du coût total des médicaments remboursés chez les personnes âgées de 65 ans et plus en 2017 (soit environ 507 millions d'euros). Sachant que le total des dépenses médicamenteuses remboursées par l'Assurance Maladie s'élevait à environ 29 milliards d'euros sur la même période pour l'ensemble de la population française, les coûts des PPI représentaient environ 2 % des dépenses totales médicamenteuses remboursées en France (selon nos estimations) [154]. Les duplications médicamenteuses contribuaient de manière importante à ces coûts élevés (2,2 % du coût total des médicaments remboursés chez les personnes âgées de 65 ans et plus, soit 199 millions d'euros). Plus spécifiquement, les IPP et l'utilisation concomitante de 4 antihypertenseurs et plus, étaient les classes les plus coûteuses parmi l'ensemble des coûts dépensés pour les PPI (30 % et 17,8 % respectivement du coût total remboursé pour les PPI). Globalement, les coûts moyens étaient plus élevés pour les hommes et pour ceux âgés de 75 à 84 ans.

D'un point de vue de santé publique en France, ces résultats mettent en évidence la nécessité de mettre en place des interventions à grande échelle pour diminuer les PPI et leurs coûts directs mais aussi indirects, lesquels pourraient être bien plus élevés. D'après les données de notre étude, ces interventions devraient préférentiellement se focaliser sur les IPP et certaines duplications qui sont à la fois coûteuses et fréquentes. Cependant, des interventions doivent être aussi mises en place pour des classes fréquentes telles que les anticholinergiques et les benzodiazépines ; classes certes peu coûteuses mais pour

lesquelles les effets indésirables peuvent être potentiellement sévères. Bien que la prévalence des PPI soit plus élevée chez les femmes ; le coût moyen des PPI est plus important chez les hommes. Ainsi, à la fois les hommes et les femmes ont un impact sur les PPI. Enfin, une attention particulière pourrait être portée sur la classe d'âge des 75 à 84 ans qui consomment globalement les PPI les plus fréquentes et les plus coûteuses.

Une des limites de ce travail est de ne pas avoir pu prendre en considération certaines conditions cliniques pour identifier certains médicaments comme inappropriés ou les omissions de traitement ; ce qui sous-estime probablement les PPI en France. Cependant, nous estimons qu'il est plus approprié de sous-estimer les PPI et les coûts, en sachant quels médicaments n'ont pas été pris en compte, que d'introduire un biais potentiel d'information en identifiant des conditions cliniques sans processus de validation ; ce qui pourrait conduire à une mauvaise caractérisation des PPI. A l'inverse, en ne considérant pas certaines conditions cliniques, nous avons pu surestimer la consommation des IPP, classe la plus prévalente, où une utilisation au long cours peut être justifiée chez certains patients à risque (œsophagite érosive, certaines maladies spécifiques telles que le syndrome de Zollinger-Ellison).

Parallèlement, nous avons conduit un autre travail sur les PPI, plus spécifiquement sur les MPI (travail focalisé seulement sur les médicaments classés dans la catégorie mésusage de la PPI), à l'échelle populationnelle au Québec. Il a été étudié la prévalence, l'incidence et la persistance des MPI ainsi que les facteurs associés à la prévalence et à la persistance, à partir des données médico-administratives du SISMACQ. D'un côté, ces résultats permettaient de comparer les prévalences des MPI entre la France et le Québec et de donner des indications sur l'incidence des MPI au Québec. Compte tenu de la similarité entre les systèmes de soins et la fréquence de la multimorbidité et de la polymédication, il a été fait l'hypothèse que les résultats observés au Québec donneraient une idée de l'incidence des MPI en France dans l'attente de données publiées.

III.3. Étude sur l'utilisation des médicaments potentiellement inappropriés chez les personnes âgées au Québec, Canada

III.3.1. Objectifs

Ce travail avait pour objectif de décrire la prévalence de l'utilisation des MPI et les facteurs de risque associés ainsi que l'utilisation incidente des MPI dans une cohorte populationnelle de 1 million de personnes âgées de 66 ans et plus, assurées au régime public d'assurance médicaments de la Régie de l'Assurance Maladie du Québec (RAMQ).

III.3.2. Considérations méthodologiques

L'étude a été conduite sur le SISMACQ, une base de données médico-administratives. Des considérations méthodologiques similaires à celles de l'étude réalisée sur l'EGB en France se sont posées.

A la différence de l'étude française, les critères explicites utilisés pour identifier les MPI sont ceux de la liste américaine de Beers 2015 étant donné que le Canada ne dispose pas de liste spécifique pour identifier les PPI et qu'il s'agit d'un pays d'Amérique du nord au même titre que les États-Unis. Ainsi, la liste utilisée pour ce travail a été adaptée au contexte canadien (médicaments disponibles sur le marché) et aux données cliniques disponibles dans le SISMACQ. Étant donné que peu de données cliniques validées sont disponibles dans la base de données québécoise, mise à part certaines maladies chroniques bien identifiées, seuls les MPI à éviter de façon générale de la liste de Beers, ont été inclus. Globalement les mêmes définitions pour identifier certains MPI que l'étude française ont été appliquées aux données québécoises (prise en compte de certaines conditions cliniques quand la situation le permettait vis-à-vis des données disponibles, prise en compte de la durée, etc.). D'ailleurs, à la différence de l'EGB, les durées de traitement sont renseignées dans le SISMACQ, ce qui a permis d'évaluer de manière plus précise les médicaments inappropriés en fonction d'une durée. Dans le cadre des critères de Beers, il s'agissait notamment des IPP (utilisation inappropriée si supérieure à 8 semaines) et des AINS (utilisation inappropriée si chronique, définie dans notre étude comme une utilisation supérieure à 3 mois, et en l'absence de prise concomitante de gastroprotecteurs).

Ce travail a fait l'objet de deux études :

- 1) Une étude publiée dans la revue *Family Practice* sur la prévalence de l'utilisation des MPI et des facteurs de risque associés sur l'année financière 2015-2016. Suite à des commentaires sur cette étude, une Lettre à l'éditeur a été publiée dans cette même revue.
- 2) Une étude publiée dans les bulletins de l'INSPQ sur la prévalence et l'incidence de l'utilisation des MPI sur l'année financière 2014-2015.

III.3.3. Article

III.3.3.1. Résumé

Objectif

L'objectif de cette étude était d'évaluer la prévalence des médicaments potentiellement inappropriés (MPI) chez les personnes âgées en ambulatoire et d'identifier les facteurs associés.

Méthode

Une étude de cohorte rétrospective populationnelle a été réalisée à partir du Système intégré de surveillance des maladies chroniques du Québec (SISMACQ). Le SISMACQ comprend des données sur les demandes de remboursement des médicaments en ambulatoire pour les personnes âgées de 65 ans et plus, atteintes de maladies chroniques ou à risque de développer des maladies chroniques, et qui sont assurées par le régime public d'assurance médicaments de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Les personnes âgées de 66 ans et plus, qui étaient assurées de façon continue par le régime public d'assurance médicaments entre le 1^{er} avril 2014 et le 31 mars 2016 ont été incluses. Les MPI ont été définis à l'aide des critères de la Beers (version 2015). Des analyses de régression multivariées de Poisson robuste ont été effectuées pour identifier les facteurs de risque associés à l'utilisation des MPI.

Résultats

Au total, 1 105 295 individus ont été inclus. Parmi eux, 48,3 % ont utilisé au moins un MPI. Les MPI les plus fréquents étaient les benzodiazépines (25,7 %), les inhibiteurs de la pompe à protons (21,3 %), les antipsychotiques (5,6 %), les antidépresseurs imipraminiques et la paroxétine (5,0 %) et les sulfonylurées de longue durée d'action (3,3 %). Les facteurs associés à l'exposition à au moins un MPI étaient le fait d'être une femme [risque relatif (RR) : 1,20 ; IC 95 %: 1,20-1,21], d'avoir un nombre élevé de médicaments et de maladies chroniques, en particulier la présence de maladies mentales (RR : 1,50 ; IC 95 %: 1,49-1,51).

Conclusion

Près d'une personne âgée sur deux utilisait au moins un MPI, en ambulatoire. Il est impératif de réduire l'utilisation des MPI, en limitant à la fois leur prescription et en promouvant leur déprescription, ce qui nécessite non seulement la participation active des prescripteurs, mais aussi celle des patients.

III.3.3.2. Article publié

Roux B, Sirois C, Simard M, Gagnon ME, Laroche ML. **Potentially inappropriate medications in older adults: a population-based cohort study.** *Fam Pract.* 2020;37(2):173–9.

Epidemiology

Potentially inappropriate medications in older adults: a population-based cohort study

Barbara Roux^{a,b,c,*}, Caroline Sirois^{c,d,e}, Marc Simard^c, Marie-Eve Gagnon^{c,d} and Marie-Laure Laroche^{a,b}

^aCentre of Pharmacovigilance and Pharmacoepidemiology, Department of Pharmacology–Toxicology and Centre of Pharmacovigilance, University Hospital of Limoges, Limoges, France, ^bINSERM UMR 1248, Faculty of Medicine, University of Limoges, Limoges, France, ^cOffice of Information and Studies in Population Health, Quebec National Institute of Public Health, Quebec, Canada, ^dDepartment of Social and Preventive Medicine, Faculty of Medicine, Laval University, Quebec, Canada and ^eCentre of Excellence on Aging of Quebec, Integrated University Health and Social Services Centres of the Capitale-Nationale, Québec, Canada

*Correspondence to Barbara Roux, Centre of Pharmacovigilance and Pharmacoepidemiology, Department of Pharmacology–Toxicology and Centre of Pharmacovigilance, University Hospital of Limoges, INSERM UMR 1248, Faculty of Medicine, University of Limoges, Limoges, France; Email: barbara.roux@chu-limoges.fr

Abstract

Background: Non-optimal medication use among older adults is a public health concern. A concrete picture of potentially inappropriate medication (PIM) use is imperative to ensure optimal medication use.

Objective: To assess the prevalence of PIMs in community-dwelling older adults and identify associated factors.

Methods: A retrospective population-based cohort study was conducted using the Quebec Integrated Chronic Disease Surveillance System (QICDSS). The QICDSS includes data on drug claims for community-dwelling older adults with chronic diseases or at risk of developing chronic diseases aged ≥ 65 years who are insured by the public drug insurance plan. Individuals aged ≥ 66 years who were continuously insured with the public drug plan between 1 April 2014 and 31 March 2016 were included. PIMs were defined using the 2015 Beers criteria. We conducted multivariate robust Poisson regression analyses to explore factors associated with PIM use.

Results: A total of 1 105 295 individuals were included. Of these, 48.3% were prescribed at least one PIM. The most prevalent PIMs were benzodiazepines (25.7%), proton-pump inhibitors (21.3%), antipsychotics (5.6%), antidepressants (5.0%) and long-duration sulfonyleureas (3.3%). Factors associated with PIM exposure included being a woman [rate ratio (RR): 1.20; 95% confidence interval (CI): 1.20–1.21], increased number of medications and having a high number of chronic diseases, especially mental disorders (RR: 1.50; 95% CI: 1.49–1.51).

Conclusion: Almost one out of two community-dwelling older adults use a PIM. It is imperative to reduce the use of PIMs, by limiting their prescription and by promoting their deprescribing, which necessitates not only the active involvement of prescribers but also patients.

Key words: Beers criteria, community dwelling, older adults, pharmacoepidemiology, polypharmacy, potentially inappropriate medications.

Key Messages

- Half of community-dwelling older adults in Quebec are exposed to potentially inappropriate medications (PIMs).
- Patients with polypharmacy and multi-morbidity are more at risk of using PIMs.
- For public health, it is paramount to limit the use of PIMs and deprescribe them.

Introduction

As ageing is associated with an increase of chronic diseases, older adults are more likely to receive multiple medications and, thus, are more at risk of being exposed to potentially inappropriate medications (PIMs) (1). PIMs are drugs that should be avoided in older people because the risk of adverse events outweighs the expected benefit, particularly when more effective or safer alternatives are available for the same condition (1). Indeed, PIMs are associated to avoidable adverse drug events, including adverse drug reactions (ADRs) (2,3) and negative health outcomes, such as hospitalizations, mortality and, thus, health costs (4–6). In order to avoid these outcomes and optimize medication prescribing in older adults, screening tools have been developed in several countries to detect PIMs (7,8), such as the explicit Beers criteria (9).

In primary care settings, physicians play an important role in the management of complex therapy in older adults. They are often faced with the use of PIMs, as it is estimated that one in five commonly used drugs is considered inappropriate (10). However, the estimates remain limited. Indeed, although several studies have investigated PIM use (11–18) and listed associated factors (11,12,15,17–19) using the 2015 Beers criteria in community-dwelling older people, only one provides population-based data in a large cohort of older adults in Lithuania (11). In Quebec, the automatic eligibility and admissibility of older adults aged ≥ 65 years to the public drug plan permit assessing drug use at the population level in a large cohort of more than 1 million individuals (20). From a public health perspective in Quebec, it is paramount to obtain a concrete picture of PIM use and associated factors at the population level. This allows notably the implementation of large-scale targeted interventions, whose impacts can be evaluated over time.

The aims of this study were to: (i) estimate the overall prevalence of PIM use; (ii) identify the most frequently used PIMs and (iii) explore the factors associated with PIM use in a large cohort of community-dwelling older adults aged ≥ 66 years insured with a universal public health care system.

Methods

Study design and population

A retrospective population-based cohort study of older adults in the province of Quebec was performed from 1 April 2014 to 31 March 2016 using the Quebec Integrated Chronic Disease Surveillance System (QICDSS) database (20). The QICDSS includes all individuals with chronic diseases or potentially at risk of developing a chronic disease (i.e. individuals who met at least one QICDSS criterion among diagnostic, pharmaceutical, therapeutical or cause of death criteria associated with the chronic diseases studied in the QICDSS). Thus, this database contains $>99\%$ of the total population of persons aged ≥ 65 years in Quebec (20). We constructed a cohort of all individuals aged ≥ 66 years who were continuously covered with the public drug insurance plan during the study period. We excluded older adults transferred to long-term care facilities since data on drug claims are not available in this context. We also excluded

individuals who died during the study because the appropriateness of medications may differ in end-of-life states (21).

Data sources

The QICDSS developed by the Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) is used for the surveillance of chronic diseases in the province of Quebec, Canada, and includes data extracted from five linked health administrative databases [the health insurance registry, the registry of hospitalizations (MED-ECHO), the vital statistics death database, the physician claims database and the Quebec Health Insurance Board (RAMQ) drug plan database] (20). The QICDSS, thereby, contains demographic and geographic information on patients, hospital stays and physician services and data on drug claims for individuals insured by the RAMQ public drug plan. As older adults aged ≥ 65 years are automatically covered by the public drug plan, the QICDSS allows for population-based study of drug use (20).

Chronic diseases included in this study are those monitored by the QICDSS: hypertension, cardiovascular diseases (ischaemic heart disease, stroke and heart failure), diabetes, respiratory diseases (chronic obstructive pulmonary disease and asthma), osteoporosis, mental disorders (anxio-depressive disorders and schizophrenia) and Alzheimer's disease and related disorders. Validated case definitions specific to each disease based on the diagnostic codes of the 9th and 10th revisions of the International Classification of Diseases (ICD-9 and ICD-10-CA Canadian version) have been used to identify individuals with chronic diseases in the hospitalization and physician claims databases (20) (Supplementary Table S1). In Quebec, diagnoses are coded using the ICD-9 in the physician claims database, while, in the registry of hospitalizations, the ICD-9 was used to code diagnoses until 31 March 2006 and the ICD-10-CA thereafter. In addition, the diagnoses of atrial fibrillation and bipolar disorders that were needed to determine the appropriateness of certain PIMs were identified in the hospitalization and physician claims database. Atrial fibrillation and bipolar disorders thereafter were included in cardiovascular diseases and mental disorders categories, respectively.

PIM exposure

A PIM user was defined as an individual who had at least one claim of a PIM during the 2015 fiscal year (1 April 2015–31 March 2016). PIMs were identified using the American Geriatrics Society 2015 version of the Beers criteria and only medications that should be avoided generally in older adults were considered (9). Medications were classified according to the common name codes, content and form codes gathered from the RAMQ drug plan database. The list used for the study was adapted to the Canadian market and to the clinical data available in the QICDSS, which are required for the identification of some PIMs (Supplementary Table S2). In addition, some PIMs required other specific conditions to be considered as such. For example, proton-pump inhibitors (PPIs) were deemed inappropriate if used longer than 56 days. Oral non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) were classified as PIM only if they were used chronically, which was defined as continuous use for more than 90 days in

our study. To determine the length of treatment for these two drug classes, a 'permissible gap' (time between the end of a prescription and the beginning of a new prescription) of ≤ 15 days was considered to define a continuous intake between two claims.

Covariates

We recorded the individuals' age, rural–urban residence and material and social deprivation index on 1 April 2015. Rural ($< 10\,000$ inhabitants) and urban ($\geq 10\,000$ inhabitants) residence status was defined according to the postal code of residence. Socio-economic status was described using the material and social deprivation index, which is an ecological substitute of the socio-economic status developed by the INSPQ (22). In addition, the number of chronic diseases was calculated by counting chronic diseases presented by each individual on 1 April 2015. The number of different medications was calculated by counting the claims of different common drug names received by each individual during the 2014 fiscal year (1 April 2014–31 March 2015).

Statistical analysis

Descriptive statistics were performed to describe patient characteristics. Chi-square and Mann–Whitney tests were used to compare categorical and continuous variables, respectively. The overall prevalence of PIM use and of specific PIMs was calculated as the proportion of PIM users during the 2015 fiscal year. Poisson regression models with robust error variance estimator were built to identify factors related to PIM use. In the first model (Model 1), we investigated the association between characteristics of individuals (i.e. sex, age, rural–urban residence, the material and social deprivation index, number of chronic diseases and number of medications) and the use of at least one PIM. In the second model (Model 2), we introduced the same variables, except the number of medications, which as an intermediate variable (23), may underestimate the associations between chronic diseases and PIM use in Model 1 (24). Although Model 1 examines the association between the number of different medications and PIM use, Model 2 presents the advantage of obtaining measures of associations between chronic diseases and PIM use that are free of the influence of the number of different medications. Similarly, we also conducted two additional models to estimate the association between type of chronic diseases and PIM use (Supplementary Table S3, Models 3 and 4). The results were reported as rate ratios (RR) with their 95% confidence intervals (95% CIs). Results with P values < 0.05 were considered statistically significant. All analyses were performed with SAS® software (SAS Institute, version 9.4, Cary, NC).

Results

Characteristics of the study population

A total of 1 105 295 older adults were included. The baseline characteristics of the study population are shown in Table 1. The mean age was 74.9 years, 56.4% were women and 77.4% were living in urban settings. Overall, 86.2% of individuals had at least one chronic disease and 17.6% had four chronic diseases or more. The most frequent co-morbidities were hypertension (64.3%), cardiovascular diseases (36.4%) and osteoporosis (26.9%). Individuals used an average of 8.4 medications; 72.5% used 5 medications or more and 36% used at least 10 different medications.

Prevalence of PIMs

The prevalence of PIM use in the cohort was 48.3% (95% CI, 48.2–48.4%). Among PIM users, more than half of the individuals (62.6%) received one PIM and 37.4% received at least two different PIMs. More PIM users received a high number of medications (88.2% used five or more medications) than PIM non-users (57.7%; $P < 0.0001$; Table 1). Prevalence of PIMs was higher among women (53.6%) than men (41.4%; $P < 0.0001$).

The most commonly used PIMs were benzodiazepines (25.7% of the cohort were taking at least one benzodiazepine), followed by PPIs (21.3%), first- and second-generation antipsychotics (5.6%), antidepressants (i.e. tricyclic antidepressants and paroxetine; 5.0%) and long-duration sulfonylureas (3.3%; Table 2). The most commonly used PIMs were mainly used by women, except for long-duration sulfonylureas, peripheral alpha-1 blockers, potentially inappropriate cardiovascular medications (i.e. amiodarone, digoxin, short-acting nifedipine, dronedarone and disopyramide) and NSAIDs, which were more often used by men (Table 2).

Factors associated with PIM use

The two factors that showed the strongest associations with PIM exposure were: being a woman (adjusted RR: 1.20, 95% CI: 1.20–1.21) and using a large number of medications (5–9 medications: 2.24; 95% CI: 2.22–2.26, 10–14 medications: 3.08; 95% CI: 3.06–3.11 and 15 medications or more: 3.65; 95% CI: 3.62–3.68; Table 3, Model 1). Increasing number of chronic diseases was strongly associated with PIM use only when the number of medications was excluded (Table 3, Model 2). Similar results were found in models where chronic diseases were included as type of chronic diseases (Supplementary Table S3, Models 3 and 4). All chronic diseases were associated with an increased risk of being exposed to PIMs when excluding the number of medications, but the risk was greater for mental disorders (1.50; 95% CI: 1.49–1.51; Supplementary Table S3, Model 4). Older age and rural residence were slightly associated with PIM use in multivariate analyses, while the results were inconclusive for the material and social deprivation index.

Discussion

In this population-based cohort study, the prevalence of PIM use is high (48.3%; 95% CI 48.2–48.4%) in community-dwelling older adults. Benzodiazepines and PPIs were the most frequent PIMs. Women, multi-morbid patients, particularly those with mental disorders, and those exposed to a high number of different medications were the individuals most at risk of using PIMs.

Our results contrast with those of studies conducted in other countries, which often found that PIMs were used by about a quarter of the population. An earlier systematic review estimated that overall prevalence of PIMs according to different criteria was 22.6% in European community-dwelling older population (1). In one study using the same subset of the 2015 Beers criteria of our study (i.e. medications that should be avoided), PIM prevalence was 25.9% among Lithuanian community-dwelling older people (11). In addition, PIM prevalence ranged from 29% in US non-institutionalized medical beneficiaries (14) to 23.1% in Germany (12) when additional PIM criteria were considered (e.g. drug–drug or drug–disease interactions, medications that should be avoided with caution).

Nonetheless, one study reported the prevalence of PIM use similar to the one we gathered. In 227 patients aged ≥ 60 years, PIM prevalence was 53.7% with the 2015 Beers criteria and 55.9% with

Table 1. Characteristics of community-dwelling older adults in Quebec (Canada) during the 2015 fiscal year, according to PIM use

	All (<i>n</i> = 1 105 295) <i>n</i> (%)	PIM users (<i>n</i> = 533 719) <i>n</i> (%)	PIM non-users (<i>n</i> = 571 576) <i>n</i> (%)	<i>P</i> value
Age, years ^a				<0.0001
Mean (SD)	74.9 (7.0)	75.8 (7.2)	74.2 (6.8)	
Median (IQR)	73 (69–80)	74 (70–81)	73 (69–78)	
Age, years ^a				<0.0001
66–75	658 812 (59.6)	292 015 (54.7)	366 797 (64.2)	
76–85	340 532 (30.8)	179 569 (33.7)	160 963 (28.1)	
≥86	105 951 (9.6)	62 135 (11.6)	43 816 (7.7)	
Sex				<0.0001
Women	623 177 (56.4)	334 192 (62.6)	288 985 (50.6)	
Men	482 118 (43.6)	199 527 (37.4)	282 591 (49.4)	
Region ^a				<0.0001
Rural	246 746 (22.3)	123 476 (23.1)	123 270 (21.6)	
Urban	854 986 (77.4)	408 199 (76.5)	446 787 (78.2)	
Missing	3563 (0.3)	2044 (0.4)	1519 (0.2)	
Material deprivation index ^a				<0.0001
First quintile—least deprived	187 868 (17.0)	82 951 (15.5)	104 917 (18.4)	
Second quintile	193 051 (17.5)	90 244 (16.9)	102 807 (18.0)	
Third quintile	200 527 (18.1)	95 633 (17.9)	104 894 (18.4)	
Fourth quintile	215 176 (19.5)	104 940 (19.7)	110 236 (19.2)	
Fifth quintile—most deprived	211 515 (19.1)	104 808 (19.7)	106 707 (18.6)	
Missing	97 158 (8.8)	55 143 (10.3)	42 015 (7.4)	
Social deprivation index ^a				<0.0001
First quintile—least deprived	175 014 (15.8)	77 807 (14.6)	97 207 (17.0)	
Second quintile	191 381 (17.3)	88 342 (16.6)	103 039 (18.0)	
Third quintile	211 774 (19.2)	99 856 (18.7)	111 918 (19.6)	
Fourth quintile	214 474 (19.4)	103 542 (19.4)	110 932 (19.4)	
Fifth quintile—most deprived	215 494 (19.5)	109 029 (20.4)	106 465 (18.6)	
Missing	97 158 (8.8)	55 143 (10.3)	42 015 (7.4)	
Chronic diseases ^a				<0.0001
Hypertension	711 305 (64.3)	376 986 (70.6)	334 319 (58.5)	
Cardiovascular diseases	401 841 (36.4)	225 702 (42.3)	176 139 (30.8)	
Osteoporosis	297 318 (26.9)	163 849 (30.7)	133 469 (23.4)	
Diabetes	264 715 (24.0)	150 082 (28.1)	114 633 (20.1)	
Respiratory diseases	259 523 (23.5)	154 297 (28.9)	105 226 (18.4)	
Mental disorders	87 269 (7.9)	63 452 (11.9)	23 817 (4.2)	
Alzheimer's disease and related disorders	47 752 (4.3)	31 725 (5.9)	16 027 (2.8)	
Mean number of chronic diseases ^a				<0.0001
Mean (SD)	2.1 (1.6)	2.5 (1.7)	1.7 (1.4)	
Number of chronic diseases ^a				<0.0001
0	152 497 (13.8)	44 967 (8.4)	107 530 (18.8)	
1	299 781 (27.2)	119 167 (22.3)	180 614 (31.6)	
2	277 381 (25.1)	136 511 (25.6)	140 870 (24.7)	
3	180 624 (16.3)	102 135 (19.1)	78 489 (13.7)	
≥4	195 012 (17.6)	130 939 (24.6)	64 073 (11.2)	
Mean number of different medications ^b				<0.0001
Mean (SD)	8.4 (5.9)	10.9 (6.0)	6.1 (4.8)	
Number of different medications ^b				<0.0001
0–4	304 072 (27.5)	62 263 (11.7)	241 809 (42.3)	
5–9	403 235 (36.5)	189 396 (35.4)	213 839 (37.4)	
10–14	240 472 (21.8)	157 763 (29.5)	82 709 (14.5)	
≥15	157 516 (14.2)	124 297 (23.3)	33 219 (5.8)	
Number of different PIMs ^c				
0	571 576 (51.7)	NA	NA	
1	334 118 (30.2)	334 118 (62.6)	NA	
2	139 847 (12.7)	139 847 (26.2)	NA	
3	43 765 (4.0)	43 765 (8.2)	NA	
≥4	15 989 (1.4)	15 989 (3.0)	NA	

Values are presented as number and percentage (%) or mean [standard deviation (SD)] and median [interquartile range (IQR)].

NA, not applicable.

^aAt the beginning of the 2015 fiscal year (1 April 2015).

^bNumber of claims for different common drugs names received during the 2014 fiscal year for each individual (1 April 2014–31 March 2015).

^cNumber of different PIMs received during the 2015 fiscal year for each individual (1 April 2015–31 March 2016).

Table 2. Prevalence of PIMs according to the 2015 Beers criteria in community-dwelling older adults in Quebec (Canada) during the 2015 fiscal year, by sex

PIM classes	Total (n = 1 105 295)		Women (n = 623 177)		Men (n = 482 118)		P value
	n	%	n	%	n	%	
Benzodiazepines	284 358	25.7	194 071	31.1	90 287	18.7	<0.0001
Short and intermediate acting	236 072	21.4	162 431	26.1	73 641	15.3	<0.0001
Long acting	59 566	5.3	39 145	6.3	20 003	4.2	<0.0001
PPIs (>56 days)	235 707	21.3	150 076	24.1	85 631	17.8	<0.0001
Antipsychotics	61 374	5.6	39 669	6.4	21 705	4.5	<0.0001
First generation	5076	0.5	3262	0.5	1814	0.4	<0.0001
Second generation	58 566	5.3	37 803	6.1	20 763	4.3	<0.0001
Antidepressants ^a	55 227	5.0	40 639	6.5	14 588	3.0	<0.0001
Long-duration sulfonylureas	36 263	3.3	15 076	2.4	21 187	4.4	<0.0001
Skeletal muscle relaxants	33 270	3.0	20 880	3.4	12 390	2.6	<0.0001
First-generation antihistamines	20 482	1.9	12 553	2.0	7929	1.6	<0.0001
Central alpha blockers	14 044	1.3	10 230	1.6	3814	0.8	<0.0001
Peripheral alpha-1 blockers	13 559	1.2	5618	0.9	7941	1.7	<0.0001
Cardiovascular medications ^b	7070	0.6	3366	0.5	3704	0.8	<0.0001
NSAIDs ^c	5028	0.5	1957	0.3	3071	0.6	<0.0001
Hormones ^d	3377	0.3	3249	0.5	1280	0.03	<0.0001
Other analgesics ^e	1520	0.1	1054	0.2	466	0.1	<0.0001
Antispasmodics	1338	0.1	847	0.1	491	0.1	<0.0001
Antiparkinsonian agents	1320	0.1	736	0.1	584	0.1	0.6476
Barbiturates	1147	0.1	662	0.1	485	0.1	0.3618
Desmopressine	854	0.08	345	0.06	509	0.1	<0.0001
Antithrombotics	176	0.02	92	0.01	84	0.02	0.2717
Non-benzodiazepine hypnotics	41	<0.01	27	<0.01	14	<0.01	0.2213

^aAntidepressants include tricyclic antidepressants and paroxetine.

^bCardiovascular medications include disopyramide, dronedarone, digoxin, short-acting nifedipine and amiodarone.

^cChronic use of NSAIDs (>90 days), except for indomethacin and ketorolac, which are inappropriate when used once.

^dHormones include desiccated thyroid, oestrogens with or without progestins and megestrol.

^eOther analgesics include pentazocine and meperidine.

the Brazilian PIM criteria (15). Yet, our results show a proportion of PIM users higher than the ones obtained in other Canadian studies that applied the previous version of the Beers criteria (i.e. the 2012 version) (6,25). The inclusion of PPIs in the 2015 version could at least partly explain the sharp increase in PIM prevalence found in our study since this PIM class appears to be frequently used in the older Canadian population (25). A longitudinal study conducted from 1997 to 2012 in Ireland also supports this finding as a decrease of overall PIM prevalence was observed when PPIs were removed of analyses, suggesting the common use of this class among community-dwelling older adults (26). Similarly, the most common PIM class in our study, benzodiazepines, remains consistently frequently used by older people internationally (6,11,14,15,25).

In our study, as in other previously published studies, women sex, older age, number of co-morbidities and number of medications were factors positively associated with PIM exposure (1,11,12). Women were at highest risk of being exposed to PIMs in our study, and a high proportion of them used the most frequent PIMs (e.g. benzodiazepines, PPIs, first- and second-generation antipsychotics and antidepressants such as tricyclics and paroxetine). As women are often reported as higher users of health care services than men (27), they may have more opportunities to have PIMs prescribed. Being older was weakly associated with PIM use when adjusting for all covariables; which is possibly explained by the confounding effect of multi-morbidity and polypharmacy. In the same way, another study found that adjusting on diseases weakened the association with age (12). Polypharmacy is often reported as the most important risk factor for being exposed to PIMs (1). This is closely related to

the high number of co-morbidities presented by the elderly. Since the number of different drugs is an intermediate variable on the pathway between the number of co-morbidities and PIM exposure (23), a large part of the association between chronic diseases and PIM use fades off when the number of medications is included in our model. Among chronic diseases studied, this finding is notably observed in individuals with diabetes, cardiovascular diseases and hypertension. This may be explained by a higher prevalence of multi-morbidity in these vulnerable individuals who most often receive a high number of medications both for curative and cardiovascular prevention purposes. Our results show that the presence of mental disorders was strongly associated with an increased risk of being exposed to at least one PIM, which is plausibly linked to the high prevalence of PIM classes acting on central nervous system (benzodiazepines, antipsychotics and antidepressants) found in our study. This association with psychological disorders was also reported in previous studies (1,12,15,19).

As PIMs are widely used, there is probably a trivialization of their use and, consequently, issues about their real usefulness and the potential adverse events they can generate are rarely raised. For instance, PPIs are believed to have a good security profile while their long-term use at high dose is not cost effective and exposes older adults to potential adverse events (e.g. fractures, *Clostridium difficile* infection) (28). This finding is in concordance with the high prevalence of PPI use found in our study and in other countries (15,26). In fact, there is also a need to raise awareness and promote education about PIM use among general practitioners, especially as the population ages. Appropriate use of medications must be an integral part

Table 3. Factors associated with PIM use by community-dwelling older adults in Quebec (Canada) during the 2015 fiscal year

	RR (95% CI)	Model 1 ^c RRa (95% CI)	Model 2 ^c RRa (95% CI)
Age, years ^a			
66–75	1.00	1.00	1.00
76–85	1.19 (1.18–1.19)	1.01 (1.01–1.02)	1.05 (1.05–1.05)
≥86	1.32 (1.32–1.33)	1.02 (1.02–1.03)	1.06 (1.05–1.06)
Sex			
Men	1.00	1.00	1.00
Women	1.30 (1.29–1.30)	1.20 (1.20–1.21)	1.26 (1.26–1.27)
Region ^a			
Urban	1.00	1.00	1.00
Rural	1.05 (1.04–1.05)	1.06 (1.06–1.07)	1.09 (1.09–1.10)
Material deprivation index ^a			
First quintile—least deprived	1.00	1.00	1.00
Second quintile	1.06 (1.05–1.07)	1.02 (1.02–1.03)	1.04 (1.04–1.05)
Third quintile	1.08 (1.07–1.09)	1.02 (1.02–1.03)	1.05 (1.04–1.05)
Fourth quintile	1.10 (1.09–1.11)	1.03 (1.02–1.03)	1.06 (1.05–1.06)
Fifth quintile—most deprived	1.12 (1.11–1.13)	1.03 (1.02–1.03)	1.06 (1.05–1.07)
Social deprivation index ^a			
First quintile—least deprived	1.00	1.00	1.00
Second quintile	1.04 (1.03–1.07)	1.01 (1.01–1.02)	1.02 (1.01–1.03)
Third quintile	1.06 (1.05–1.07)	1.02 (1.02–1.03)	1.03 (1.03–1.04)
Fourth quintile	1.09 (1.08–1.10)	1.04 (1.03–1.04)	1.05 (1.04–1.06)
Fifth quintile—most deprived	1.14 (1.13–1.15)	1.06 (1.06–1.07)	1.09 (1.08–1.10)
Number of chronic diseases ^a			
0	1.00	1.00	1.00
1	1.35 (1.33–1.36)	1.03 (1.02–1.04)	1.32 (1.31–1.33)
2	1.67 (1.65–1.69)	1.02 (1.02–1.03)	1.61 (1.60–1.63)
3	1.92 (1.90–1.94)	1.02 (1.01–1.03)	1.84 (1.83–1.86)
≥4	2.28 (2.25–2.30)	1.05 (1.04–1.06)	2.17 (2.15–2.19)
Number of different medications ^b			
0–4	1.00	1.00	
5–9	2.29 (2.27–2.31)	2.24 (2.22–2.26)	
10–14	3.20 (3.17–3.23)	3.08 (3.06–3.11)	
≥15	3.85 (3.82–3.89)	3.65 (3.62–3.68)	

RRa, adjusted rate ratio.

^aAt the beginning of the 2015 fiscal year (1 April 2015).

^bNumber of claims for different common drugs names received during the 2014 fiscal year for each individual (1 April 2014–31 March 2015).

^cPoisson regression models, including the presence of at least one PIM as binary dependent variable. All covariates (age, sex, region, material and social deprivation index, number of chronic diseases and number of different medications) were entered as independent variables, except for Model 2 (exclusion of the number of different medications).

of geriatric care, which is becoming more common in primary care settings (29). In addition, the factors related to patients and communication with their physicians that may contribute to the chronic use of PIMs (e.g. good tolerance and no concerns about adverse drug reactions and long-term use of PIMs at low dose such as benzodiazepines) may participate to a trivialization of PIM use, contributing, for example, to a high prevalence of benzodiazepines, as observed in our study (30). Thus, patients can also play a role in reducing PIM use, notably by increasing their awareness about potential harms of PIMs and involving them more in the decision-making process with their physician (31).

This study provides a complete population-based picture of PIM use according to the 2015 Beers criteria and identifies the factors associated with this set of PIMs in a large cohort of 1 million community-dwelling older people. However, our study presents some limitations mainly related to the use of medico-administrative databases. The QICDSS does not contain data on drugs not reimbursed by the public drug plan (e.g. non-benzodiazepine hypnotics) and medications dispensed over the counter. Similarly, data on drugs

dispensed in hospital in long-term care facilities and drugs reimbursed by private insurance companies are not available. In addition, certain clinical conditions necessary for the inclusion of drugs (e.g. indication of treatment and biology results) are not included in the QICDSS, precluding in our adapted list of PIMs the inclusion of some medications listed on the Beers criteria in order not to mischaracterize the use of certain medications as inappropriate. We may, thus, underestimate the prevalence of PIM use. Furthermore, data on prescriptions are based on reimbursed data, which does not reflect with certainty the actual consumption of drugs by individuals. Moreover, the prescription of PIMs may be justified in certain clinical conditions, but we were unable to capture the reasons why a PIM could be prescribed intentionally.

Conclusion

Almost one in two older individuals are exposed to PIMs in Quebec, suggesting the imperative need in terms of public health to improve prescribing appropriateness in order to reduce clinical and economic

impact of PIMs at the population level. It is critical to consider implementing interventions to optimize drug therapy and prevent the initiation of PIMs. At the same time, deprescribing has an important role in reducing existing PIM use and necessitates both the active involvement of prescribers and patients. Interventions should target individuals most at risk (i.e. women, multi-morbid individuals, especially those with mental disorders, and individuals using a high number of different medications) and consider the most prevalent PIMs, particularly benzodiazepines and PPIs.

Supplementary material

Supplementary material is available at *Family Practice* online.

Declaration

Funding: This study received no external funding.

Ethical approval: The use of QICDSS for the surveillance of chronic diseases at the population level has been approved by the government bodies, the Public Health Ethics Committee and the Commission d'accès à l'information du Québec.

Conflict of interest: CS reports grants from the Fonds de recherche du Québec-Santé. M-EG receives a scholarship from the Fonds de recherche du Québec-Santé. BR, MS and M-LL declare no conflict of interest.

References

- Tommelein E, Mehuys E, Petrovic M *et al.* Potentially inappropriate prescribing in community-dwelling older people across Europe: a systematic literature review. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71: 1415–27.
- Hedna K, Hakkarainen KM, Gyllensten H *et al.* Potentially inappropriate prescribing and adverse drug reactions in the elderly: a population-based study. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71: 1525–33.
- Hamilton HJ, Gallagher PF, O'Mahony D. Inappropriate prescribing and adverse drug events in older people. *BMC Geriatr* 2009; 9: 5.
- Varga S, Alcusky M, Keith SW *et al.* Hospitalization rates during potentially inappropriate medication use in a large population-based cohort of older adults. *Br J Clin Pharmacol* 2017; 83: 2572–80.
- do Nascimento MM, Mambrini JV, Lima-Costa MF *et al.* Potentially inappropriate medications: predictor for mortality in a cohort of community-dwelling older adults. *Eur J Clin Pharmacol* 2017; 73: 615–21.
- Morgan SG, Hunt J, Rioux J *et al.* Frequency and cost of potentially inappropriate prescribing for older adults: a cross-sectional study. *CMAJ Open* 2016; 4: E346–51.
- Motter FR, Fritzen JS, Hilmer SN, Paniz ÉV, Paniz VMV. Potentially inappropriate medication in the elderly: a systematic review of validated explicit criteria. *Eur J Clin Pharmacol* 2018; 74: 679–90.
- Kaufmann CP, Tremp R, Hersberger KE, Lampert ML. Inappropriate prescribing: a systematic overview of published assessment tools. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70: 1–11.
- 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: 2227–46.
- Anderson K, Stowasser D, Freeman C, Scott I. Prescriber barriers and enablers to minimising potentially inappropriate medications in adults: a systematic review and thematic synthesis. *BMJ Open* 2014; 4: e006544.
- Grina D, Briedis V. The use of potentially inappropriate medications among the Lithuanian elderly according to Beers and EU(7)-PIM list - a nationwide cross-sectional study on reimbursement claims data. *J Clin Pharm Ther* 2017; 42: 195–200.
- Muhlack DC, Hoppe LK, Stock C *et al.* The associations of geriatric syndromes and other patient characteristics with the current and future use of potentially inappropriate medications in a large cohort study. *Eur J Clin Pharmacol* 2018; 74: 1633–44.
- Bala SS, Narayan SW, Nishtala PS. Potentially inappropriate medications in community-dwelling older adults undertaken as a comprehensive geriatric risk assessment. *Eur J Clin Pharmacol* 2018; 74: 645–53.
- Patel R, Zhu L, Sohal D *et al.* Use of 2015 beers criteria medications by older medicare beneficiaries. *Consult Pharm* 2018; 33: 48–54.
- Almeida TA, Reis EA, Pinto IVL *et al.* Factors associated with the use of potentially inappropriate medications by older adults in primary health care: an analysis comparing AGS Beers, EU(7)-PIM List, and Brazilian Consensus PIM criteria. *Res Social Adm Pharm* 2019; 15: 370–7.
- Novaes PH, da Cruz DT, Lucchetti ALG, Leite ICG, Lucchetti G. Comparison of four criteria for potentially inappropriate medications in Brazilian community-dwelling older adults. *Geriatr Gerontol Int* 2017; 17: 1628–35.
- Sakr S, Hallit S, Haddad M, Khabbaz LR. Assessment of potentially inappropriate medications in elderly according to Beers 2015 and STOPP criteria and their association with treatment satisfaction. *Arch Gerontol Geriatr* 2018; 78: 132–8.
- Blanco-Reina E, Valdellós J, Aguilar-Cano *et al.* 2015 Beers Criteria and STOPP v2 for detecting potentially inappropriate medication in community-dwelling older people: prevalence, profile, and risk factors. *Eur J Clin Pharmacol* 2019; 75: 1459–1466. doi:10.1007/s00228-019-02722-0
- Bala SS, Jamieson HA, Nishtala PS. Factors associated with inappropriate prescribing among older adults with complex care needs who have undergone the interRAI assessment. *Curr Med Res Opin* 2018; 31: 1–8.
- Blais C, Jean S, Sirois C *et al.* Quebec Integrated Chronic Disease Surveillance System (QICDSS), an innovative approach. *Chronic Dis Inj Can* 2014; 34: 226–35.
- Holmes HM. Rational prescribing for patients with a reduced life expectancy. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85: 103–7.
- Pampalon R, Hamel D, Gamache P *et al.* An area-based material and social deprivation index for public health in Québec and Canada. *Can J Public Health* 2012; 103 (8 Suppl 2): S17–22.
- Miller GE, Sarpong EM, Davidoff AJ *et al.* Determinants of potentially inappropriate medication use among community-dwelling older adults. *Health Serv Res* 2017; 52: 1534–49.
- Schisterman EF, Cole SR, Platt RW. Overadjustment bias and unnecessary adjustment in epidemiologic studies. *Epidemiology* 2009; 20: 488–95.
- Canadian Institute for Health Information. *Drug Use Among Seniors in Canada, 2012*. Ottawa, ON: CIHI, 2014.
- Moriarty F, Hardy C, Bennett K, Smith SM, Fahey T. Trends and interaction of polypharmacy and potentially inappropriate prescribing in primary care over 15 years in Ireland: a repeated cross-sectional study. *BMJ Open* 2015; 5: e008656.
- Nothelle SK, Sharma R, Oakes AH, Jackson M, Segal JB. Determinants of potentially inappropriate medication use in long-term and acute care settings: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc* 2017; 18: 806.e1–806.e17.
- Moriarty F, Bennett K, Cahir C, Fahey T. Characterizing potentially inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in older people in primary care in Ireland from 1997 to 2012. *J Am Geriatr Soc* 2016; 64: e291–6.
- Ie K, Felton M, Springer S, Wilson SA, Albert SM. Physician factors associated with polypharmacy and potentially inappropriate medication use. *J Am Board Fam Med* 2017; 30: 528–36.
- Heser K, Pohontsch NJ, Scherer M *et al.* Perspective of elderly patients on chronic use of potentially inappropriate medication—results of the qualitative CIM-TRIAD study. *PLoS One* 2018; 13: e0202068.
- Turner JP, Tannenbaum C. Older adults' awareness of deprescribing: a population-based survey. *J Am Geriatr Soc* 2017; 65: 2691–6.

III.3.4. Commentaire sur l'article publié et réponse par une Lettre à l'éditeur

III.3.4.1. Commentaire

*Amorim WW, Passos LC, Oliveira MG. **Potentially inappropriate medications in older adults: a commentary on the study by Roux et al.** Fam Pract. 2020 Aug 18;cmaa081. doi: 10.1093/fampra/cmaa081. Online ahead of print.*

Letters to the Editor

Potentially inappropriate medications in older adults: a commentary on the study by Roux *et al.*

Welma W. Amorim^{a,b,*}, Luiz C. Passos^b and Marcio G. Oliveira^c

^aDepartment of Natural Sciences, Medicine Course, Vitória da Conquista Campus, State University of Southwest Bahia, Estr. Bem Querer, Km-04 - 3293, 3391, Vitória da Conquista, Bahia, Brazil, ^bDepartment of Internal Medicine, Postgraduate Program in Medicine and Health, Federal University of Bahia, Rua Augusto Viana, s/n, Canela, Salvador, Bahia, Brazil and ^cMaster's Program in Collective Health, Multidisciplinary Institute in Health—Anísio Teixeira Campus, Federal University of Bahia, Rua Hormindo Barros, s/n, Vitória da Conquista, Bahia, Brazil

*Correspondence to Welma W. Amorim, Colegiado de Medicina, Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Estr. Bem Querer, Km-04 - 3293, 3391, Vitória da Conquista, Bahia 45083–900, Brazil; E-mail: welma.wilde@uesb.edu.br

Dear Sir/Madam,

We read with considerable interest the recently published article by Roux *et al.* (1) and, herein, we intend to make important comments regarding this study. The authors used health administrative databases to assess the prevalence of potentially inappropriate medication (PIM) use among community-dwelling older adults in the province of Quebec, Canada (1). PIMs were identified using the American Geriatrics Society 2015 updated version of the Beers Criteria (2), and only medications that should be avoided in many or most older adults were evaluated.

As discussed in the study limitations, certain clinical conditions necessary for evaluating PIM use were excluded from the analysed data (1). However, we believe that an interpretation of the 2015 Beers Criteria related to the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) led to biased results of the study, which we have discussed herein. Moreover, some variables that may have been available in the database but were not included in the analysis could clarify possible biases of the study (1).

Regarding the use of NSAIDs, Roux *et al.* (1) assumed that oral NSAIDs were classified as PIMs only if they were chronically used, which was defined as continuous use for more than 90 days (unless used concomitantly with proton pump inhibitors [PPIs] or misoprostol). Consequently, the prevalence of NSAID use may have been underestimated because the 2015 Beers Criteria (2) do not state that the use of NSAIDs is potentially inappropriate only in the case of NSAID use for longer than 90 days. Rather, the criteria indicate that 'upper gastrointestinal ulcers, gross bleeding, or perforation caused by NSAIDs occur in approximately 1% of patients treated for 3–6 months and in ~2%–4% of patients treated for 1 year' and that these trends continue with longer duration of use (2). In fact, professional societies recommend that NSAID use be limited to the lowest effective dose and the shortest duration possible for elderly patients (3).

Finally, as described by Roux *et al.*, deprescribing has an important role in reducing existing PIM use (1). Assessing whether there was a dose reduction of PPIs (after 56 days of use), benzodiazepines

and antipsychotics or a gradual dose reduction or sudden discontinuation of sulfonylurea would help the authors characterize deprescribing of these medications (4–7) and determine whether the use of these medications is appropriate. Therefore, considering the arguments presented herein, the prevalence of PIM use should be different from the prevalence reported in the study by Roux *et al.*

Declarations

Funding: This work was supported by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior.

Ethical approval: not applicable.

Conflict of interest: none.

References

1. Roux B, Sirois C, Simard M, Gagnon ME, Laroche ML. Potentially inappropriate medications in older adults: a population-based cohort study. *Fam Pract* 2020; 37(2): 173–9.
2. 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.
3. Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, Rangaswami J. A comprehensive review of non-steroidal anti-inflammatory drug use in the elderly. *Ageing Dis* 2018; 9(1): 143–50.
4. Farrell B, Pottie K, Thompson W *et al.* Deprescribing proton pump inhibitors: evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician* 2017; 63(5): 354–64.
5. Pottie K, Thompson W, Davies S *et al.* Deprescribing benzodiazepine receptor agonists: evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician* 2018; 64(5): 339–51.
6. Bjerre LM, Farrell B, Hogel M *et al.* Deprescribing antipsychotics for behavioural and psychological symptoms of dementia and insomnia: evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician* 2018; 64(1): 17–27.
7. Farrell B, Black C, Thompson W *et al.* Deprescribing antihyperglycemic agents in older persons: evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician* 2017; 63(11): 832–43.

III.3.4.2. Lettre à l'éditeur publiée

Roux B, Sirois C, Simard M, Gagnon M-E, Laroche M-L. **Reply to Potentially inappropriate medication use in older adults: a reply to Amorim et al.** *Fam Pract.* 2020 Sep 21;cmaa098. doi: 10.1093/fampra/cmaa098. Online ahead of print.

Letters to the Editor

Reply to Potentially inappropriate medication use in older adults: a reply to Amorim *et al.*

Barbara Roux^{a,b,*}, Caroline Sirois^{c,d,e}, Marc Simard^f, Marie-Eve Gagnon^{c,f} and Marie-Laure Laroche^{a,b}

^aCentre of Pharmacovigilance and Pharmacoepidemiology, Department of Pharmacology Toxicology and Centre of Pharmacovigilance, University Hospital of Limoges, Limoges, France, ^bINSERM UMR 1248, IPPRITT, Faculty of Medicine, University of Limoges, Limoges, France, ^cDepartment of Social and Preventive Medicine, Faculty of Medicine, Laval University, Quebec, Canada, ^dCentre of Excellence on Aging of Quebec, Integrated University Health and Social Services Centres of the Capitale-Nationale, Québec, Canada, ^eCentre de recherche sur les soins et les services de première ligne de l'Université Laval, Integrated University Health and Social Services Centres of the Capitale-Nationale, Québec, Canada, ^fOffice of Information and Studies in Population Health, Quebec National Institute of Public Health, Quebec, Canada

*Correspondence to Barbara Roux, Centre of Pharmacovigilance and Pharmacoepidemiology, Department of Pharmacology-Toxicology and Centre of Pharmacovigilance, University Hospital of Limoges, INSERM UMR 1248, IPPRITT, Faculty of Medicine, University of Limoges, Limoges, France; E-mail: barbara.roux@chu-limoges.fr

Dear Sir/Madam,

We thank Amorim *et al.* for their comments and considerable interest in our article on the prevalence of potentially inappropriate medication (PIM) use among community-dwelling older adults in the province of Quebec, Canada (1).

As mentioned in our study, we assessed PIM use in a large administrative database, the Quebec Integrated Chronic Disease Surveillance System (QICDSS) (2). We used the 2015 Beers criteria to identify PIMs and we specified that only the subset of PIMs that should be avoided generally in older adults was considered (3). However, for some medications of this subset, clinical conditions were required to qualify them as PIMs. Thus, as described in our study, we did not include all PIMs since the QICDSS does not contain all validated clinical data necessary for the inclusion of these drugs. As discussed in the limitations section of our study, we agree that not including some PIMs may have led to potential underestimation of PIM use. However, we submit that it is more appropriate to underestimate PIM use, knowing which medications were not considered, than to introduce potential information bias by identifying clinical conditions without a validation process, which could lead to mischaracterization of PIM use. Indeed, for example, there is no validated case definition in our database to precisely identify the cases of confirmed gastroparesis or hypogonadism, which are necessary to define potentially inappropriate prescribing of metoclopramide and androgens, respectively (3). In addition, the QICDSS does not contain laboratory results; nitrofurantoin is potentially inappropriate according to the Beers criteria if used 'in individuals with creatinine clearance <30 ml/min or for long term use' (3). Therefore, as with

metoclopramide and androgens, we did not include this criterion to avoid mischaracterizing the use of nitrofurantoin.

Regarding the comments of Amorim *et al.*, on the definition of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) exposure used in our study, we agree that NSAIDs may be considered inappropriate for long-term use due to the associated serious adverse effects, including increased risk of dyspepsia, gastrointestinal bleeding and ulcers, perforation, acute myocardial infarction and acute renal failure (3,4). Thus, the 2015 Beers criterion states that chronic oral use of NSAIDs should be avoided in older adults, except if other alternatives are not effective and/or gastroprotective agents are taken concomitantly (3). However, in the recommendation section, it does not specify how many days the term chronic refers to. As there is no consensus definition for chronic exposure to NSAIDs, we used the 90-day cut-off in our study to define chronic exposure (i.e. continuous use >3 months), as has been done in previous research (4,5). This duration of treatment has also been used to characterize the chronic use of other PIMs such as benzodiazepines or sulfonylureas (6). We agree that the prevalence of NSAID use may have been potentially underestimated using this exposure definition in our study. However, as mentioned previously, we argue that it is more appropriate to underestimate prevalence than to overestimate it.

Finally, Amorim *et al.* suggested to characterize the deprescribing of some frequent PIMs including proton pump inhibitors, benzodiazepines, antipsychotics and sulfonylureas. We agree that it would be interesting to identify dose reductions in order to better characterize deprescribing; however, it was not the purpose of the study. We aimed to provide a concrete picture of PIM use at the population level

in order to identify the most common PIMs used, which could be targeted in further interventions, such as well-designed deprescribing interventions. Moreover, Amorim *et al.* have mentioned that characterizing deprescribing of PIMs may help to determine the appropriateness of these PIMs. However, a medication could have been appropriate and then deprescribed, when the circumstances justifying its use have passed. Thus, the identification of a deprescribing process alone could not validate that the medication was a PIM.

To conclude, we agree that the prevalence of PIM use may have been underestimated in our study. However, we argue that the methodology used in our study is the most adequate to provide a valid population-based picture of PIM use.

Declaration

Funding: CS reports grants from the Fonds de recherche du Québec-Santé and from the Centre de recherche sur les soins et les services de première ligne de l'Université Laval. M-EG receives a scholarship from the Fonds de recherche du Québec-Santé.

Ethical approval: not applicable.

Conflict of interest: BR, MS and M-LL declare no conflict of interest.

References

1. Roux B, Sirois C, Simard M, Gagnon ME, Laroche ML. Potentially inappropriate medications in older adults: a population-based cohort study. *Fam Pract* 2020; **37** (2): 173–9.
2. Blais C, Jean S, Sirois C *et al.* Quebec Integrated Chronic Disease Surveillance System (QICDSS), an innovative approach. *Chronic Dis Inj Can* 2014; **34** (4): 226–35.
3. 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.
4. Sanyal C, Turner JP, Martin P, Tannenbaum C. Cost-effectiveness of pharmacist-led deprescribing of NSAIDs in community-dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc* 2020; **68** (5): 1090–7.
5. Moriarty F, Cahir C, Bennett K, Fahey T. Economic impact of potentially inappropriate prescribing and related adverse events in older people: a cost-utility analysis using Markov models. *BMJ Open* 2019; **9** (1): e021832.
6. Martin P, Tamblyn R, Benedetti A, Ahmed S, Tannenbaum C. Effect of a pharmacist-led educational intervention on inappropriate medication prescriptions in older adults: the D-PRESCRIBE randomized clinical trial. *JAMA* 2018; **320** (18): 1889–98.

III.3.5. Discussion des principaux résultats

La prévalence des MPI était élevée au Québec, où près d'une personne âgée sur deux (48,3 %) a utilisé au moins un MPI au cours de l'année financière 2015-2016. Cette prévalence est plus élevée que d'autres études internationales ayant utilisé les mêmes critères (Beers 2015). Aussi, cette prévalence est plus importante qu'une précédente estimation canadienne de 2013 où la prévalence était de 37 % parmi 6 provinces canadiennes en utilisant les critères de Beers 2012 [109]. Cependant, cette différence peut s'expliquer par l'inclusion des IPP dans la version de Beers 2015 et non dans la version de 2012. En effet, dans notre étude, cette classe (utilisation d'IPP supérieure à 8 semaines) était la plus prévalente sur la période d'étude avec les benzodiazépines de courte et de longue durée d'action. Les facteurs de risque d'exposition aux MPI retrouvés dans cette étude sont cohérents avec les données de la littérature, à savoir le fait d'être une femme, d'être polymédiqué et atteint de multimorbidité. Aussi, certaines maladies chroniques sont ressorties comme plus associées avec l'usage d'un MPI, comme les maladies mentales. Concernant cette association entre multimorbidité et l'usage de MPI, notre étude a bien mis en évidence dans les modèles multivariés, le rôle intermédiaire de la polymédication entre l'association maladies chroniques et exposition aux MPI où la force des associations diminuait après ajustement sur le nombre de médicaments. Cette « cascade » multimorbidité-polymédication-exposition aux MPI est bien réelle et objectivée ici, d'où la nécessité de bien prendre en charge les patients âgés multimorbides en réduisant le fardeau des médicaments.

Nos résultats mettent en évidence la nécessité de mettre en place des interventions à grande échelle et donnent des pistes pour orienter ces interventions au Québec. Ces dernières devraient préférentiellement cibler les classes les plus prévalentes à savoir les IPP et les benzodiazépines ainsi que les sujets les plus à risque tels que ceux polymédiqués, multimorbides et atteints de certaines pathologies telles que les maladies mentales, le diabète et les maladies cardiovasculaires.

Les limites de ce travail sont sensiblement les mêmes que celles déjà exposées sur le travail réalisé sur l'EGB, à savoir des limites inhérentes à l'utilisation de base de données médico-administratives, dont la faible disponibilité de données cliniques valides.

Après avoir fourni des données populationnelles sur la prévalence des MPI, il semble aussi important de décrire l'utilisation incidente des MPI ; cette utilisation incidente pouvant contribuer à une prévalence future élevée et constante au cours du temps.

III.3.6. Publication (Feuillet de l'INSPQ)

III.3.6.1. Résumé

Objectif

L'objectif de l'étude était d'évaluer la prévalence et l'incidence d'utilisation des médicaments potentiellement inappropriés (MPI) au niveau populationnel, chez les personnes âgées de 66 ans et plus, dans la province de Québec, au Canada.

Méthode

Une étude de cohorte rétrospective populationnelle a été conduite en utilisant les bases de données du Système intégré de surveillance des maladies chroniques du Québec (SISMACQ). Le SISMACQ comprend des données sur les demandes de remboursement des médicaments en ambulatoire pour les personnes âgées assurées par le régime public d'assurance médicaments (plus de 99% des personnes âgées de 65 ans et plus). Les personnes âgées de 66 ans et plus, qui étaient assurées de façon continue par le régime public d'assurance médicaments entre le 1^{er} avril 2013 et le 31 mars 2015 ont été incluses pour la mesure de la prévalence (n=1 057 024). Parmi cette population, les personnes qui ont initié un MPI (c'est-à-dire celles qui n'avaient pas utilisé de MPI au cours de l'année précédente) ont été identifiées pour la mesure de l'incidence. Les MPI ont été définis à l'aide des critères de la Beers de 2015.

Résultats

Près de la moitié des personnes âgées (48,7 % ; n=520 162) ont utilisé au moins un MPI au cours de l'année financière 2014-2015. Parmi les utilisateurs de MPI, 62,9 % étaient des femmes, leur âge moyen était de 75,6 ans [écart-type (e.t) : 7,2] et leur nombre moyen de médicaments était de 11,5 (e.t : 6,1). Les MPI les plus fréquents étaient les benzodiazépines (26,7 %), les inhibiteurs de la pompe à protons (20,5 %), les antipsychotiques (5,4 %), les antidépresseurs (5,0 %) et les sulfonylurées de longue durée d'action (3,6 %). Parmi les utilisateurs fréquents de MPI, 7,6 % (n=80 674) ont initié un MPI pendant la période d'étude ; 55,6 % étaient des femmes, leur âge moyen était de 74,7 ans (e.t : 7,0) et leur nombre moyen de médicaments était de 10,3 (e.t : 5,7). Les MPI les plus fréquemment initiés parmi les utilisateurs incidents étaient les benzodiazépines (34,1%), les inhibiteurs de la pompe à protons (33,5 %), les relaxants musculaires (10,4%), les antipsychotiques (7,1 %) et les antihistaminiques de première génération (5,5 %).

Conclusion

L'utilisation des MPI est importante au sein de la population âgée québécoise. Une sensibilisation des professionnels de santé semble nécessaire, lesquels peuvent jouer un rôle important dans l'optimisation de la pharmacothérapie des patients âgés.

III.3.6.2. Publication

*Roux B, Sirois C, Simard M, Gagnon ME. **Utilisation des médicaments potentiellement inappropriés chez les aînés québécois présentant des maladies chroniques ou leurs signes précurseurs : portrait 2014-2015.** Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Québec, Canada, 2019.*



Utilisation des médicaments potentiellement inappropriés chez les aînés québécois présentant des maladies chroniques ou leurs signes précurseurs : portrait 2014-2015

SURVEILLANCE DES MALADIES CHRONIQUES

Numéro 28

PRINCIPAUX CONSTATS

+ En 2014, près de la moitié (49 %) des aînés québécois présentant des maladies chroniques ou leurs signes précurseurs ont reçu au moins un médicament potentiellement inapproprié.

Parmi les utilisateurs de ces médicaments, la proportion de nouveaux utilisateurs est de 16 %. Par conséquent, la vaste majorité des aînés exposés à ceux-ci l'étaient déjà l'année précédente.

Des interventions pour prévenir l'usage des médicaments potentiellement inappropriés et/ou pour les déprescrire sont nécessaires, notamment chez les aînés multimorbides et polymédicamentés. Aussi, ces interventions doivent cibler préférentiellement les classes de médicaments les plus fréquemment délivrées (benzodiazépines, inhibiteurs de la pompe à protons, antipsychotiques et antidépresseurs).

Introduction

Avec l'allongement de l'espérance de vie et l'augmentation de la prévalence des maladies chroniques, il y a une forte probabilité que les aînés ingèrent un nombre élevé de médicaments [1,2]. Cette polymédication accroît le risque d'être exposé à des médicaments potentiellement inappropriés (MPI) [3]. On considère qu'un médicament est inapproprié si les risques sont supérieurs au bénéfice attendu, en particulier lorsque des alternatives thérapeutiques plus sûres existent pour la même indication [3]. L'utilisation de MPI est problématique au sein de la population âgée puisqu'elle est associée à la survenue d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses, et à une potentielle augmentation de la morbidité, du recours aux soins et de la mortalité [2,4].

Plus d'une centaine de MPI sont reconnus et plusieurs outils permettent de les identifier [4]. La liste des critères de Beers est l'une des plus faciles à utiliser dans un contexte de surveillance populationnelle [5]. Cette liste cite, entre autres, les médicaments qui doivent être évités de façon générale chez les personnes âgées de 65 ans et plus.

De nombreuses études ont évalué l'usage des MPI [6] et leurs conséquences sur la santé et les systèmes de soins [7-9], mais les données demeurent lacunaires au Québec. Une étude réalisée chez des patients de 65 ans et plus, suivis en ambulatoire, a révélé que 24 % d'entre eux avaient eu au moins un MPI en 2015 [10].

L'objectif de cette étude est d'effectuer un portrait de l'utilisation des MPI au niveau populationnel chez les aînés au Québec durant l'année financière 2014-2015 et de quantifier la proportion de nouveaux utilisateurs de MPI.

Méthodes

Population à l'étude et sources de données

Une étude de cohorte rétrospective a été réalisée à partir du Système intégré de surveillance des maladies chroniques du Québec (SISMACQ) [11]. Le SISMACQ repose sur le jumelage de cinq fichiers médico-administratifs : 1) le fichier d'inscription des personnes assurées (FIPA), 2) le fichier des hospitalisations (Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière, MED-ÉCHO), 3) le fichier des décès du registre des événements démographiques, 4) le fichier des services médicaux rémunérés à l'acte et 5) le fichier des services pharmaceutiques pour les personnes âgées de 65 ans et plus couverts par le régime public d'assurance médicaments (soit plus de 90 % de la population âgée de 65 ans et plus) [11].

Les critères d'inclusion de la population à l'étude suivants ont été appliqués :

- Avoir 66 ans et plus au 1^{er} avril 2014;
- Être assuré par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) durant les années financières 2013-2014 et 2014-2015;
- Être couvert par le régime public d'assurance médicaments du Québec de façon continue durant les années financières 2013-2014 et 2014-2015.
- Répondre à au moins un critère de sélection du SISMACQ, soit de présenter une maladie chronique ou un signe précurseur, ce qui représente 95 % de la population [11].

Les aînés ayant résidé dans un centre d'hébergement et de soins de longue durée (CHSLD) pendant la période de l'étude ont été exclus puisque l'information sur l'utilisation des médicaments n'est pas disponible dans cette situation. Les individus décédés au cours de la période de l'étude ont été également exclus.

Mesure de l'exposition aux MPI

Les MPI ont été identifiés à partir des critères américains de Beers (version 2015) [5]. Ces critères, développés par consensus d'experts, consistent en une liste explicite de médicaments à éviter et/ou à utiliser avec précaution chez la personne âgée. Par exemple, les benzodiazépines sont à éviter chez les personnes âgées à cause du risque de chutes associé à leur usage. D'autres classes sont à éviter en considérant la durée d'utilisation, comme les inhibiteurs de la pompe à protons lors d'un usage supérieur à 8 semaines ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens dans le cadre d'un usage chronique. Seuls les MPI « à éviter » de la liste originale américaine (tableau 2) ont été inclus. La liste a été adaptée au contexte canadien et aux données disponibles dans les bases de données médico-administratives, comme déjà fait dans d'autres études canadiennes [12,13]. Les médicaments ont été classés selon les codes de dénomination commune, les codes de teneur et de forme. La durée d'utilisation et d'autres recommandations (présence de comorbidités ou prise concomitante d'autres médicaments) ont été prises en compte pour déterminer le statut inapproprié de certains médicaments en fonction des critères de la liste de Beers [12,13].

Un individu est considéré comme étant un utilisateur de MPI s'il cumule au moins une délivrance des MPI pendant l'année financière 2014-2015 (une délivrance se définit par la dispensation en pharmacie d'une ordonnance médicale, qui doit être enregistrée dans le fichier des services pharmaceutiques entre le 1^{er} avril 2014 et le 31 mars 2015).

Un individu est considéré comme étant un utilisateur de MPI s'il cumule au moins une délivrance des MPI pendant l'année financière 2014-2015. Ce sont des individus qui ont reçu une première délivrance de MPI par une pharmacie au cours de l'année 2014-2015 et qui n'ont eu aucune délivrance de MPI dans les 365 jours précédant cette première délivrance. Les individus pour lesquels une toute première réclamation de MPI était enregistrée dans le fichier des services pharmaceutiques entre le 1^{er} avril 2014 et le 31 mars 2015, avec une absence de réclamation de n'importe quel MPI dans les 365 jours précédents, ont ainsi été considérés comme de nouveaux utilisateurs de MPI.

Analyses statistiques

Caractéristiques de la population de l'étude

L'analyse des caractéristiques sociodémographiques et médicales de la population de l'étude selon la présence de MPI a été effectuée à l'aide de statistiques descriptives. Les individus ont été décrits selon l'âge, le sexe, le type et le nombre de comorbidités ainsi qu'en fonction du nombre total de médicaments réclamés. Le nombre de comorbidités présentées par chaque individu au cours de l'année financière 2014-2015 a été estimé en effectuant la somme des diagnostics reçus pour des maladies chroniques à l'aide de définitions de cas validées [11,13]. Les maladies chroniques incluses dans l'étude sont : les maladies cardiovasculaires (maladie coronarienne, maladie vasculaire cérébrale et ischémie cérébrale transitoire, insuffisance cardiaque et fibrillation auriculaire), le diabète, l'hypertension artérielle, les maladies respiratoires (asthme et maladie pulmonaire obstructive chronique), l'ostéoporose, les troubles mentaux (troubles anxio-dépressifs, schizophrénie, troubles bipolaires) et la maladie d'Alzheimer et maladies apparentées. Le nombre de médicaments réclamés a été calculé en sommant les différentes dénominations communes de médicaments (incluant aussi les MPI) reçues par chaque individu au cours de l'année financière 2014-2015. Les données ont été analysées en utilisant la version 9.4 du logiciel statistique SAS.

Mesure de l'usage des MPI

La mesure de l'usage des MPI a été estimée en calculant les proportions d'utilisateurs et de nouveaux utilisateurs de MPI ainsi que la répartition des MPI les plus utilisés au cours de l'année financière 2014-2015.

Proportion d'utilisateurs de MPI

La proportion d'utilisateurs de MPI a été mesurée par le rapport du nombre d'utilisateurs de MPI (individus ayant eu au moins une délivrance de MPI en 2014-2015) sur l'effectif de la population à l'année d'étude.

Proportion de nouveaux utilisateurs de MPI

La proportion de nouveaux utilisateurs de MPI a été mesurée par le rapport du nombre de nouveaux utilisateurs de MPI sur l'effectif de la population à l'année d'étude.

MPI les plus fréquents

Les MPI les plus fréquents ont été calculés par le nombre d'utilisateurs (ou de nouveaux utilisateurs) d'une classe de médicaments spécifiques rapportée à l'ensemble de la population d'étude (ou à l'ensemble des nouveaux utilisateurs identifiés au cours de l'année d'étude).

Résultats

Caractéristiques sociodémographiques et médicales

Population à l'étude

Parmi l'ensemble des aînés inclus au cours de la période d'étude (n = 1 057 024), 56,7 % étaient des femmes et l'âge moyen était de 75 ans avec un écart-type (é.t.) de 7,0 (tableau 1). Les comorbidités les plus fréquentes regroupaient l'hypertension artérielle (66,4 %), les maladies cardiovasculaires (38,6 %) et l'ostéoporose (27,9 %). Environ 19,7 % de la population présentait quatre comorbidités ou plus. Au cours de l'année 2014-2015, ces aînés ont consommé en moyenne 8,8 médicaments (é.t. : 6,1). Ils étaient en majorité polymédicamentés : 36 % ont utilisé entre 5 et 9 médicaments, 22,6 % entre 10 et 14 médicaments et 15,9 % ont eu un nombre de médicaments égal ou supérieur à 15.

Tableau 1 Caractéristiques de la population de l'étude en 2014-2015 (n = 1 057 024)

Caractéristiques, n (%)	Utilisateurs de MPI (n = 515 168)				Non-utilisateurs de MPI (n = 541 856)		Population totale (n = 1 057 024)	
	Nouveaux utilisateurs (n = 80 674)		Total (n=515 168)		n	%	n	%
	n	%	n	%				
Âge moyen et médian								
Moyenne (± é.t.)	74,7	7,0	75,6	7,2	74,2	6,8	75,0	7,0
Âge								
66-75	49 110	60,9	279 101	54,2	344 546	63,6	623 647	59,0
76-85	24 503	30,4	177 100	34,3	156 165	28,8	333 265	31,5
86 et plus	7 061	8,7	58 967	11,5	41 145	7,6	100 112	9,5
Sexe								
Femme	44 867	55,6	324 136	62,9	274 906	50,7	599 042	56,7
Homme	35 807	44,4	191 032	37,1	266 950	49,3	457 982	43,3
Type de comorbidités								
Hypertension artérielle	54 254	67,3	374 894	72,8	327 336	60,4	702 230	66,4
Maladies cardiovasculaires	33 449	41,5	232 350	45,1	175 975	32,5	408 325	38,6
Ostéoporose	23 209	28,8	164 473	31,9	130 124	24,0	294 597	27,9
Diabète	19 675	24,4	150 606	29,2	111 381	20,6	261 987	24,8
Maladies respiratoires	20 675	25,6	155 679	30,2	103 793	19,2	259 472	24,6
Troubles mentaux	8 625	10,7	40 846	12,3	42 963	3,8	83 809	7,9
Alzheimer et maladies apparentées	5 466	6,8	38 431	7,5	19 699	3,6	58 130	5,5
Nombre de comorbidités								
0	8 450	10,5	37 077	7,2	94 567	17,6	131 644	12,5
1	19 530	24,2	106 565	20,7	167 085	30,8	273 650	25,9
2	20 581	25,5	128 918	25,0	135 432	24,9	264 350	25,0
3	14 687	18,2	101 120	19,6	77 459	14,3	178 579	16,9
4 et plus	17 426	21,6	141 488	27,5	67 313	12,4	208 801	19,7
Nombre de médicaments								
0-4	10 387	12,9	44 753	8,7	225 201	41,6	269 954	25,5
5-9	31 199	38,6	174 946	33,9	205 923	38,0	380 869	36,0
10-14	22 950	28,5	158 955	30,9	79 719	14,7	238 674	22,6
15 et plus	16 138	20,0	136 514	26,5	31 013	5,7	167 527	15,9

é.t : écart-type ; El : écart interquartile ; MPI : médicaments potentiellement inappropriés.

Mesure de l'usage des MPI

Utilisateurs de MPI

Près de la moitié des aînés québécois (48,7 %) ont utilisé au moins un MPI en 2014-2015 (figure 1). Ils étaient plus âgés que les non-utilisateurs et présentaient un nombre plus élevé de comorbidités. Parmi les utilisateurs de MPI, une plus grande proportion de femmes que d'hommes a utilisé au moins un MPI (62,9 % vs 37,1 %).

Par ailleurs, les utilisateurs de MPI prenaient en moyenne un nombre plus important de médicaments (11,5; é.t. : 6,1) que les non-utilisateurs (6,2; é.t. : 4,7). Notamment, plus de la moitié des utilisateurs (57,4 %) utilisaient 10 médicaments et plus alors que cette proportion s'élevait à 20,4 % pour les non-utilisateurs.

La majorité des individus ont consommé un seul et même MPI durant la période (62,3 %). Toutefois, environ un aîné sur quatre recevait deux MPI différents (26,3 %) et un aîné sur dix (11,3 %) en recevait au moins trois différents au cours de l'année. En général, les femmes consommaient un plus grand nombre de MPI (1,6; é.t. : 0,8) que les hommes (1,4; é.t. : 0,8).

Nouveaux utilisateurs de MPI

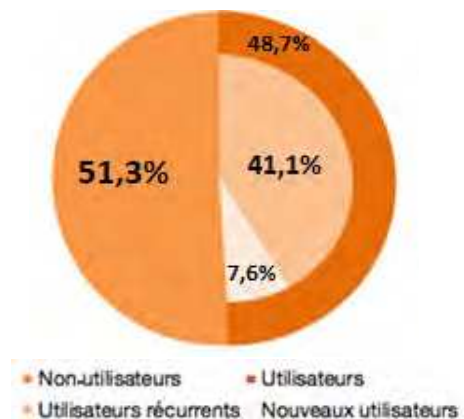
Parmi les aînés québécois, 7,6 % étaient de nouveaux utilisateurs (figure 1). Ceci représente 15,7 % de l'ensemble des utilisateurs de MPI. Les nouveaux utilisateurs étaient plus jeunes, et par conséquent moins comorbides et moins médicamentés, que les utilisateurs récurrents (c'est-à-dire les utilisateurs de MPI qui ont été exposés à au moins un MPI dans les 365 jours précédant la toute première délivrance de MPI en 2014-2015).

La majorité des nouveaux utilisateurs a commencé l'utilisation d'un seul MPI (96,2 %) lors de la toute première délivrance en 2014-2015. Les femmes ont commencé l'utilisation d'autant de MPI en moyenne (1,0; é.t. : 0,3) que les hommes (1,1; é.t. : 0,3).

MPI les plus fréquemment utilisés

Parmi l'ensemble des utilisateurs de MPI, les cinq classes de médicaments les plus utilisées sont : les benzodiazépines (26,8 % des aînés ont eu au moins une délivrance de benzodiazépine parmi l'ensemble de la population au cours de l'année d'étude), les inhibiteurs de la pompe à protons (20,5 %), les antipsychotiques (5,4 %), les antidépresseurs précisés dans la liste de Beers (5,1 %) et les sulfamides de longue durée d'action (3,6 %) (tableau 2).

Figure 1 Proportions d'utilisateurs et de nouveaux utilisateurs de MPI chez les aînés québécois, en 2014-2015



Des différences existent quant à la consommation des MPI selon le sexe. Les MPI les plus fréquents sont majoritairement consommés par les femmes à l'exception de la classe des sulfamides de longue durée d'action (figure 2).

Parmi les nouveaux utilisateurs de MPI, les classes de médicaments les plus fréquemment utilisées sont : les benzodiazépines (34,1 % des nouveaux utilisateurs ont initié une benzodiazépine parmi l'ensemble des nouveaux utilisateurs au cours de l'année d'étude), les inhibiteurs de la pompe à protons (33,5 %), les relaxants musculaires (10,4 %), les antipsychotiques (7,1 %) et les antihistaminiques de 1^{re} génération (5,5 %) (tableau 2). Les MPI les plus fréquemment initiés par l'ensemble des nouveaux utilisateurs sont principalement utilisés par les hommes, à l'exception de la classe des benzodiazépines (figure 3).

Tableau 2 Utilisation des médicaments potentiellement inappropriés (MPI) selon la liste de Beers 2015 chez les aînés au Québec en 2014-2015

Médicaments potentiellement inappropriés	Nombre d'utilisateurs parmi la population totale (n = 1 057 024)		Nombre de nouveaux utilisateurs parmi les nouveaux utilisateurs (n = 80 674)	
	n	%	n	%
Système nerveux central				
Benzodiazépines ^a	283 562	26,8	27 494	34,1
Antipsychotiques	56 927	5,4	5 695	7,1
Antidépresseurs ^b	53 384	5,1	3 289	4,1
Barbituriques	1 145	0,1	6	0,01
Gastro-intestinal				
Inhibiteurs de la pompe à protons (utilisation > 56 jours) ^c	216 612	20,5	26 990	33,5
Douleur				
Relaxants musculaires	30 450	2,9	8 403	10,4
Anti-inflammatoires non stéroïdiens ^d (utilisation chronique, > 90 jours)	57	0,5	1 328	1,6
Opiïdes ^e	1 566	0,1	370	0,5
Endocrinien				
Sulfamides de longue durée d'action	38 330	3,6	2 258	2,8
Hormones ^f	3 387	0,3	144	0,2
Anticholinergiques				
Antihistaminiques de 1 ^{re} génération	20 478	1,9	4 429	5,5
Antiparkinsoniens	1 266	0,1	275	0,3
Antispasmodiques	1 396	0,1	47	0,06
Antithrombotiques				
Antithrombotiques	211	0,02	5	0,01
Cardiovasculaire				
Alpha-bloquants centraux	14 876	1,4	1 478	1,8
Alpha-1-bloquants périphériques	13 502	1,3	756	0,9
Autres ^g	7 252	0,7	770	0,9
Génito-urinaire				
Desmopressine	859	0,1	110	0,1

^a Benzodiazépines : ensemble des benzodiazépines de courte durée, d'action intermédiaire et de longue durée d'action.

^b Antidépresseurs : antidépresseurs tricycliques ou imipraminiques et la paroxétine.

^c Utilisation >56 jours sans prise concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) oraux, de corticoïdes oraux et/ou d'antiagrégants plaquettaires.

^d Utilisation chronique pour les AINS oraux sans prise concomitante de misoprostol ou d'inhibiteurs de la pompe à protons, à l'exception de l'indométhacine et du kétorolac (lesquels sont considérés inappropriés dès une utilisation avec ou sans prise de misoprostol ou d'inhibiteurs de la pompe à protons).

^e Opiïdes : mépéridine, pentazocine.

^f Hormones : extrait thyroïdien lyophilisé, estrogènes avec ou sans progestérone et mégestrol.

^g Autres : Disopyramide, dronédarone, digoxine > 0,125 mg/jour, nifédipine, amiodarone.

Figure 2 Médicaments potentiellement inappropriés (MPI) les plus fréquents chez les aînés québécois en 2014-2015 (n = 1 057 024) selon le sexe

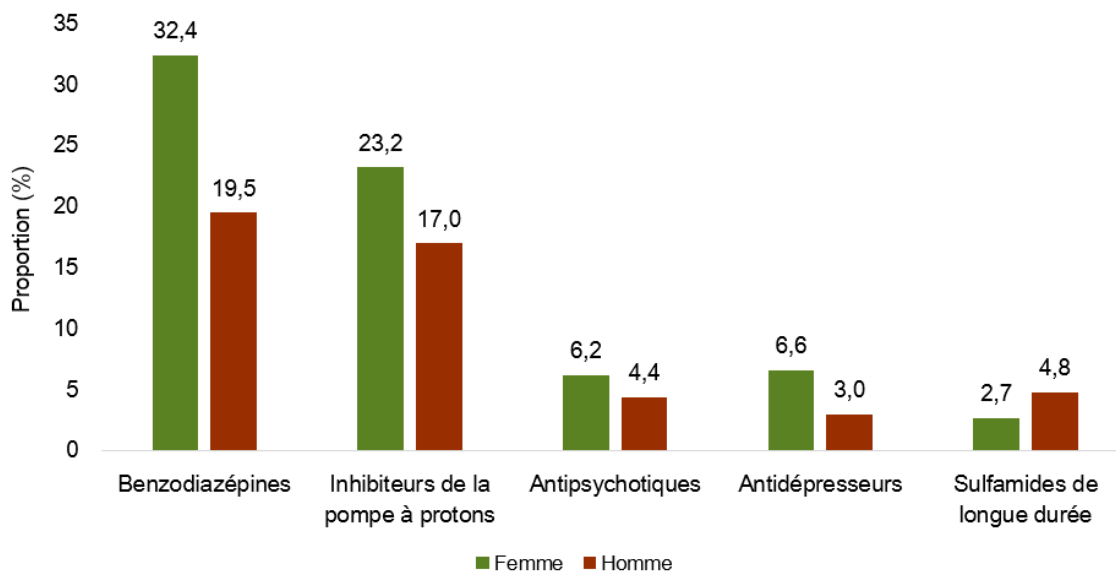
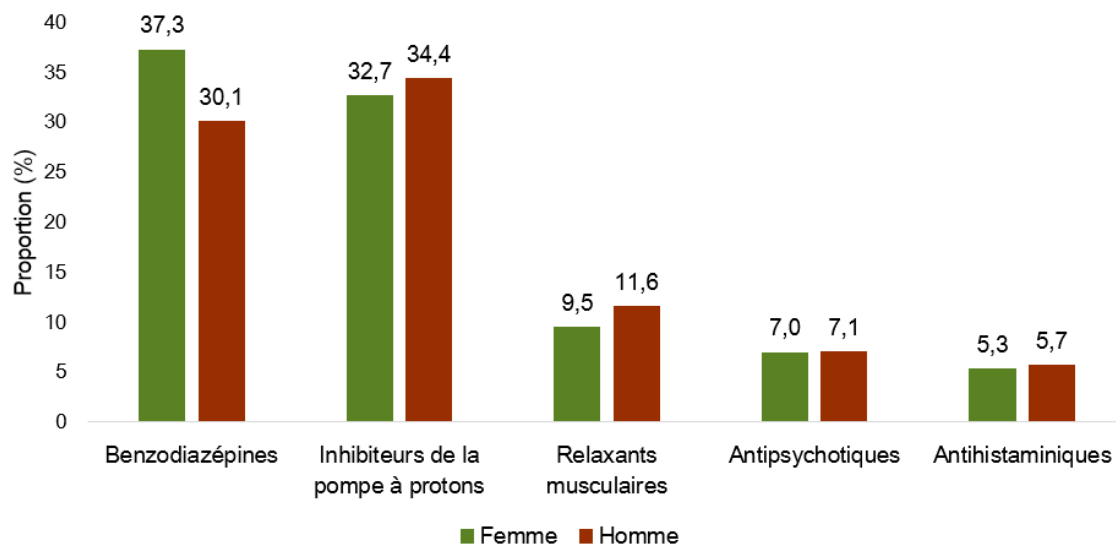


Figure 3 Médicaments potentiellement inappropriés (MPI) les plus fréquemment initiés chez les nouveaux utilisateurs parmi les aînés québécois en 2014-2015 (n = 80 674) selon le sexe



Discussion

Cette étude populationnelle révèle que 48,7 % des aînés québécois présentant des maladies chroniques ou un signe précurseur ont eu au moins une délivrance de MPI au cours de l'année financière 2014-2015. Les utilisateurs de MPI sont globalement plus âgés que les non-utilisateurs et sont majoritairement des femmes. Ils présentent plusieurs comorbidités et sont polymédicamentés. Les benzodiazépines, les inhibiteurs de la pompe à protons, les antipsychotiques et les antidépresseurs sont les grandes classes de MPI les plus fréquemment consommées par les aînés, majoritairement par les femmes.

La proportion d'utilisateurs de médicaments potentiellement inappropriés dans cette étude est plus élevée que la moyenne canadienne. En 2013, environ 37 % des aînés âgés de 65 ans et plus, résidant dans 6 provinces canadiennes, ont eu au moins une délivrance d'un MPI selon la liste de Beers version 2012 [9]. Cette différence de proportions d'utilisateurs de MPI pourrait s'expliquer par l'inclusion des inhibiteurs de la pompe à protons dans la liste de Beers 2015 (classe non incluse dans la liste de Beers 2012 et fréquemment consommée par les aînés canadiens [14]). L'exclusion de cette classe de médicament dans l'étude canadienne pourrait expliquer que la proportion d'utilisateurs de MPI y soit moindre.

En accord avec les données de la littérature, les benzodiazépines faisaient également partie des MPI les plus consommés [9]. De plus, les femmes sont généralement plus exposées aux MPI que les hommes. De même, la polymédication et les comorbidités sont connues pour être des facteurs de risque de prescription de MPI [6]. Une étude américaine réalisée auprès de personnes âgées de 65 ans et plus non institutionnalisées (n = 16 588) a par exemple montré qu'à chaque addition d'un médicament, la probabilité de recevoir un MPI augmentait de 5 % [15].

La proportion de nouveaux utilisateurs de MPI était de 7,6 % au cours de l'année financière 2014-2015. Cette proportion est comparable à ce qui a été observé dans une étude américaine qui a révélé qu'environ 5,8 % des personnes âgées de 65 ans et plus ont initié au moins un MPI en 2011 [16]. Dans notre étude, la proportion de nouveaux utilisateurs parmi l'ensemble des utilisateurs

de MPI est de 15,7 %. Ainsi, une majorité d'utilisateurs de MPI (84,3 %) sont des utilisateurs récurrents suggérant que les MPI restent couramment prescrits chez les mêmes individus.

Les classes de MPI les plus fréquemment initiées le sont plus par les hommes. Des résultats similaires ont été observés dans une étude allemande [17]. Dans notre cohorte, l'initiation de MPI plus fréquente chez les hommes pourrait s'expliquer par le fait qu'une majorité de femmes sont des utilisatrices récurrentes. En effet, les femmes consultent davantage que les hommes [18] et par conséquent, sont à risque d'être exposées plus fréquemment à des MPI.

Avantages et limites

Le SISMACQ permet de dresser un portrait populationnel actualisé de l'utilisation des MPI chez les aînés québécois. En effet, une grande partie de la population âgée de 65 ans et plus et assurée au régime public d'assurance médicaments est incluse dans le SISMACQ [11]. Aussi, à ce jour, aucune étude évaluant l'usage des MPI par des nouveaux utilisateurs n'avait été réalisée au Québec.

Cette étude présente certaines limites. Premièrement, les données sur les médicaments dispensés à l'hôpital, en CHSLD, remboursés par des assurances privées, vendus sans ordonnance (vente libre) et ceux non remboursés par le régime public d'assurance-médicaments ne sont pas incluses dans le fichier des services pharmaceutiques. De plus, certaines données cliniques nécessaires pour l'inclusion de tous les médicaments de la liste de Beers ne sont pas capturées par le SISMACQ. C'est pourquoi, tous les médicaments de la liste pour lesquels des informations cliniques étaient nécessaires n'ont pas été inclus. Ainsi, les informations manquantes citées ci-dessus ont pu conduire à une sous-estimation de la proportion d'usage des MPI dans notre étude. Par ailleurs, la mesure de l'utilisation des MPI se base sur des données de remboursement qui ne reflètent pas avec certitude la consommation réelle des individus. Enfin, la liste de Beers utilisée est la version de 2015 et les données utilisées pour l'étude sont celles de l'année financière 2014-2015 ; ceci a pu affecter les résultats de l'étude puisqu'une partie des pratiques évaluées est antérieure à la publication de la liste. Néanmoins, il n'existe pas de différences majeures avec la version antérieure de la liste de Beers (2012), à l'exception de l'inclusion des inhibiteurs de la pompe à protons.

Conclusion

Cette étude dresse un portrait populationnel de l'utilisation des MPI chez les aînés québécois en 2014-2015. L'usage des MPI est important au sein de la population québécoise et touche près d'un aîné sur deux. Près de 85 % des aînés ayant fait usage d'un MPI sont des utilisateurs récurrents, suggérant que les MPI continuent à être prescrits couramment au sein de la même population.

Une amélioration des pratiques par une sensibilisation des professionnels de la santé et des patients est nécessaire afin d'optimiser la pharmacothérapie des aînés et de limiter l'usage des MPI, notamment l'usage des benzodiazépines et des inhibiteurs de la pompe à protons. Dans ce sens, des mesures administratives telles que le remboursement restreint des inhibiteurs de la pompe à protons pour une durée maximale de 90 jours [19] et la mise à disposition de guides pratiques pour les cliniciens telles que les lignes directrices de déprescription développées par le Réseau canadien pour la déprescription [20] pourraient améliorer ces aspects dans les années futures.

Références

1. Sirois C, Laroche ML, Guénette L, et collab. Polypharmacy in multimorbid older adults : protocol for a systematic review. *Syst Rev.* 2017;19; 6(1):104.
2. Morin L, Fastbom J, Laroche ML, et collab. Potentially inappropriate drug use in older people: a nationwide comparison of different explicit criteria for population-based estimates. *Br J Clin Pharmacol.* 2015; 80(2):315–24.
3. 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.
4. Motter FR, Fritzen JS, Hilmer SN, et collab. Potentially inappropriate medication in the elderly: a systematic review of validated explicit criteria. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74(6):679–700.
5. 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.
6. Tommelein E, Mehuys E, Petrovic M, et collab. Potentially inappropriate prescribing in community-dwelling older people across Europe: a systematic literature review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(12):1415–27.
7. Wallace E, McDowell R, Bennett K, et collab. Impact of potentially inappropriate prescribing on adverse drug events, health related quality of life and emergency hospital attendance in older people attending general practice: a prospective cohort study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2017;72(2):271–77.
8. Do Nascimento MM, Mambrini JV, Lima-Costa MF, et collab. Potentially inappropriate medications: predictor for mortality in a cohort of community-dwelling older adults. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(5):615–21.
9. Morgan SG, Hunt J, Rioux J, et collab. Frequency and cost of potentially inappropriate prescribing for older adults: a cross-sectional Study. *CMAJ Open.* 2016; 4(2):346–51.

10. Grenon AS, Panneton M, Leclair S, et collab. Prévalence et facteurs de risque de médicaments potentiellement inappropriés chez les 65 ans et plus. *Can Fam Physician*, 2017; 63(Suppl 1):S49.
11. Blais C, Jean S, Sirois C, et collab. Le système intégré de surveillance des maladies chroniques du Québec (SISMACQ), une approche novatrice. *Maladies chroniques et blessures au Canada*. 2014;34(4):247-56.
12. Roux B, Sirois C, Simard M, et collab. Potentially inappropriate medication use in older adults: a population-based cohort study using the 2015 Beers criteria. 2019. (Article soumis)
13. Gagnon ME, Sirois C, Simard M, et collab. Potentially inappropriate medications in older individuals with diabetes: a population-based study in Quebec, Canada. (Article soumis)
14. Drug use among seniors on public drug programs in Canada, 2012. Ottawa: Canadian Institute for Health Information;2014.
15. Miller GE, Sarpong EM, Davidoff AJ, et collab. Determinants of potentially inappropriate medication use among community-dwelling older adults. *Health Serv Res*. 2017;52(4):1534-49.
16. Lund BC, Carrel M, Gellard WF, et collab. Incidence-versus prevalence-based measures of inappropriate prescribing in the Veterans health administration. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(8):1601-7.
17. Henschel F, Redaelli M, Siegel M, et collab. Correlation of incident potentially inappropriate medication prescriptions and hospitalization: an analysis based on the PRISCUS List. *Drugs Real World Outcomes*. 2015;2(3):249-59.
18. Hyttinen V, Jyrkkä J, Saastamoinen LK, et collab. Patient- and health care-related factors associated with initiation of potentially inappropriate medication in community-dwelling older persons. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. Epub ahead of print 13 Jul 2018. DOI: 10.1111/bcpt.13096.
19. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Le savoir prend forme : Modalités de remboursement des inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP) dans une perspective d'usage optimal – à l'intention des prescripteurs. Québec, Qc : INESSS, 2016
20. Deprescribing.org, Algorithmes pour la déprescription [En ligne]. <https://deprescribing.org/fr/ressources-pour-les-patients-et-les-prestataires-de-soins-de-sante/deprescribing-algorithms/>

Utilisation des médicaments potentiellement inappropriés chez les aînés québécois présentant des maladies chroniques ou leurs signes précurseurs : portrait 2014-2015

AUTEURS

Barbara Roux
Marc Simard
Marie-Eve Gagnon
Bureau d'information et d'études en santé des populations
Institut national de santé publique

Caroline Sirois
Université Laval

MISE EN PAGE

Nabila Haddouche
Bureau d'information et d'études en santé des populations

Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.

Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca.

Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.

Dépôt légal – 3^e trimestre 2019
Bibliothèque et Archives Canada
Bibliothèque et Archives nationales du Québec
ISSN : 1922-1762 (PDF)
ISBN : 978-2-550-84608-6 (PDF)

© Gouvernement du Québec (2019)

N° de publication : 2575

III.3.6.3. Discussion des principaux résultats

Les résultats de cette étude mettent en évidence que la prévalence des MPI reste constante entre deux années successives (48,7 % pour l'année financière 2014-2015 et 48,3 % pour l'année financière 2015-2016), soulignant la problématique qu'est l'usage courant des MPI. Concernant l'incidence, celle-ci a été estimée à 7,6 % parmi la population totale. Cette estimation est similaire à une étude américaine (5,8 %) [88] mais plus faible que certaines autres estimations retrouvées dans des études en Allemagne (11,7 % à 14,7 %) [90, 155, 156] ou en Finlande (37,5 %) [89]. Parmi les utilisateurs prévalents de MPI, l'incidence a été estimée à 15,7 %. A l'inverse, cela signifie que la majorité des utilisateurs prévalents (84,3 %) sont des utilisateurs récurrents de MPI ; donnée supplémentaire suggérant un usage courant de MPI chez les mêmes individus. Les classes les plus incidentes concernaient principalement les IPP (utilisation supérieure à 8 semaines) et les benzodiazépines, deux classes qui étaient également les plus prévalentes sur la même période d'étude. Les benzodiazépines étaient aussi parmi les classes les plus initiées dans deux autres études allemandes [155, 156]. Enfin, dans notre étude, à la différence des utilisateurs prévalents qui étaient principalement des femmes, les utilisateurs incidents étaient plus fréquemment des hommes. Les résultats sont divergents dans les études précédentes [89, 90, 155, 156]. Dans notre étude, l'initiation de MPI plus fréquente chez les hommes pourrait en partie s'expliquer par le fait que les femmes pourraient être des utilisatrices récurrentes de MPI. En effet, dans la littérature, il est rapporté que les femmes consultent davantage que les hommes [89] et sont donc plus à risque d'être exposé fréquemment à un MPI, et ceci potentiellement sur du long terme. Outre les différences quant au genre, les utilisateurs incidents semblent plus jeunes, moins atteints de multimorbidité et moins polymédiqués que les non incidents ; ceci est un résultat préoccupant car pour certains d'entre eux, cette initiation peut contribuer à une utilisation au long cours. En effet, la prise de ces médicaments chez des sujets plus « jeunes » peut devenir une habitude où l'idée que les médicaments puissent donner des effets secondaires diminuent avec le temps, notamment si coexiste une bonne tolérance chez des sujets en théorie, moins fragiles [157].

Ainsi, ces résultats remettent à nouveau en évidence la nécessité de mettre en place des interventions visant à limiter l'initiation des MPI, mais aussi à promouvoir leur déprescription chez les utilisateurs récurrents.

Pour conclure, cette étude met en évidence certaines hypothèses qu'il est utile de vérifier, à savoir un usage récurrent de MPI chez les mêmes individus qui pourrait souligner une prise potentiellement continue et qui serait plus élevée chez les femmes. Ainsi, dans la suite des travaux de cette thèse, il a été étudié cette potentielle prise continue de MPI, par les mêmes individus, au cours du temps. Les précédentes études évaluant une prise chronique présentaient certaines limites déjà discutées dont la non prise en compte des interruptions de traitement par MPI, chez un même individu, ce qui pourrait aboutir à une surestimation de l'usage chronique des MPI. Et comme explicité précédemment dans ce mémoire de thèse, il vaut mieux sous-estimer que surestimer. Pour étudier l'utilisation continue des MPI par les mêmes individus au cours du temps et estimer cette durée d'exposition, la méthode de la persistance médicamenteuse a été utilisée dans cette dernière étude conduite à partir du SISMACQ.

III.4. Persistance de l'utilisation des médicaments potentiellement inappropriés chez les personnes âgées au Québec, Canada

III.4.1. Objectifs

Ce travail avait pour objectif de déterminer la persistance aux MPI à 1 an et les facteurs associés, chez les personnes âgées de 66 ans et plus, au niveau populationnel, dans la province de Québec, au Canada.

III.4.2. Considérations méthodologiques

III.4.2.1. Justification de la méthode

Pour étudier de manière précise la prise continue, c'est à dire, sans interruption de traitement dans le temps, de MPI, chez les mêmes individus, la méthode de la persistance médicamenteuse nous semblait la méthode la plus appropriée pour les raisons citées-ci dessous.

La mesure de la persistance est une des méthodes utilisées en pharmaco-épidémiologie, en complément de l'observance, pour estimer l'adhésion des patients à leurs traitements en situations réelles de soins. L'adhésion médicamenteuse fait référence au processus par lequel les patients prennent leurs traitements en accord avec la prescription et les recommandations émises par les professionnels de santé (respect de l'indication, de la posologie et/ou de la durée de traitement) ; cette évaluation de l'adhésion médicamenteuse s'adresse donc particulièrement aux patients atteints de maladies chroniques où un défaut

d'adhésion peut entraîner une réduction du bénéfice thérapeutique et des risques [158]. Ainsi, dans le cadre de l'adhésion, la persistance est définie comme la poursuite d'un traitement pendant toute la durée prévue par la prescription, notamment le temps entre le début et l'arrêt du traitement [159]. Cette définition de la persistance introduit donc implicitement la notion de prise continue d'un traitement pendant la durée préconisée par la prescription et semble être une méthode pertinente pour estimer la durée d'exposition continue aux MPI, au cours du temps, chez les mêmes individus. Cependant, l'objectif de notre étude était différent que celui rencontré habituellement dans les études visant à étudier l'adhésion médicamenteuse. En effet, l'objectif premier de notre étude n'était pas que les sujets respectent scrupuleusement les prescriptions médicamenteuses, c'est à dire, qu'ils soient persistants, puisque les MPI sont à éviter chez les personnes âgées. En utilisant cette méthode, l'objectif recherché était plutôt d'évaluer à quel moment était survenu une interruption des délivrances médicamenteuses de MPI, de la même manière qu'une interruption des délivrances était observée pour estimer la persistance médicamenteuse dans le cadre de l'adhésion. Cette notion d'interruption des traitements fait en effet partie des considérations méthodologiques à prendre en compte lors de la mesure de la persistance.

III.4.2.2. Éléments méthodologiques

Dans les études effectuées sur bases de données, la mesure de la persistance s'effectue en fonction de la survenue ou non d'une interruption des délivrances médicamenteuses et le nombre de jours d'interruption autorisé ou le nombre de jours admissible entre deux délivrances successives (*permissible gap*) doit être au préalable défini selon différents paramètres, dont en autres, la durée habituelle des ordonnances [155].

Nous avons donc pris en compte la durée habituelle des ordonnances au Québec, qui est de 30 jours [160], le plus souvent pour les traitements chroniques. Seulement, les critères de Beers 2015 utilisés dans cette étude pour identifier les MPI, incluent à la fois des traitements aigus (antihistaminiques) et/ou une prise au besoin (AINS). C'est pourquoi un *permissible gap* de 60 jours a été choisi pour capturer à la fois les traitements chroniques mais aussi les traitements répétés sur de courte période et/ou pris au besoin. Des analyses de sensibilité ont donc été conduites pour estimer l'impact de cette définition sur la persistance et les facteurs associés.

Ce travail a fait l'objet d'une publication dans la revue *British Journal of Clinical Pharmacology*.

III.4.3. Article

III.4.3.1. Résumé

Objectif

L'objectif de cette étude était d'évaluer la persistance de l'utilisation des médicaments potentiellement inappropriés (MPI) à 1 an et d'identifier les facteurs associés à cette persistance chez les personnes âgées en ambulatoire, dans la province de Québec, au Canada.

Méthode

Une étude de cohorte rétrospective populationnelle a été réalisée à partir des bases de données du Système Intégré de Surveillance des Maladies Chroniques du Québec (SISMACQ). Les personnes âgées de 66 ans et plus, qui ont initié un MPI entre le 1^{er} Avril 2014 et le 31 Mars 2015 et pour lesquelles un suivi d'un an après la première dispensation de MPI était disponible dans le régime public d'assurance médicaments ont été incluses. Les MPI ont été identifiés selon les critères de Beers (2015). La persistance a été définie comme un traitement continu par n'importe quel MPI sans période d'interruption de plus de 60 jours entre deux délivrances médicamenteuses successives. La persistance à 1 an de certains MPI spécifiques a été réalisée dans des analyses de sous-cohortes. Des analyses de régression multivariées de Poisson robuste ont été effectuées pour identifier les facteurs associés à la persistance aux MPI à 1 an.

Résultats

Au total, 25,1 % des individus ayant initié un MPI étaient persistants à 1 an. Parmi les individus non persistants, la durée médiane de traitement continue par au moins un MPI était de 31 jours (intervalle interquartile : 21-92). Les individus étaient plus persistants à 1 an avec les antipsychotiques (43,9 %), les sulfamides de longue durée d'action (40,2 %), les antiarythmiques/la nifédipine à libération immédiate (36,5 %) et les inhibiteurs de la pompe à protons (36,0 %). Les facteurs significativement associés à la persistance étaient l'âge avancé, le fait d'être un homme, d'avoir un nombre élevé de médicaments et de maladies chroniques, en particulier une démence, un diabète et des maladies cardiovasculaires.

Conclusion

Un quart des personnes âgées sont continuellement exposés aux MPI en ambulatoire. Afin d'optimiser la prescription des médicaments dans la population âgée, des interventions supplémentaires sont nécessaires pour limiter l'utilisation des MPI les plus susceptibles

d'être poursuivis, en particulier chez les personnes les plus à risque d'être persistantes, qui sont aussi notamment vulnérables aux événements indésirables.

III.4.3.2. Article publié

*Roux B, Sirois C, Simard M, Gagnon M-E, Laroche M-L. **One-year persistence of potentially inappropriate medication use in older adults: A population-based study.** Br J Clin Pharmacol. 2020;86(6):1062–80.*

ORIGINAL ARTICLE

One-year persistence of potentially inappropriate medication use in older adults: A population-based study

Barbara Roux^{1,2,3}  | Caroline Sirois^{3,4,5}  | Marc Simard³ | Marie-Eve Gagnon^{3,4} | Marie-Laure Laroche^{1,2} 

¹Centre of Pharmacovigilance and Pharmacoepidemiology, Department of Pharmacology-Toxicology and Centre of Pharmacovigilance, University Hospital of Limoges, Limoges, France

²INSERM UMR 1248, Faculty of Medicine, University of Limoges, Limoges, France

³Quebec National Institute of Public Health, Quebec, Canada

⁴Department of Social and Preventive Medicine, Faculty of Medicine, Laval University, Quebec, Canada

⁵Centre of Excellence on Aging of Quebec, Integrated University Health and Social Services Centres of the Capitale-Nationale, Québec, Canada

Correspondence

Barbara Roux, Centre of Pharmacovigilance and Pharmacoepidemiology, Department of Pharmacology-Toxicology and Centre of Pharmacovigilance, University Hospital of Limoges, INSERM UMR 1248, Faculty of Medicine, University of Limoges. Limoges, France.

Email: barbara.roux@chu-limoges.fr

Aims: To assess the 1-year persistence of potentially inappropriate medication (PIM) use and identify associated factors in community-dwelling older adults in Quebec, Canada.

Methods: A population-based cohort study was conducted using the Quebec Integrated Chronic Disease Surveillance System. Individuals insured by the public drug plan and aged ≥ 66 years who initiated a PIM between 1 April 2014 and 31 March 2015 were followed-up for 1 year. PIMs were identified using the 2015 Beers criteria. One-year persistence of PIM use was defined as continuous treatment with any PIM, without interruption for more than 60 days between prescriptions refills. Poisson regression models were performed to identify factors associated with 1-year persistence of any PIM.

Results: In total, 25.1% of PIM initiators were persistent at 1 year. In non-persistent individuals, the median time to PIM discontinuation was 31 days (interquartile range 21-92). Individuals were more persistent at 1 year with antipsychotics (43.9%), long-duration sulphonylureas (40.2%), antiarrhythmics/immediate-release nifedipine (36.5%) and proton pump inhibitors (36.0%). Factors significantly associated with persistence were an increased age, being a man and having a high number of medications and chronic diseases, especially dementia, diabetes and cardiovascular diseases.

Conclusions: One-quarter of community-dwelling older adults are continuously exposed to PIMs. To optimize medication prescribing in the older population, further interventions are needed to limit the use of PIMs most likely to be continued, especially in individuals most at risk of being persistent and also particularly vulnerable to adverse events.

KEYWORDS

Beers criteria, community-dwelling, older adults, persistence, potentially inappropriate medications

1 | INTRODUCTION

Medication regimens remain complex and challenging in older people. Older adults may indeed receive multiple medications due to the presence of many chronic conditions. They often receive potentially inappropriate medications (PIMs), defined as medications whose risks

outweigh expected benefits and/or medications for which a safer effective alternative exists for the same indication.¹ Many studies conducted on the prevalence of PIM use in different settings²⁻⁵ have revealed a significant use of these medications.

However, these studies only show instantaneous pictures of PIM use. They neither provide information on the evolution of PIM use

over time nor allow determination of whether PIMs are used sporadically or chronically. Some longitudinal⁶⁻⁹ or repeated cross-sectional studies¹⁰⁻¹⁵ have examined the trends in PIM use over time, which have shown mixed results. The prevalence of PIM use increased from 39.7% to 45.6% between 2010 and 2015 in Ireland¹¹ while the proportion of PIM users decreased from 50.2% to 47.2% in 2011-2016 in Canada¹⁰ and from 26.4% to 23.1% in 2010-2016 in Germany.⁶ On the contrary, PIM use was constant in the UK and the Netherlands, where proportions of PIM users ranged from 38.7% in 2003-2004 to 38.4% in 2011-2012,¹³ and 34.7% in 2007 to 34.4% in 2014,⁹ respectively. Other studies have investigated chronic use of PIMs in community-dwelling older adults using different definitions of such chronic use (e.g. presence of one, two or three prescriptions of at least one PIM during a period, with or without a defined number of days' supply). The proportion of chronic users was thus 33.7% in 2016 in Canada,¹⁰ 17.4% in 2011-2012 in the UK,¹³ 13% in 2010 in Germany¹⁶ and 53% in 2013-2015 in Taiwan.¹⁷ In a recent Finnish study conducted among community-dwelling older adults, PIM initiators used at least one PIM during a cumulative average duration of 2.5 years over a 12-year follow-up.¹⁸ These studies may overestimate actual chronic PIM exposure as the treatment interruptions have not been considered. In other words, it is not known whether older adults use PIMs for prolonged periods of time with brief interruptions in treatment or, conversely, for a rather short period of time. Understanding the behaviour of PIM use in older adults is important as this will influence how exposure to PIMs can be prevented.

To the best of our knowledge, no study has yet accurately evaluated whether and for how long PIMs are used continuously, i.e. without refill interruption, by the same individuals. In the context of adherence to drug treatment, persistence is defined as the continuous use of medications for the intended duration of the treatment, especially for chronic diseases.¹⁹ This appears to be the most relevant method for estimating the continuous use of PIMs by the same individuals. However, it is the opposite of the commonly sought goal of adherence to treatment. Since PIMs are medications that should be avoided in the older population, the goal is that individuals do not persist with PIM use and that an interruption in PIM is detected when it occurs.

The present study thus aims to (a) determine the 1-year persistence of PIM use and (b) investigate factors associated with persistence of PIM use in community-dwelling adults aged 66 years and older, in the province of Quebec, Canada.

2 | METHODS

2.1 | Study design and data sources

A retrospective population-based cohort study was performed in older adults with chronic diseases or potentially at risk of developing one chronic disease using the Quebec Integrated Chronic Disease Surveillance System (QICDSS). The QICDSS, managed by the Institut National de Santé Publique du Québec (INSPQ) and developed for the

What is already known about this subject

- The use of potentially inappropriate medications (PIMs) is common among older people living in the community.
- Despite several studies on the prevalence or the trend in PIM use, no study has yet determined the persistence of PIM use, that is, the continuous use without refill interruption by the same individuals.

What this study adds

- One-quarter of older adults initiating at least one PIM persist after 1 year.
- Interventions are needed to limit the use of PIMs in individuals most at risk of being persistent who are vulnerable to adverse events (men, age > 75 years, those with polypharmacy and multimorbidity including some chronic diseases).

surveillance of the most prevalent chronic diseases in Quebec, links patient level records of five health administrative databases (demographic records, hospital discharge database, vital statistics death registry, physician claims database and the Quebec Health Insurance Board [RAMQ] drug plan database).²⁰ Due to the criteria used to identify individuals to be included in the QICDSS and the high prevalence of chronic diseases in the older population in Quebec, the QICDSS includes about >99% of the population aged ≥65 years for medical data and also 90% for drug claims since older adults aged ≥65 years are automatically covered by the public drug plan.²⁰

2.2 | Study population

Individuals aged 66 years or older as of 1 April 2014 who were alive and continuously insured by the public drug plan between 1 April 2013 and 31 March 2015 were eligible for inclusion. From this population, we identified new users of PIMs (i.e. who initiated a PIM during the 2014 fiscal year [1 April 2014-31 March 2015] and who had not used any PIM in the previous 365 days). The date of PIM initiation (the date of first drug claim) constituted the index date. In order to measure persistence, we excluded PIM initiators who died during the 2015 fiscal year (1 April 2015-31 March 2016), who stayed in hospital for more 90 days between 1 April 2014 and 31 March 2016 and for whom a 1-year follow-up after the index date was not available in the public drug plan.

2.3 | Identification of PIMs

PIMs consisted of drugs that should be avoided generally in older adults according to the American Geriatrics Society 2015 version of

the Beers criteria (Table 2).²¹ The list used for the study was adapted to the Canadian market and some drugs for which clinical data were required to identify them as PIMs were excluded since these data were not available in the QICDSS (Appendix Table A1). Medications were classified based on non-proprietary name, content and form codes. In accordance with the Beers criteria, we took into consideration particularities such as duration of use, concomitant use of medications and the presence of certain chronic diseases in determining the inappropriate status of certain medications. Complete details of the study methodology for identifying PIMs were presented in an earlier study.²²

2.4 | Persistence of PIM use

Persistence was defined as a continuous treatment with at least one PIM, starting at the date of initiation (index date) up to a year of follow-up. Individuals were therefore considered persistent with PIMs if there was no period of interruption between two consecutive claims of any PIM for a year. Hence, to be considered persistent, the period between two consecutive PIMs claims had to be less than or equal to the duration of treatment (number of days' supply on the last claim), plus a duration of a permissible gap of 60 days (Appendix Figure A1). The discontinuation date was defined as the date of the last claim of a PIM, plus the treatment duration of the last PIM. Switches between different PIMs were not considered as treatment discontinuation, as we measured the 1-year persistence with any PIM. When an additional PIM dispensing occurred before the date of the initial PIM discontinuation, a new period of treatment was defined from the date of the new dispensing (overlapping days supplied between consecutive drugs claims were not considered). Hospital stays were considered for the calculation of persistence as drug use during hospitalization was not captured in administrative databases. Since hospitalized patients only take drugs dispensed by the hospital, treatments received before hospitalization are not taken and are therefore stored by the patients; we thus assumed that there was probably not discontinuity in these treatments neither during hospitalization nor after discharge from hospital. Consequently, if the hospitalization occurred during the coverage period of a prescription, the number of days' supply overlapping the hospitalization was deferred to the end of the hospitalization. Overall, most prescriptions for chronic treatments are dispensed for 30 days in Quebec. However, drugs included in the Beers criteria also encompass drugs for acute treatments and/or to be taken as needed. For this purpose, a 60-day permissible gap was chosen to capture medication intake as needed and repeated acute treatments.

In addition to 1-year persistence with any PIMs, we measured and described the 1-year persistence of the most initiated PIM classes during the 2014 fiscal year in subcohorts analyses. Individuals who initiated a specific PIM during the 2014 fiscal year were followed-up for 1 year after the specific index date (date of the first specific PIM dispensing in the 2014 fiscal year).

2.5 | Covariates

Baseline characteristics of patients, such as age, sex, urban-rural residence, socioeconomic status and presence of chronic diseases, were determined on 1 April 2014. Rural (<10,000) or urban (≥10,000) residence was categorized according to a geographic area associated with the postal code of residence. The material and social deprivation index is an ecological substitute of the socioeconomic status developed by the INSPQ and is defined in quintiles.²³ We included chronic diseases monitored by the QICDSS, which all have validated case definitions: hypertension, cardiovascular diseases (ischemic heart disease, stroke and heart failure), diabetes, respiratory diseases (chronic obstructive pulmonary disease and asthma), osteoporosis, mental disorders (anxiety-depressive disorders and schizophrenia), and Alzheimer's disease and related dementia.²⁰ In addition, the diagnoses of atrial fibrillation (ICD-9 427.3, ICD-10-CA I48) and bipolar disorders (ICD-9 296, ICD-10-CA F30-F31) gathered from the hospital discharge and physician claim databases which are required for the identification of some PIMs were added to the list of chronic diseases included in our study. The variable "number of chronic diseases" was calculated by the sum of the chronic diseases presented by each individual on 1 April 2014. The variable "number of different medications" was computed by the sum of the different non-proprietary names received for each individual in the year before the first PIM prescription.

2.6 | Statistical analysis

Descriptive analyses were conducted to describe patients' characteristics and the initiated PIMs at the index date. The Chi-square test and Mann-Whitney test were used to compare categorical and quantitative variables, respectively, with statistical significance set at $P < .05$.

The persistence of PIM use was estimated by calculating the number and proportion of patients who persisted with any PIM over a 1-year period after the index date. The length of time (days) between index and discontinuation dates was also calculated. Kaplan-Meier curves were used to describe the proportion of individuals who persisted with any PIM over a 1-year period. Individual follow-up was censored at the date of the first PIM discontinuation (failure to refill any PIM within an allowed period) or at 1 year (date of the end of follow-up), whichever came first.

Similarly, we measured the 1-year persistence with specific PIM classes by calculating the number and proportion of patients who persisted with a specific PIM for 1 year after the specific index date.

Poisson regression models with robust error variance estimator were conducted to explore the association between 1-year persistence with at least one PIM as a binary dependent variable and patients' characteristics as independent variables. As the number of medications is an intermediate variable and may underestimate the association between chronic diseases and 1-year persistence,^{24,25} we built two models. In the first model, the variable number of medications (Table 4, model 1) was entered as the covariate while we removed this variable in the second model (Table 4, model 2). In two

additional models, chronic diseases were entered as the type of chronic diseases with (Appendix Table A2, model 3) or without (Appendix Table A2, model 4) the variable number of medications. The results were reported as adjusted rate ratios (RR) with their 95% confidence intervals (95% CIs). Sensitivity analyses were performed to test the sensitivity of the permissible gap on the measure of persistence with any PIM and on the identification of associated factors. Permissible gaps of 15, 30, 45 and 90 days were tested. All the analyses were performed with SAS[®] software (SAS Institute, version 9.4, NC, USA).

2.7 | Ethical approval

The use of QICDSS for surveillance purposes has been approved by the government bodies, the Public Health Ethics Committee and the Commission D'accès à L'information du Québec.

2.8 | Nomenclature of targets and ligands

Key protein targets and ligands in this article are hyperlinked to corresponding entries in <http://www.guidetopharmacology.org>, the common portal for data from the IUPHAR/BPS Guide to PHARMACOLOGY.

3 | RESULTS

3.1 | Characteristics of the study population

A total of 75,844 individuals were included to study persistence with PIM use (Figure 1). The mean age of the study population was 74.3 years (SD 6.8) and 56.1% were women (Table 1). The most prevalent diseases were hypertension (63.4%), cardiovascular diseases (35.8%) and osteoporosis (26.9%), and 15.5% of the population had at least four chronic diseases. A large proportion of individuals (86.6%) received five medications or more in the year before initiating a PIM and 46.7% received at least 10 medications. Almost all individuals (96.7%) initiated only one Proton pump inhibitors (PIMs) at the index date. The most frequently initiated PIM classes were benzodiazepines (33.9% of individuals), PPIs (33.7%), skeletal muscle relaxants (10.9%), antipsychotics (6.1%), first-generation antihistamines (5.5%), tricyclic antidepressants and **paroxetine** (4.2%), and long-duration sulphonylureas (2.9%) (Table 2).

3.2 | Persistence of PIM use

Using a permissible gap of 60 days, 19,051 individuals (25.1%, 95% CI 24.8-25.4) had a persistent use of at least one PIM at 1 year (Table 1 and Figure 2). Globally, 50% of older adults had stopped their PIM

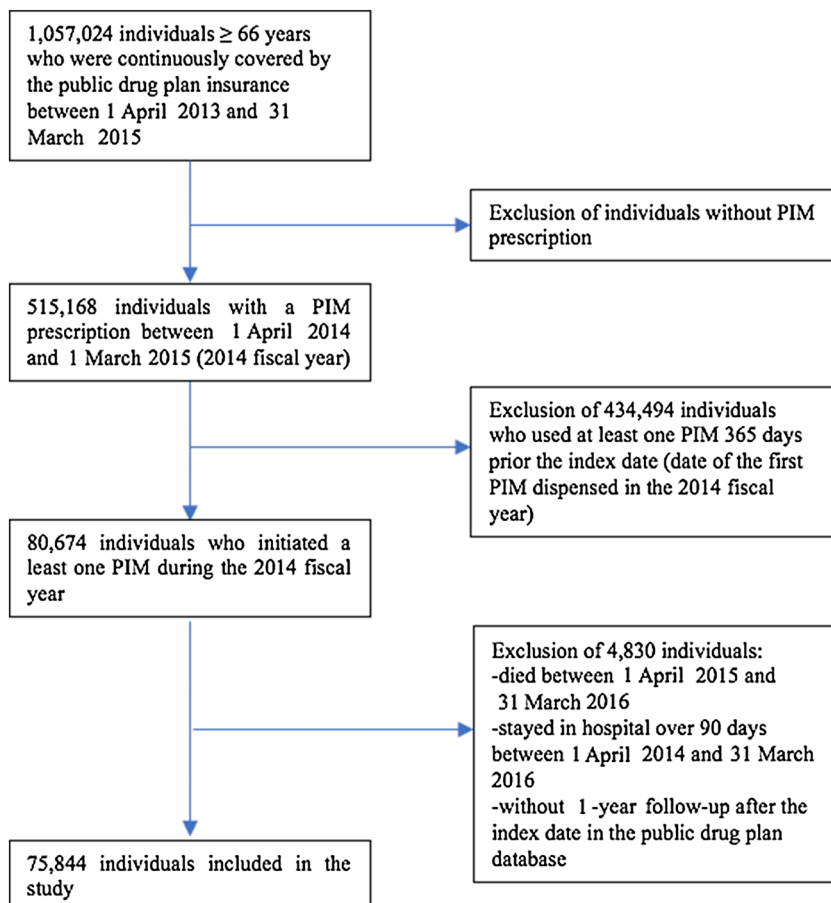


FIGURE 1 Flow chart of the study population

TABLE 1 Characteristics of individuals who initiated a PIM in Quebec (Canada) during the 2014 fiscal year, according to 1-year persistence of any PIM use

	Total (n = 75,844) n (%)	Persistent users (n = 19,051) n (%)	Non-persistent users (n = 56,793) n (%)	P value
Age, years^a				<.0001
Mean (SD)	74.3 (6.8)	75.2 (7.4)	73.9 (6.5)	
Median (IQR)	73 (69-79)	75 (69-81)	72 (69-78)	
Age, years^a				<.0001
66-75	47,432 (62.5)	10,296 (54.0)	37,136 (65.4)	
76-85	22,587 (29.8)	6,453 (33.9)	16,134 (28.4)	
86 and older	5,825 (7.7)	2,302 (12.1)	3,523 (6.2)	
Sex				<.0001
Women	42,575 (56.1)	10,174 (53.4)	32,401 (57.1)	
Men	33,269 (43.9)	8,877 (46.6)	24,392 (42.9)	
Region^a				.0148
Rural	16,689 (22.0)	4,363 (22.9)	12,326 (21.7)	
Urban	59,028 (77.8)	14,641 (76.9)	44,387 (78.2)	
Missing	127 (0.2)	47 (0.2)	80 (0.1)	
Material deprivation index^a				<.0001
First quintile, least deprived	13,484 (17.8)	2,821 (14.8)	10,660 (18.8)	
Second quintile	13,354 (17.6)	3,224 (16.9)	10,130 (17.8)	
Third quintile	13,918 (18.4)	3,540 (18.6)	10,378 (18.3)	
Fourth quintile	14,849 (19.5)	3,820 (20.1)	11,029 (19.4)	
Fifth quintile, most deprived	14,386 (19.0)	3,755 (19.7)	10,631 (18.7)	
Missing	5,856 (7.7)	1,891 (9.9)	3,965 (7.0)	
Social deprivation index^a				<.0001
First quintile, least deprived	12,335 (16.3)	2,880 (15.1)	9,455 (16.6)	
Second quintile	13,401 (17.7)	3,198 (16.8)	10,203 (18.0)	
Third quintile	14,810 (19.5)	3,550 (18.7)	11,260 (19.8)	
Fourth quintile	14,971 (19.7)	3,736 (19.6)	11,235 (19.8)	
Fifth quintile, most deprived	14,471 (19.1)	3,796 (19.9)	10,675 (18.8)	
Missing	5,856 (7.7)	1,891 (9.9)	3,965 (7.0)	
Chronic diseases^a				
Hypertension	48,092 (63.4)	13,152 (69.0)	34,940 (61.5)	<.0001
Cardiovascular diseases	27,183 (35.8)	8,121 (42.6)	19,062 (33.6)	<.0001
Osteoporosis	20,372 (26.9)	5,305 (27.9)	11,495 (20.2)	<.0001
Respiratory diseases	17,371 (22.9)	4,869 (25.6)	15,503 (27.3)	<.0001
Diabetes	16,800 (22.2)	4,911 (25.8)	12,460 (21.9)	<.0001
Mental disorders	5,149 (6.8)	1,494 (7.8)	1,339 (2.4)	<.0001
Alzheimer's disease and related dementia	2,833 (3.7)	1,404 (7.4)	3,745 (6.6)	.0002
Number of chronic diseases^a				<.0001
0	10,375 (13.7)	1,929 (10.1)	8,446 (14.9)	
1	21,264 (28.0)	4,526 (23.8)	16,738 (29.5)	
2	19,947 (26.3)	4,799 (25.2)	15,148 (26.7)	
3	12,538 (16.5)	3,534 (18.5)	9,004 (15.8)	
4 or more	11,720 (15.5)	4,263 (22.4)	7,457 (13.1)	

(Continues)

TABLE 1 (Continued)

	Total (n = 75,844)		Persistent users (n = 19,051)		Non-persistent users (n = 56,793)		P value
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Number of different medications^b							<.0001
0-4	10,183 (13.4)	3,698 (19.4)	16,363 (28.8)				
5-9	30,247 (39.9)	7,288 (38.3)	23,820 (42.0)				
10-14	21,560 (28.4)	4,998 (26.2)	11,610 (20.4)				
15 or more	13,854 (18.3)	3,067 (16.1)	5,000 (8.8)				
Number of different PIMs^c							<.0001
1	73,274 (96.7)	17,807 (93.5)	55,467 (97.7)				
2	1,977 (2.6)	932 (4.9)	1,045 (1.8)				
3	485 (0.6)	255 (1.3)	230 (0.4)				
4 or more	108 (0.1)	57 (0.3)	51 (0.1)				

Abbreviation: PIMs, potentially inappropriate medications.

^aAt the beginning of the 2014 fiscal year (1 April 2014).

^bMedications received for each individual 365 days before the index date (first PIM dispensed in the 2014 fiscal year [1 April 2014-31 March 2015]).

^cPIMs received for each individual at index date during the 2014 fiscal year.

TABLE 2 PIMs initiated at the index date by older Quebecers according to the 2015 Beers criteria, by sex

PIM class	Total (n = 75,844)		Women (n = 42,575)		Men (n = 33,269)	
	n	%	n	%	n	%
Benzodiazepines	25,678	33.9	15,887	37.3	9791	29.4
Short- and intermediate-acting	21,962	29.0	13,676	32.1	8,286	24.9
Long-acting	3,852	5.1	2,283	5.4	1,569	4.2
PPIs (>56 days)	25,520	33.7	14,002	32.9	11,518	34.6
Skeletal muscle relaxants	8,255	10.9	4,196	9.9	4,059	12.2
Antipsychotics	4,598	6.1	2,591	6.1	2,007	6.0
First-generation	275	0.4	159	0.4	116	0.4
Second-generation	4,414	5.8	2,487	5.8	1,927	5.8
First-generation antihistamines	4,156	5.5	2,246	5.3	1,910	5.7
Tricyclic antidepressants and paroxetine	3,151	4.2	1,962	4.6	1,189	3.6
Long-duration sulphonylureas	2,181	2.9	792	1.9	1,389	4.2
Central alpha-blockers	1,385	1.8	930	2.2	455	1.4
NSAIDs ^a	1,297	1.7	404	1.0	893	2.7
Antiarrhythmics and immediate-release nifedipine ^b	723	1.0	280	0.7	443	1.3
Peripheral alpha-1 blockers	694	0.9	267	0.6	427	1.3
Other analgesics ^c	359	0.5	199	0.5	160	0.5
Antispasmodics	207	0.3	112	0.3	95	0.3
Hormones ^d	125	0.2	102	0.3	23	0.07
Desmopressine	105	0.1	37	0.09	328	0.2
Antiparkinsonian agents	43	0.06	12	0.03	31	0.09
Antithrombotics	5	0.01	< 5	<0.01	< 5	<0.01
Barbiturates	5	0.01	< 5	<0.01	< 5	<0.01
Non-benzodiazepine hypnotics	< 5	<0.01	< 5	<0.01	< 5	<0.01

Abbreviations: NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; PIMs, potentially inappropriate medications; PPIs, proton pump inhibitors.

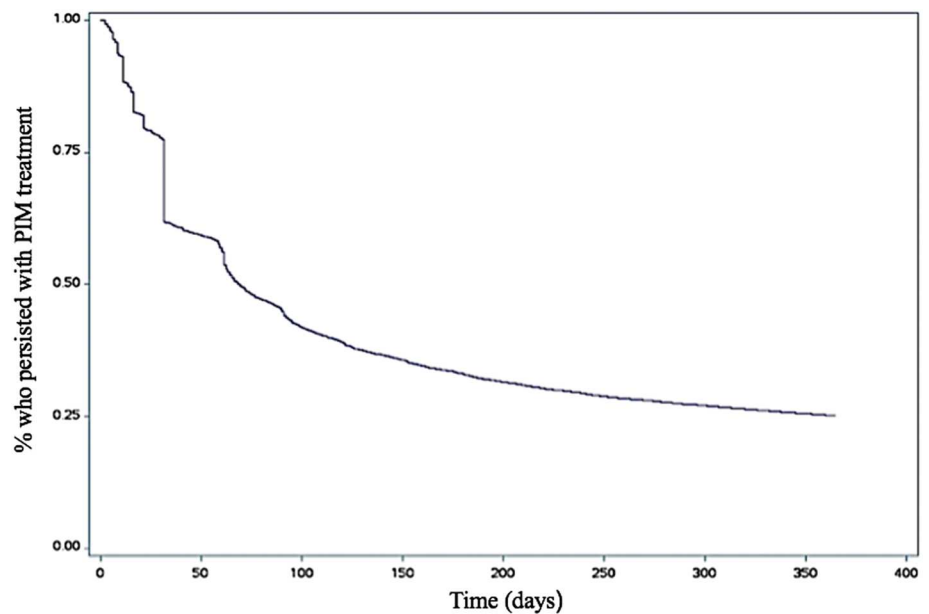
^aChronic use of NSAIDs (>90 days), except for **indomethacin** and **ketorolac**, which were inappropriate when used once.

^bAntiarrhythmics include disopyramide, dronedarone, digoxin >0.125 mg/d and amiodarone.

^cOther analgesics include **pentazocine** and **meperidine**.

^dHormones include desiccated thyroid, estrogens with or without progestins and **megestrol**.

FIGURE 2 One-year persistence with any PIM in older Quebecers who initiated a PIM during the 2014 fiscal year



after 69 days (interquartile range [IQR] 31-365) (Figure 2). In non-persistent individuals specifically, the median time to first discontinuation was 31 days (IQR 21-92).

The proportion of individuals with 1-year persistence was higher for those who initiated antipsychotics (43.9%), long-duration sulphonylureas (40.2%), antiarrhythmics (i.e. **amiodarone**, **digoxin** >0.125 mg/d, **disopyramide** and **dronedarone**)/immediate-release **nifedipine** (36.5%) and PPIs (36.0%). Conversely, the proportion of persistent individuals was weaker for nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (5.7%), first-generation antihistamines (2.5%) and skeletal muscle relaxants (1.5%) (Table 3).

3.3 | Factors associated with 1-year persistence of PIMs

The main factors significantly associated with 1-year persistence with any PIM were an increased age (76-85 years: adjusted RR 1.20, 95% CI 1.17-1.23; 86 years and older: 1.57, 95% CI 1.51-1.62) and having a high number of chronic diseases (RR range 1.06-1.34) and medications (RR range 1.18-1.62) (Table 4, model 1). Women were less likely to be persistent with PIM treatment than men RR (1.10, 95% CI 1.10-0.90). The risk of being persistent increased by 10% for the most socially deprived individuals (RR 1.10, 95% CI 1.05-1.15) while there was no significant difference between the different quintiles of the material deprivation index (except for the first quintile, least deprived individuals). Regarding the type of chronic diseases, Alzheimer's disease and related dementia RR (1.81, 95% CI 1.74-1.89), diabetes RR (1.25, 95% CI 1.21-1.28) and cardiovascular diseases RR (1.14, 95% CI 1.11-1.17) were associated with the risk of being persistent with any PIM at 1-year (Appendix Table A2, model 4).

3.4 | Sensitivity analysis

The results of sensitivity analysis showed that the larger the gap, the higher the proportion of persistence with any and specific PIMs (Appendix Table A3). Factors associated with 1-year persistence with any PIM remained the same regardless of the permissible gap but there were stronger associations when the permissible gap was shorter (Table 4 and Appendix Table A4).

4 | DISCUSSION

One-quarter of community-dwelling older adults (25.1%) who initiated at least one PIM were persistent at 1 year, that is, they used a PIM on a continuous basis throughout the year. In other words, continuous exposure to PIMs does not appear to be as chronic in three out of four community-dwelling older adults since half of them do not refill their initial PIM prescription for more than a 1-month period during a 1-year follow-up. Antipsychotics, long-duration sulphonylureas, antiarrhythmics/immediate-release nifedipine and PPIs were PIM classes with the highest 1-year persistence. Older people, men, multimorbid individuals, notably those with Alzheimer's disease and related dementia, diabetes and cardiovascular diseases, and those with a high number of different medications were the most at risk of being persistent with PIM treatment at 1 year.

Our results are difficult to compare with other studies because we used an original approach to estimate exposure to PIM without treatment interruption. Only one Finnish study suggested that exposure to PIM in community-dwelling older adults was probably repeated over time, as the cumulative average duration to PIM exposure was of 2.5 years over a 12-year follow-up.¹⁸ However, this study

TABLE 3 One-year persistence with PIM classes initiated by older Quebecers during the 2014 fiscal year

PIM classes (number of PIM initiators)	n	%	95% CI
Any PIM (n = 75,844)	19,051	25.1	24.8-25.4
Antipsychotics (n = 6,307)	2,769	43.9	42.7-45.1
First-generation (n = 551)	90	16.3	13.2-19.4
Second-generation (n = 6,061)	2,696	44.5	42.6-46.4
Long-duration sulphonylureas (n = 2,637)	1,059	40.2	37.2-43.3
Antiarrhythmics and immediate-release nifedipine (n = 889) ^a	324	36.5	33.3-39.6
Proton pump inhibitors (>56 days) (n = 30,590)	11,014	36.0	35.1-36.9
Tricyclic antidepressants and paroxetine (n = 4,477)	711	15.9	14.8-17.0
Central alpha-blockers (n = 1,834)	283	15.4	13.7-17.1
Benzodiazepines (n = 30,256)	3,294	10.9	10.5-11.3
Short- and intermediate-acting (n = 26,209)	2,854	10.9	10.5-11.3
Long-acting (n = 5,021)	428	8.5	7.7-9.3
NSAIDs (n = 1,585) ^b	91	5.7	4.6-6.8
First-generation antihistamines (n = 5,466)	136	2.5	2.1-2.9
Skeletal muscle relaxants (n = 10,314)	156	1.5	1.3-1.7

Abbreviations: CI, confidence interval; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; PIM, potentially inappropriate medication.

^aAntiarrhythmics include disopyramide, dronedarone, digoxin >0.125 mg/d and amiodarone.

^bChronic use of NSAIDs (>90 days), except for indomethacin and ketorolac, which were inappropriate when used once.

TABLE 4 Factors associated with 1-year persistence with any PIM in older Quebecers

	RR (95% CI)	Model 1 ^d RRa (95% CI)	Model 2 ^d RRa (95% CI)
Age, years^a			
66-75	1.00	1.00	1.00
76-85	1.32 (1.28-1.35)	1.20 (1.17-1.23)	1.21 (1.18-1.25)
86 and older	1.82 (1.76-1.89)	1.57 (1.51-1.62)	1.59 (1.53-1.65)
Sex			
Men	1.00	1.00	1.00
Women	0.90 (0.87-0.92)	0.87 (0.85-0.90)	0.87 (0.85-0.89)
Region^a			
Urban	1.00	1.00	1.00
Rural	1.05 (1.02-1.09)	1.06 (1.03-1.09)	1.07 (1.04-1.10)
Material deprivation index^a			
First quintile, least deprived	1.00	1.00	1.00
Second quintile	1.15 (1.10-1.21)	1.14 (1.09-1.20)	1.15 (1.10-1.20)
Third quintile	1.26 (1.16-1.28)	1.19 (1.14-1.24)	1.19 (1.14-1.25)
Fourth quintile	1.23 (1.17-1.29)	1.19 (1.14-1.24)	1.20 (1.15-1.25)
Fifth quintile, most deprived	1.25 (1.19-1.31)	1.19 (1.13-1.25)	1.20 (1.15-1.26)
Social deprivation index^a			
First quintile, least deprived	1.00	1.00	1.00
Second quintile	1.02 (0.97-1.07)	1.00 (0.96-1.05)	1.00 (0.96-1.05)
Third quintile	1.03 (0.98-1.08)	1.01 (0.97-1.05)	1.01 (0.97-1.05)
Fourth quintile	1.07 (1.02-1.12)	1.04 (1.00-1.09)	1.05 (1.00-1.09)
Fifth quintile, most deprived	1.12 (1.07-1.18)	1.10 (1.05-1.15)	1.10 (1.06-1.15)

(Continues)

TABLE 4 (Continued)

		Model 1 ^d	Model 2 ^d
	RR (95% CI)	RRa (95% CI)	RRa (95% CI)
Number of chronic diseases^b			
0	1.00	1.00	1.00
1	1.14 (1.09-1.21)	1.06 (1.01-1.11)	1.12 (1.07-1.18)
2	1.29 (1.23-1.36)	1.09 (1.04-1.15)	1.23 (1.17-1.29)
3	1.52 (1.43-1.60)	1.17 (1.11-1.24)	1.40 (1.33-1.47)
4 or more	1.96 (1.85-2.06)	1.34 (1.27-1.41)	1.71 (1.63-1.80)
Number of different medications^c			
0-4	1.00	1.00	
5-9	1.27 (1.22-1.32)	1.18 (1.13-1.22)	
10-14	1.63 (1.56-1.70)	1.39 (1.34-1.50)	
15 or more	2.06 (1.97-2.16)	1.62 (1.55-1.70)	

Abbreviations: CI, confidence interval; PIM, potentially inappropriate medication; RR, crude rate ratio; RRa, adjusted rate ratio.

^aAt the beginning of the 2014 fiscal year (1 April 2014).

^bChronic diseases at the beginning of the 2014 fiscal year (1 April 2014): Alzheimer's disease and related dementia, cardiovascular diseases, diabetes, hypertension, mental disorders, osteoporosis, respiratory diseases.

^cMedications received for each individual 365 days before the index date (first PIM dispensed in the 2014 fiscal year [1 April 2014-31 March 2015]).

^dPoisson regression models, including 1-year persistence with at least one PIM as binary-dependent variable. All covariates (age, sex, region, material and social deprivation index, number of chronic diseases and number of different medications) were entered as independent variables, except for model 2 (exclusion of the number of different medications).

did not indicate if the older adults use PIMs for prolonged periods with short treatment interruptions or vice versa. Our study demonstrates that a high proportion of older adults did not refill their initial PIM prescription for more than a 1-month period during a 1-year follow-up. These results seem robust as if we extend the gap period to 3 months; only 3% of persistent older adults are identified in addition. Nevertheless, the continuous use of PIMs may potentially increase iatrogenic risk. This raises important clinical questions because the individuals most at risk of being persistent with PIMs (older patients, people with a large number of medications and chronic diseases) are particularly vulnerable to adverse drug events, which may lead to negative health outcomes. Indeed, PIM use has been associated with adverse events such as hospital admissions, increased mortality or higher costs.^{18,26,27} In addition, previous studies have shown a positive association between the number of PIMs and the occurrence of adverse events²⁸⁻³⁰ but no study has evaluated the relationship between duration of PIM exposure and risk of adverse events.

Our results show that 1-year persistence varied by PIM classes. Persistence was higher for certain PIM classes more often used in the treatment of chronic diseases (e.g. long-duration sulphonylureas or antiarrhythmics/immediate-release nifedipine). In addition, 1-year persistence with PPIs was high (36.0%), which is consistent with earlier studies supporting the widespread use of this class for much longer than indicated or without a clear indication.^{10,11,31,32} This illustrates the need to review the prescription of PPIs given the risks associated with their long-term use (pneumonia, *Clostridium difficile* infection, fractures).^{33,34} Moreover, the persistence with potentially inappropriate antipsychotic treatment was significant in

our study (43.9%). These results corroborate with the fact that antipsychotics are often prescribed for the treatment of behavioural symptoms in the older population, particularly in those with dementia.^{35,36} One-year persistence was lower for some PIM classes, mostly those used in the treatment of acute diseases or for an intermittent use (e.g. NSAIDs, first-generation antihistamines or skeletal muscle relaxants). Although benzodiazepines are the most frequently initiated class in our study (33.9%) and most studies report a high prevalence of this class among older people worldwide,^{10,37-39} the 1-year persistence with benzodiazepines was weak (10.9%). This result compares with the proportions of 12.1% and 7.6% of older adults in Quebec and in Finland, respectively, who were chronic users of benzodiazepines (defined as the presence of at least two claims and 180 cumulative supply days over the year).^{10,40} However, a higher proportion of chronic users (31.4%), defined as 120 days' supply or more per year, was observed in US community-dwelling older adults (65-80 years old) in 2008.⁴¹ Despite the low persistence with benzodiazepines found in our study, it would be necessary to ensure that the use of benzodiazepines was not replaced by other non-appropriate sedatives such as **zopiclone**, a phenomenon that was observed elsewhere,⁴² or by sedative atypical antipsychotics (e.g. **quetiapine**), for which 1-year persistence was not negligible in our study.

We identified several factors associated with persistence of PIM use, such as increased age, being a man, multimorbidity and polypharmacy. These factors were also reported in previous repeated cross-sectional studies investigating the chronic use of PIMs (defined as the presence of at least a certain number of PIM claims in the year).^{13,16} However, contrary to our results, women were more often

at risk of using PIMs. In our study, the higher proportion of men who persist with PIMs at 1 year may be explained in part by the fact that men have initiated PIMs with higher persistence (e.g. long-duration sulphonylureas, antiarrhythmics/immediate-release nifedipine and PPIs). Among the chronic diseases studied, individuals with Alzheimer's disease and related dementia were 80% more at risk of persisting with PIMs at 1 year. This may be related to the significant 1-year persistence with medications acting on the central nervous system (e.g. antipsychotics), which are commonly used for controlling behavioural disorders associated with these diseases.^{35,43} Previous findings seem contradictory as to the association between dementia and PIM use. Indeed, prior studies found that PIM use is common in older adults with Alzheimer's disease and related dementia,^{43,44} while other studies have observed the opposite.^{45,46} Finally, in our study, the risk of being persistent with PIMs at 1 year increased by 25% and 14% for individuals with diabetes and cardiovascular diseases, respectively. This finding is consistent with the fact that these are two chronic diseases for which subjects are more likely to take their treatment on a regular basis and are therefore more likely to be persistent.

The sensitivity analyses showed variations in the measurement of persistence with any and specific PIMs depending on the different permissible gaps tested. The changes observed in measuring the persistence with any PIM may be partly due to the consideration of several specific PIMs with different treatment goals (for chronic or acute treatment). In addition, different behaviours were captured when the duration of the permissible gap was changed and may impact the 1-year persistence with any PIM. For instance, with the 90-day permissible gap, we probably selected more individuals who resumed their treatment after a discontinuation, whereas with a 15- or 30-day permissible gap, we captured more individuals taking their treatments regularly. However, our results seem robust because there was little variation in the order of persistence with the different PIMs. For instance, regardless of the permissible gap, antipsychotics and long-duration sulphonylureas remain the two classes of PIMs with the greatest persistence while first-generation antihistamines and skeletal muscle relaxants are the two classes with less persistence. Moreover, there was no variation in the factors associated with 1-year persistence using different permissible gaps. Thus, maintaining the choice of the 60-day permissible gap for the main analyses was a good compromise to take into account both chronic treatments traditionally prescribed for 30 days but also to capture repeated acute treatments or medication intake as needed.

Given the higher risk of persistence among vulnerable older adults in our study, further interventions are needed to limit the use of PIMs. Deprescribing may be an optimal way to reduce existing PIMs in the older population.⁴⁷ Indeed, deprescribing interventions are reported to be an effective and safe way to reduce the number of medications and thus inappropriate prescribing.^{48,49} In addition, to be successful, deprescribing interventions require shared decision making between patients and prescribers.⁴⁷ The importance of a good relationship between these two actors has been confirmed in previous

studies where a significant proportion of older adults were willing to stop taking one or more medications if their physician said it was possible.⁵⁰⁻⁵⁷ Moreover, patient-centred educational interventions such as an increased awareness of potential harms associated with PIM use by healthcare providers were approaches for successful patient-initiated deprescribing interventions.⁵⁸

To the best of our knowledge, this is the first study to investigate persistence of PIM use, that is, the continuous use of PIMs without interruption of treatment during a 1-year follow-up in PIM initiators. Also, this present study was conducted from a population-based cohort of community-dwelling older adults using the QICDSS, which includes practically the entire elderly population insured by the public drug plan in the province of Quebec.

However, some limitations should be mentioned. First, drugs dispensed in hospitals stays, in long-term care facilities and reimbursed by private assurance companies are not available in the QICDSS. Likewise, drugs not reimbursed by the public drug plan and dispensed over the counter were not captured in the RAMQ drug plan database. In addition, we have not included all the medications that should be avoided in older adults listed on Beers criteria since clinical data required to identify some PIMs are not available in the database. Thus, all the above-mentioned elements may have underestimated the persistence with PIMs. Second, data on drugs were based on data reimbursement, and therefore we cannot say with certitude whether dispensed drugs were actually taken. Third, the Beers criteria provide a list of medications potentially inappropriate in older adults, but in some cases medications can be appropriate when considering patient characteristics and goals of care.

Although continuous exposure to PIMs does not seem to be chronic for three-quarters of community-dwelling older adults initiating a PIM, one-quarter of those were persistently exposed to at least one PIM the following year. Further interventions are needed both to limit the initiation of PIMs and to deprescribe existing PIMs most likely to be continued. These interventions should notably target individuals most at risk of being persistent such as men, older people (>75 years) or those with a high number of medications and chronic diseases (e.g. dementia, diabetes and cardiovascular diseases), as they are particularly vulnerable to adverse drug reactions, which may lead to unfavourable health outcomes. Thus, our findings highlight the great need to conduct further studies on the impact of the persistence of PIMs in the older population.

ACKNOWLEDGEMENTS

C.S. has a research scholarship from the Fonds de recherche du Québec-Santé. M.-E.G. has a scholarship from the Fonds de recherche du Québec-Santé in partnership with Unité Soutien from the Strategy for patient-oriented research and has received a scholarship from the Canadian Institute for Health Research.

COMPETING INTERESTS

C.S. has a research scholarship from the Fonds de recherche du Québec-Santé. M.-E.G. has a scholarship from the Fonds de recherche

du Québec-Santé in partnership with Unité Soutien from the Strategy for patient-oriented research and has received a scholarship from the Canadian Institute for Health Research. B.R., M.S. and M.-L.L. declare that they have no conflict of interest.

CONTRIBUTORS

B.R., C.S., M.S. and M.-L.L. conceived and designed the study. B.R. performed the statistical analysis, analysed and interpreted the data, and drafted and critically revised the manuscript. M.S. acquired and interpreted the data, and critically revised the manuscript. M.-E.G. interpreted the data and critically revised the manuscript. C.S. and M.-L.L. provided supervision, interpreted the data and critically revised the manuscript.


DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are not available due to policy restrictions.

ORCID

Barbara Roux  <https://orcid.org/0000-0002-0303-1246>

Caroline Sirois  <https://orcid.org/0000-0003-3294-7883>

Marie-Laure Laroche  <https://orcid.org/0000-0003-4344-0359>

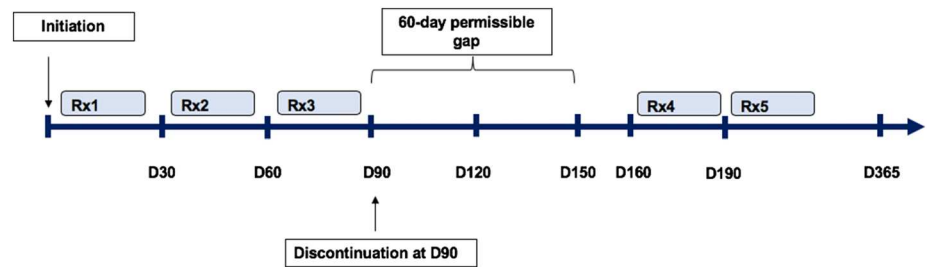
REFERENCES

- Laroche ML, Charms JP, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007;63(8):725-731.
- Tommelein E, Mehuys E, Petrovic M, Somers A, Colin P, Boussery K. Potentially inappropriate prescribing in community-dwelling older people across Europe: a systematic literature review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(12):1415-1427.
- Nothelle SK, Sharma R, Oakes AH, Jackson M, Segal JB. Determinants of potentially inappropriate medication use in long-term and acute care settings: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc.* 2017;18(9):806.e1-806.e17.
- Morin L, Laroche ML, Texier G, Johnell K. Prevalence of potentially inappropriate medication use in older adults living in nursing homes: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc.* 2016;17(9):862.e1-862.e9.
- Gallagher P, Lang PO, Cherubini A, et al. Prevalence of potentially inappropriate prescribing in an acutely ill population of older patients admitted to six European hospitals. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011;67(11):1175-1188.
- Muhlack DC, Hoppe LK, Stock C, Haefeli WE, Brenner H, Schöttker B. The associations of geriatric syndromes and other patient characteristics with the current and future use of potentially inappropriate medications in a large cohort study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74(12):1633-1644.
- Hansen CR, Byrne S, Cullinan S, O'Mahony D, Sahn LJ, Kearney PM. Longitudinal patterns of potentially inappropriate prescribing in early old-aged people. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74(3):307-313.
- Moriarty F, Bennett K, Fahey T, Kenny RA, Cahir C. Longitudinal prevalence of potentially inappropriate medicines and potential prescribing omissions in a cohort of community-dwelling older people. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(4):473-482.
- Bruin-Huisman L, Abu-Hanna A, van Weert HCPM, Beers E. Potentially inappropriate prescribing to older patients in primary care in the Netherlands: a retrospective longitudinal study. *Age Ageing.* 2017;46(4):614-619.
- Canadian Institute for Health Information. *Drug use among seniors in Canada, 2016.* Ottawa, ON: CIHI; 2018.
- Moriarty F, Hardy C, Bennett K, Smith SM, Fahey T. Trends and interaction of polypharmacy and potentially inappropriate prescribing in primary care over 15 years in Ireland: a repeated cross-sectional study. *BMJ Open.* 2015;5(9):e008656. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008656>
- Jirón M, Pate V, Hanson LC, Lund JL, Jonsson Funk M, Stürmer T. Trends in prevalence and determinants of potentially inappropriate prescribing in the United States: 2007 to 2012. *J Am Geriatr Soc.* 2016;64(4):788-797.
- Ble A, Masoli JAH, Barry HE, et al. Any versus long-term prescribing of high risk medications in older people using 2012 Beers criteria: results from three cross-sectional samples of primary care records for 2003/4, 2007/8 and 2011/12. *BMC.* 2015;15(1):146. <https://doi.org/10.1186/s12877-015-0143-8>
- Hovstadius B, Petersson G, Hellström L, Ericson L. Trends in inappropriate drug therapy prescription in the elderly in Sweden from 2006 to 2013: assessment using National Indicators. *Drugs Aging.* 2014;31(5):379-386.
- Bongue B, Naudin F, Laroche ML, et al. Trends of the potentially inappropriate medication consumption over 10 years in older adults in the east of France. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009;18(12):1125-1133.
- Stock S, Redaelli M, Simic D, Siegel M, Henschel F. Risk factors for the prescription of potentially inappropriate medication (PIM) in the elderly: an analysis of sickness fund routine claims data from Germany. *Wien Klin Wochenschr.* 2014;126(19-20):604-612.
- Wang TC, Ku PJ, Lu HL, Hsu KC, Trezise D, Wang HY. Association between potentially inappropriate medication use and chronic diseases in the elderly. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(12):2189.
- Hyttinen V, Jyrkkä J, Saastamoinen LK, Vartiainen AK, Valtonen H. The association of potentially inappropriate medication use on health outcomes and hospital costs in community-dwelling older persons: a longitudinal 12-year study. *Eur J Health Econ.* 2019;20(2):233-243.
- Cramer JA, Roy A, Burrell A, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health.* 2008;11(1):44-47.
- Blais C, Jean S, Sirois C, et al. Quebec integrated chronic disease surveillance system (QICDSS), an innovative approach. *Chronic Dis Inj Can.* 2014;34(4):226-235.
- 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):2227-2246.
- Roux B, Sirois C, Simard M, Gagnon ME, Laroche ML. Potentially inappropriate medications in older adults: a population-based cohort study. *Fam Pract.* 2019. pii: cmz060. <https://doi.org/10.1093/fampra/>
- Pampalon R, Hamel D, Gamache P, Philibert MD, Raymond G, Simpson A. An area-based material and social deprivation index for public health in Québec and Canada. *Can J Public Health.* 2012;103(8 Suppl 2):S17-S22.
- Miller GE, Sarpong EM, Davidoff AJ, Yang EY, Brandt NJ, Fick DM. Determinants of potentially inappropriate medication use among community-dwelling older adults. *Health Serv Res.* 2017;52(4):1534-1549.
- Schisterman EF, Cole SR, Platt RW. Overadjustment bias and unnecessary adjustment in epidemiologic studies. *Epidemiol Camb Mass.* 2009;20(4):488-495.
- Counter D, Millar JWT, McLay JS. Hospital readmissions, mortality and potentially inappropriate prescribing: a retrospective study of older adults discharged from hospital. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(8):1757-1763.

27. Varga S, Alcusky M, Keith SW, et al. Hospitalization rates during potentially inappropriate medication use in a large population-based cohort of older adults. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(11):2572-2580.
28. Wallace E, McDowell R, Bennett K, Fahey T, Smith SM. Impact of potentially inappropriate prescribing on adverse drug events, health related quality of life and emergency hospital attendance in older people attending general practice: a prospective cohort study. *J Gerontol a Biol Sci Med Sci.* 2017;72(2):271-277.
29. Cahir C, Bennett K, Teljeur C, Fahey T. Potentially inappropriate prescribing and adverse health outcomes in community dwelling older patients: potentially inappropriate prescribing in older populations. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;77(1):201-210.
30. Hedna K, Hakkarainen KM, Gyllensten H, Jönsson AK, Petzold M, Hägg S. Potentially inappropriate prescribing and adverse drug reactions in the elderly: a population-based study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(12):1525-1533.
31. Cahir C, Fahey T, Teeling M, Teljeur C, Feely J, Bennett K. Potentially inappropriate prescribing and cost outcomes for older people: a national population study. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;69(5):543-552.
32. Raghunath AS, O'Morain C, Mcloughlin RC. Review article: the long-term use of proton-pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(s1):55-63.
33. Moriarty F, Bennett K, Cahir C, Fahey T. Characterizing potentially inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in older people in primary care in Ireland from 1997 to 2012. *J Am Geriatr Soc.* 2016;64(12):e291-e296.
34. Reimer C, Søndergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology.* 2009;137(1):80-87.e1.
35. Seo N, Song I, Park H, Ha D, Shin JY. Trends in the prescribing of atypical antipsychotics in elderly patients with dementia in Korea. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2017;55(7):581-587.
36. Stocks SJ, Kontopantelis E, Webb RT, Avery AJ, Burns A, Ashcroft DM. Antipsychotic prescribing to patients diagnosed with dementia without a diagnosis of psychosis in the context of National Guidance and drug safety warnings: longitudinal study in UK general practice. *Drug Saf.* 2017;40(8):679-692.
37. Grina D, Briedis V. The use of potentially inappropriate medications among the Lithuanian elderly according to Beers and EU(7)-PIM list - a nationwide cross-sectional study on reimbursement claims data. *J Clin Pharm Ther.* 2017;42(2):195-200.
38. Patel R, Zhu L, Sohal D, et al. Use of 2015 Beers criteria medications by older Medicare beneficiaries. *Consult Pharm J Am Soc Consult Pharm.* 2018;33(1):48-54.
39. Almeida TA, Reis EA, Pinto IVL, et al. Factors associated with the use of potentially inappropriate medications by older adults in primary health care: an analysis comparing AGS Beers, EU(7)-PIM list, and Brazilian consensus PIM criteria. *Res Soc Adm Pharm.* 2019;15(4):370-377.
40. Kurko T, Saastamoinen LK, Tuulio-Henriksson A, et al. Trends in the long-term use of benzodiazepine anxiolytics and hypnotics: a national register study for 2006 to 2014. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018;27(6):674-682.
41. Olfson M, King M, Schoenbaum M. Benzodiazepine use in the United States. *JAMA Psychiat.* 2015;72(2):136-142.
42. Weymann D, Gladstone EJ, Smolina K, Morgan SG. Long-term sedative use among community-dwelling adults: a population-based analysis. *CMAJ Open.* 2017;5(1):E52-E60.
43. Wucherer D, Eichler T, Hertel J, et al. Potentially inappropriate medication in community-dwelling primary care patients who were screened positive for dementia. *J Alzheimers Dis.* 2016;55(2):691-701.
44. Bala SS, Jamieson HA, Nishtala PS. Determinants of prescribing potentially inappropriate medications in a nationwide cohort of community dwellers with dementia receiving a comprehensive geriatric assessment. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2019;34(1):153-161.
45. Hyttinen V, Taipale H, Tanskanen A, et al. Risk factors for initiation of potentially inappropriate medications in community-dwelling older adults with and without Alzheimer's disease. *Drugs Aging.* 2017;34(1):67-77.
46. Gnjidic D, Agogo GO, Ramsey CM, Moga DC, Allore H. The impact of dementia diagnosis on patterns of potentially inappropriate medication use among older adults. *J Gerontol a Biol Sci Med Sci.* 2018;73(10):1410-1417.
47. Reeve E, Shakib S, Hendrix I, Roberts MS, Wiese MD. Review of deprescribing processes and development of an evidence-based, patient-centred deprescribing process: patient-centred deprescribing process. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78(4):738-747.
48. Hansen CR, O'Mahony D, Kearney PM, et al. Identification of behaviour change techniques in deprescribing interventions: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(12):2716-2728.
49. Pruskowski JA, Springer S, Thorpe CT, Klein-Fedyshin M, Handler SM. Does Deprescribing improve quality of life? A systematic review of the literature. *Drugs Aging.* 2019;36(12):1097-1110.
50. Kua KP, Saw PS, Lee SWH. Attitudes towards deprescribing among multi-ethnic community-dwelling older patients and caregivers in Malaysia: a cross-sectional questionnaire study. *Int J Clin Pharmacol.* 2019;41(3):793-803.
51. Sirois C, Ouellet N, Reeve E. Community-dwelling older people's attitudes towards deprescribing in Canada. *Res Soc Adm Pharm.* 2017;13(4):864-870.
52. Reeve E, Wolff JL, Skehan M, Bayliss EA, Hilmer SN, Boyd CM. Assessment of attitudes toward Deprescribing in older Medicare beneficiaries in the United States. *JAMA Intern Med.* 2018;178(12):1673-1680.
53. Reeve E, Low L-F, Hilmer SN. Attitudes of older adults and caregivers in Australia toward Deprescribing. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67(6):1204-1210.
54. Schiøtz ML, Frølich A, Jensen AK, et al. Polypharmacy and medication deprescribing: a survey among multimorbid older adults in Denmark. *Pharmacol Res Perspect.* 2018;6(6):e00431. <https://doi.org/10.1002/prp2.431>
55. Tegegn HG, Tefera YG, Erku DA, et al. Older patients' perception of deprescribing in resource-limited settings: a cross-sectional study in an Ethiopia university hospital. *BMJ Open.* 2018;8(4):e020590. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-020590>
56. Ng WL, Tan MZW, Koh EYL, Tan NC. Deprescribing: what are the views and factors influencing this concept among patients with chronic diseases in a developed Asian community? *Proc Singap Healthc.* 2017;26(3):172-179.
57. Aoki T, Yamamoto Y, Ikenoue T, Fukuhara S. Factors associated with patient preferences towards deprescribing: a survey of adult patients on prescribed medications. *Int J Clin Pharmacol.* 2019;41(2):531-537.
58. Turner JP, Tannenbaum C. Older Adults' awareness of Deprescribing: a population-based survey. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65(12):2691-2696.

How to cite this article: Roux B, Sirois C, Simard M, Gagnon M-E, Laroche M-L. One-year persistence of potentially inappropriate medication use in older adults: A population-based study. *Br J Clin Pharmacol.* 2020;1-19. <https://doi.org/10.1111/bcp.14214>

APPENDIX A

FIGURE A1 Definition of persistence measurement**TABLE A1** Medications from the 2015 Beers version included in this study

Category	Medication	Comments
Anticholinergics		
First-generation antihistamines	Brompheniramine Chlorpheniramine Cyproheptadine Dimenhydrinate Diphenhydramine (oral) Hydroxyzine Meclizine Promethazine	
Antiparkinson agents	Benzotropine (oral) Trihexyphenidyl	
Antispasmodics	Atropine (excludes opthalmic) Belladonna alkaloids Clonidine-chlordiazepoxide Dicyclomine Scopolamine	
Antithrombotics		
	Dipyridamole oral short-acting Ticlopidine	
Cardiovascular		
Peripheral alpha-1 blockers	Doxazosin Prazosin Terazosin	
Central alpha-blockers	Clonidine Guanfacine Methyldopa	
Antiarrhythmics	Disopyramide Dronedaronne Digoxin >0.125 mg/d Amiodarone Nifedipine, immediate release	Avoid for atrial fibrillation (ICD-9: 4273, ICD-10: I48) or heart failure (ICD-9: 428, ICD-10: I50) Avoid for atrial fibrillation (ICD-9: 4273, ICD-10: I48) except heart failure (ICD-9: 428, ICD-10: I50)

(Continues)

TABLE A1 (Continued)

Category	Medication	Comments
Central nervous system		
Antidepressants, alone or in combination	Amitriptyline	
	Amoxapine	
	Clomipramine	
	Desipramine	
	Doxepin >6 mg/d	
	Imipramine	
	Nortriptyline	
	Paroxetine	
	Trimipramine	
Antipsychotics, first-generation (conventional)	Droperidol	Avoid, except for schizophrenia (ICD-9: 295, ICD-10: F20, F21, F23.2, F25) and bipolar disorders (ICD-9: 296, ICD-10: F30, F31) Drugs used as antiemetics during chemotherapy were not included (chlorpromazine, perphenazine, prochlorperazine)
	Fluphenazine	
	Flupentixol	
	Haloperidol	
	Loxapine	
	Methotrimeprazine	
	Pimozide	
	Thiopropazine	
	Thiothixene	
	Thioridazine	
	Trifluoperazine	
Zuclopenthixol		
Antipsychotics, second-generation (atypical)	Aripiprazole	Avoid, except for schizophrenia (ICD-9: 295, ICD-10: F20, F21, F23.2, F25) and bipolar disorders (ICD-9: 296, ICD-10: F30, F31)
	Asenapine	
	Clozapine	
	Olanzapine	
	Paliperidone	
	Quetiapine	
	Risperidone	
	Ziprasidone	
Barbiturates	Butalbital	
	Phenobarbital	
Benzodiazepines (short- and intermediate-acting)	Alprazolam	
	Bromazepam	
	Lorazepam	
	Oxazepam	
	Temazepam	
	Triazolam	
Benzodiazepines (long-acting)	Clorazepate	
	Chlordiazepoxide (alone or in combination with clidinium)	
	Clonazepam	
	Diazepam	
	Flurazepam	

(Continues)

TABLE A1 (Continued)

Category	Medication	Comments
Nonbenzodiazepine and benzodiazepine receptor agonist hypnotics	Zaleplon	
	Zolpidem	
	Zopiclone	
	Ergoloid mesylates	
Endocrine		
	Desiccated thyroid	
	Estrogens with or without progestins	Avoid, except vaginal form
	Megestrol	
Long-duration sulphonylureas	Chlorpropamide	
	Glyburide	
Gastrointestinal		
	Mineral oil (oral)	
Proton pump inhibitors	Dexlansoprazole	Avoid for use >56 d unless with concomitant use of oral corticosteroids (dexamethasone, cortisone, fludrocortisone, hydrocortisone, methylprednisolone, prednisolone), oral non-COX selective NSAIDs, COX-2 selective agents (celecoxib, valdecoxib) and oral antiaggregant aspirin
	Esomeprazole	
	Lansoprazole	
	Omeprazole	
	Pantoprazole	
	Rabeprazole	
Pain		
	Meperidine	
Non-COX selective NSAIDs, oral	Aspirin >325 mg/d	Avoid for chronic use (>90 d) unless with concomitant use of proton-pump inhibitors or misoprostol
	Diclofenac	
	Diflunisal	
	Etodolac	
	Ibuprofen	
	Ketoprofen	
	Mefenamic acid	
	Meloxicam	
	Nabumetone	
	Naproxen	
	Piroxicam	
	Sulindac	
	Indomethacin	
	Ketorolac, includes parenteral	
	Pentazocine	
Skeletal muscle relaxants	Carisoprodol	
	Chlorzoxazone	
	Cyclobenzaprine	
	Methocarbamol	
	Orphenadrine	
Genitourinary		
	Desmopressin	

Abbreviations: COX, cyclooxygenase; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs.

TABLE A2 Additional analyses on factors associated with 1-year persistence with any PIM in older Quebecers

	RR (95% CI)	Model 3 ^c RRa (95% CI)	Model 4 ^c RRa (95% CI)
Age, years^a			
66-75	1.00	1.00	1.00
76-85	1.32 (1.28-1.35)	1.18 (1.15-1.22)	1.20 (1.17-1.24)
86 and older	1.82 (1.76-1.89)	1.49 (1.43-1.55)	1.52 (1.46-1.58)
Sex			
Men	1.00	1.00	1.00
Women	0.90 (0.87-0.92)	0.90 (0.88-0.93)	0.91 (0.89-0.94)
Region^a			
Urban	1.00	1.00	1.00
Rural	1.05 (1.02-1.10)	1.06 (1.03-1.09)	1.07 (1.04-1.10)
Material deprivation index^a			
First quintile, least deprived	1.00	1.00	1.00
Second quintile	1.15 (1.10-1.21)	1.14 (1.09-1.19)	1.15 (1.10-1.20)
Third quintile	1.26 (1.16-1.28)	1.19 (1.14-1.24)	1.19 (1.14-1.24)
Fourth quintile	1.23 (1.17-1.29)	1.19 (1.14-1.24)	1.19 (1.14-1.25)
Fifth quintile, most deprived	1.25 (1.19-1.31)	1.19 (1.14-1.24)	1.20 (1.15-1.25)
Social deprivation index^a			
First quintile, least deprived	1.00	1.00	1.00
Second quintile	1.02 (0.97-1.07)	1.00 (0.96-1.05)	1.00 (0.96-1.05)
Third quintile	1.03 (0.98-1.08)	1.01 (0.97-1.06)	1.01 (0.97-1.06)
Fourth quintile	1.07 (1.02-1.12)	1.05 (1.00-1.09)	1.05 (1.01-1.09)
Fifth quintile, most deprived	1.12 (1.07-1.18)	1.10 (1.05-1.15)	1.10 (1.06-1.15)
Chronic diseases^a			
Hypertension	1.29 (1.25-1.33)	1.04 (1.01-1.07)	1.11 (1.08-1.15)
Cardiovascular diseases	1.33 (1.29-1.37)	1.05 (1.02-1.08)	1.14 (1.11-1.17)
Osteoporosis	0.93 (0.90-0.97)	0.90 (0.87-0.92)	0.92 (0.90-0.95)
Diabetes	1.36 (1.31-1.40)	1.12 (1.09-1.16)	1.25 (1.21-1.28)
Respiratory diseases	1.17 (1.13-1.21)	1.02 (0.99-1.05)	1.09 (1.06-1.12)
Mental disorders	1.09 (1.03-1.15)	1.11 (1.06-1.16)	1.12 (1.07-1.17)
Alzheimer's disease and related disorders	2.19 (2.10-2.31)	1.79 (1.71-1.86)	1.81 (1.74-1.89)
Number of different medications^b			
0-4	1.00	1.00	
5-9	1.27 (1.22-1.32)	1.18 (1.14-1.22)	
10-14	1.63 (1.56-1.70)	1.41 (1.36-1.47)	
15 or more	2.06 (1.97-2.16)	1.67 (1.60-1.75)	

Abbreviation: PIM, potentially inappropriate medication.

^aAt the beginning of the 2014 fiscal year (1 April 2014).

^bMedications received for each individual 365 days before the index date (first PIM dispensed in the 2014 fiscal year [1 April 2014-31 March 2015]).

^cPoisson regression models, including the 1-year persistence with at least one PIM as binary dependent variable. All covariates (age, sex, region, material and social deprivation index, type of chronic diseases and number of different medications) were entered as independent variables, except for model 4 (exclusion of the number of different medications).

TABLE A3 Sensitivity analyses considering different permissible gaps for 1-year persistence with PIMs

PIMs (number of PIM initiators)	Persistence									
	15-d gap		30-d gap		45-d gap		60-d gap		90-d gap	
	n ^a (%)	95% CI	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
Any PIM (n = 75,844)	12,820 (16.9)	16.6-17.2	15,791 (20.8)	20.5-21.1	17,815 (23.5)	23.2-23.8	19,051 (25.1)	24.8-25.4	21,423 (28.2)	27.9-28.5
Antipsychotics (n = 6,307)	2,160 (34.2)	33.0-35.4	2,457 (39.0)	37.8-40.2	2,659 (42.2)	41.0-43.4	2,769 (43.9)	42.7-45.1	2,910 (46.1)	44.9-47.3
First-generation (n = 551)	73 (13.3)	10.5-16.1	79 (14.3)	11.4-17.2	88 (16.0)	12.9-19.1	90 (16.3)	13.2-19.4	96 (17.4)	14.2-20.6
Second-generation (n = 6,061)	2,102 (34.7)	32.7-36.7	2,391 (39.5)	37.4-41.6	2,588 (42.7)	40.6-44.8	2,696 (44.5)	42.6-46.4	2,834 (46.8)	44.7-48.9
Long-duration sulphonylureas (n = 2,637)	697 (26.4)	24.7-28.1	894 (33.9)	32.1-35.7	998 (37.9)	36.0-39.8	1,059 (40.2)	37.2-43.3	1,117 (42.4)	38.3-42.1
Cardiovascular medications (n = 889)	232 (26.1)	23.2-29.0	295 (33.2)	30.1-36.3	315 (35.4)	32.3-38.6	324 (36.5)	33.3-39.6	331 (37.2)	34.1-40.4
Proton pump inhibitors (n = 30,590)	8,077 (26.4)	25.9-26.9	9,647 (31.5)	31.0-32.0	10,597 (34.6)	34.1-35.1	11,014 (36.0)	35.1-36.9	11,994 (39.2)	38.7-39.7
Tricyclic antidepressants and paroxetine (n = 4,477)	462 (10.3)	9.4-11.2	581 (13.0)	12.0-14.0	659 (14.7)	13.7-15.7	711 (15.9)	14.8-17.0	782 (17.5)	16.4-18.6
Central alpha-blockers (n = 1,834)	189 (10.3)	8.9-11.7	252 (13.7)	12.1-15.3	273 (14.9)	13.3-16.5	283 (15.4)	13.7-17.1	308 (16.8)	15.1-18.5
Benzodiazepines (n = 30,256)	1,567 (5.2)	4.9-5.5	2,256 (7.5)	7.2-7.8	2,850 (9.4)	9.1-9.7	3,294 (10.9)	10.5-11.3	4,034 (13.3)	12.9-13.7
Short- and intermediate-acting (n = 26,209)	1,390 (5.3)	5.0-5.6	1,982 (7.6)	7.3-7.9	2,480 (9.5)	9.1-9.9	2,854 (10.9)	10.5-11.3	3,485 (13.3)	12.9-13.7
Long-acting (n = 5,021)	183 (3.6)	3.1-4.1	274 (5.5)	4.9-6.1	359 (7.2)	6.5-7.9	428 (8.5)	7.7-9.3	524 (10.4)	9.6-11.2
NSAIDs (n = 1,585)	50 (3.2)	2.3-4.1	73 (4.6)	3.6-5.6	89 (5.6)	4.5-6.7	91 (5.7)	4.6-6.8	106 (6.7)	5.5-7.9
First-generation antihistamines (n = 5,466)	55 (1.0)	0.7-1.3	77 (1.4)	1.1-1.7	102 (1.9)	1.5-2.3	136 (2.5)	2.1-2.9	188 (3.4)	2.9-3.9
Skeletal muscle relaxants (n = 10,314)	79 (0.8)	0.6-1.0	109 (1.1)	0.9-1.3	137 (1.3)	1.1-1.5	156 (1.5)	1.3-1.7	203 (2.0)	1.7-2.3

Abbreviations: NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; PIMs, potentially inappropriate medications.

^aNumber of persistent users.

TABLE A4 Sensitivity analyses considering different permissible gaps for factors associated with 1-year persistence with any PIM

	15-d gap		30-d gap		45-d gap		90-d gap	
	Model 1 ^d	Model 2 ^d	Model 1 ^d	Model 2 ^d	Model 1 ^d	Model 2 ^d	Model 1 ^d	Model 2 ^d
	RRa (95% CI)	RRa (95% CI)	RRa (95% CI)	RRa (95% CI)	RRa (95% CI)	RRa (95% CI)	RRa (95% CI)	RRa (95% CI)
Age, years^a								
66-75	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
76-85	1.33 (1.28-1.38)	1.35 (1.31-1.40)	1.24 (1.20-1.28)	1.26 (1.22-1.30)	1.21 (1.17-1.24)	1.22 (1.19-1.26)	1.17 (1.14-1.20)	1.19 (1.16-1.22)
86 and older	1.89 (1.81-1.98)	1.93 (1.84-2.02)	1.69 (1.62-1.77)	1.72 (1.65-1.79)	1.61 (1.55-1.68)	1.64 (1.57-1.70)	1.49 (1.44-1.55)	1.51 (1.46-1.57)
Sex								
Men	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Women	0.85 (0.82-0.88)	0.85 (0.82-0.88)	0.86 (0.84-0.88)	0.86 (0.84-0.88)	0.87 (0.85-0.89)	0.87 (0.85-0.89)	0.89 (0.87-0.91)	0.90 (0.88-0.92)
Region^a								
Urban	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Rural	1.05 (1.01-1.10)	1.07 (1.03-1.11)	1.05 (1.02-1.09)	1.07 (1.03-1.10)	1.05 (1.02-1.09)	1.07 (1.03-1.10)	1.05 (1.02-1.08)	1.06 (1.03-1.09)
Material deprivation index^a								
First quintile, least deprived	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Second quintile	1.17 (1.11-1.24)	1.18 (1.11-1.25)	1.14 (1.09-1.20)	1.15 (1.09-1.21)	1.15 (1.10-1.20)	1.15 (1.10-1.21)	1.11 (1.07-1.16)	1.12 (1.07-1.16)
Third quintile	1.28 (1.21-1.36)	1.29 (1.22-1.36)	1.23 (1.17-1.29)	1.24 (1.18-1.30)	1.21 (1.16-1.27)	1.22 (1.16-1.27)	1.16 (1.12-1.21)	1.17 (1.12-1.22)
Fourth quintile	1.26 (1.19-1.33)	1.28 (1.21-1.35)	1.22 (1.17-1.29)	1.24 (1.18-1.30)	1.20 (1.14-1.25)	1.21 (1.15-1.26)	1.16 (1.12-1.21)	1.17 (1.13-1.22)
Fifth quintile, most deprived	1.29 (1.22-1.36)	1.30 (1.23-1.38)	1.23 (1.17-1.29)	1.25 (1.18-1.31)	1.21 (1.15-1.26)	1.22 (1.17-1.28)	1.18 (1.13-1.23)	1.19 (1.14-1.24)
Social deprivation index^a								
First quintile, least deprived	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Second quintile	0.99 (0.94-1.05)	0.99 (0.94-1.05)	0.99 (0.94-1.04)	0.99 (0.94-1.04)	0.99 (0.95-1.04)	0.99 (0.95-1.04)	1.01 (0.97-1.05)	1.01 (0.97-1.05)
Third quintile	0.98 (0.92-1.03)	0.98 (0.92-1.03)	0.99 (0.95-1.04)	0.99 (0.95-1.04)	0.99 (0.95-1.04)	0.99 (0.95-1.04)	1.02 (0.98-1.06)	1.02 (0.98-1.06)
Fourth quintile	1.03 (0.97-1.08)	1.03 (0.98-1.10)	1.03 (0.98-1.08)	1.03 (0.98-1.08)	1.03 (0.99-1.08)	1.04 (0.99-1.08)	1.05 (1.01-1.09)	1.05 (1.01-1.09)
Fifth quintile, most deprived	1.11 (1.05-1.17)	1.11 (1.05-1.17)	1.10 (1.05-1.15)	1.10 (1.05-1.16)	1.09 (1.05-1.14)	1.10 (1.05-1.15)	1.09 (1.05-1.13)	1.09 (1.05-1.14)

(Continues)

TABLE A4 (Continued)

	15-d gap		30-d gap		45-d gap		90-d gap	
	Model 1 ^d	Model 2 ^d	Model 1 ^d	Model 2 ^d	Model 1 ^d	Model 2 ^d	Model 1 ^d	Model 2 ^d
	RRa (95% CI)	RRa (95% CI)	RRa (95% CI)	RRa (95% CI)	RRa (95% CI)	RRa (95% CI)	RRa (95% CI)	RRa (95% CI)
Number of chronic diseases^b								
0	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
1	1.07 (1.00-1.15)	1.15 (1.08-1.23)	1.08 (1.02-1.15)	1.15 (1.09-1.22)	1.07 (1.02-1.13)	1.14 (1.08-1.19)	1.04 (0.99-1.08)	1.09 (1.05-1.14)
2	1.16 (1.09-1.24)	1.35 (1.27-1.44)	1.13 (1.06-1.19)	1.29 (1.22-1.36)	1.10 (1.04-1.16)	1.25 (1.19-1.31)	1.06 (1.01-1.11)	1.19 (1.14-1.24)
3	1.28 (1.19-1.37)	1.60 (1.50-1.71)	1.23 (1.16-1.31)	1.50 (1.42-1.59)	1.18 (1.12-1.25)	1.42 (1.35-1.50)	1.12 (1.07-1.17)	1.32 (1.27-1.39)
4 or more	1.52 (1.42-1.63)	2.09 (1.96-2.23)	1.44 (1.36-1.54)	1.91 (1.81-2.02)	1.37 (1.30-1.45)	1.79 (1.70-1.88)	1.26 (1.20-1.33)	1.60 (1.53-1.67)
Number of different medications^c								
0-4	1.00		1.00		1.00		1.00	
5-9	1.22 (1.16-1.27)		1.18 (1.14-1.24)		1.19 (1.14-1.24)		1.17 (1.13-1.21)	
10-14	1.52 (1.44-1.60)		1.45 (1.38-1.52)		1.42 (1.36-1.49)		1.38 (1.33-1.43)	
15 or more	1.85 (1.74-1.96)		1.72 (1.63-1.81)		1.67 (1.59-1.75)		1.59 (1.52-1.66)	

Abbreviations: CI, confidence interval; PIM, potentially inappropriate medication; RR, crude rate ratio; RRa, adjusted rate ratio.

^aAt the beginning of the 2014 fiscal year (1 April 2014).

^bChronic diseases at the beginning of the 2014 fiscal year (1 April 2014): Alzheimer's disease and related dementia, cardiovascular diseases, diabetes, hypertension, mental disorders, osteoporosis, respiratory diseases.

^cMedications received for each individual 365 days before the index date (first PIM dispensed in the 2014 fiscal year [1 April 2014-31 March 2015]).

^dPoisson regression models, including the 1-year persistence with at least one PIM as a binary-dependent variable. All covariates (age, sex, region, material and social deprivation index, number of chronic diseases and number of different medications) were entered as independent variables, except for model 2 (exclusion of the number of different medications).

III.4.4. Discussion des principaux résultats

Cette étude populationnelle a mis en évidence que près d'un quart des personnes âgées ayant initié un MPI étaient persistantes à 1 an, c'est à dire, qu'elles ont utilisé au moins un MPI de façon continue pendant 1 an.

Les résultats de cette étude ont également montré que la persistance à 1 an variait selon les classes de MPI avec des résultats plutôt cohérents au regard de l'indication potentielle des traitements par MPI. Par exemple, les classes les plus persistantes concernaient certaines classes de MPI préférentiellement utilisées dans le traitement de maladies chroniques où les patients sont plus susceptibles de prendre leur traitement régulièrement (par exemple, les sulfamides hypoglycémifiants de longue durée d'action ou bien les médicaments à visée cardiovasculaire). A l'inverse, la persistance à 1 an était plus faible pour certaines classes de MPI plus fréquemment utilisées dans le traitement de maladies aiguës ou pour une utilisation au besoin (AINS ou antihistaminiques de première génération).

Cependant, bien que des cohérences existent et qui concernent tout de même des médicaments inappropriés, la persistance élevée des IPP montre bien l'ampleur du mésusage de cette classe où une utilisation chronique ne repose pas le plus souvent sur une indication justifiée [161]. Un autre point important est la persistance aux antipsychotiques qui était non négligeable et élevée dans notre étude alors que conformément aux critères de Beers, nous avons exclu les pathologies où une indication pouvait être appropriée (troubles bipolaires et schizophrénie). Ce résultat met en évidence une pratique de prescription assez courante : la prescription d'antipsychotiques chez les sujets atteints de démence pour les troubles du comportement ; cette prescription doit être le plus possible évitée étant donné les risques associés à l'usage d'antipsychotiques chez cette catégorie de la population (risque plus élevé d'accidents vasculaires cérébraux et de mortalité) [162]. Enfin, un dernier résultat important à souligner, est la faible persistance retrouvée pour les benzodiazépines ; résultat étonnant puisque la plupart des études au Canada et à l'international rapportent une prévalence élevée pour cette classe. Il semble nécessaire de s'assurer que cette faible persistance ne soit pas la conséquence d'un report de prescriptions vers des molécules apparentées (zopiclone et zolpidem). Néanmoins, étant donné que ces hypnotiques ne sont plus remboursés au Québec et qu'ils coûtent relativement chers, il est plus probable que l'utilisation des benzodiazépines soit transférée vers d'autres molécules sédatives et hypnotiques telles que la trazodone ou encore la quétiapine.

Nos résultats permettent aussi d'identifier les individus les plus à risque d'être persistant à savoir les hommes, ceux d'âge supérieure à 75 ans, les sujets polymédiqués et

multimorbides et les sujets atteints de démence, de diabète ou bien de maladies cardiovasculaires ; ces individus pourront être ciblés dans de futures interventions en parallèle des classes les plus persistantes.

Nos analyses de sensibilité ont montré des différences significatives sur la mesure de la persistance en fonction des *permissible gap* testés, notamment pour la persistance à n'importe quel MPI. Cependant, nos résultats semblent robustes puisqu'en appliquant les différents *permissible gap*, il n'a pas été noté de variation importante de l'ordre de la persistance en fonction des différentes classes de MPI. De plus, les facteurs associés à la persistance étaient similaires indépendamment du *permissible gap* choisi. Ceci conforte le choix du *permissible gap* de 60 jours, qui était un bon compromis pour prendre en compte à la fois les traitements chroniques et capter les traitements pris au besoin et/ou aigus répétés.

Cependant, notre étude présente certaines limites inhérentes à l'utilisation des bases de données. Aussi, une limite supplémentaire pourrait être mentionnée, celle de ne pas avoir tenu compte des périodes de chevauchement lorsque le même MPI était poursuivi ; ce qui a pu sous-estimer la persistance. Néanmoins, l'utilisation d'un *permissible gap* de 60 jours a pu minimiser ce biais.

Enfin, notre étude soulevait la question de savoir si la durée d'exposition pourrait augmenter le risque d'effets indésirables. Une étude récente publiée après notre article, a en partie répondu à cette question, en montrant que les MPI pris potentiellement de façon chronique en ambulatoire avant une admission à l'hôpital et continués à la fin du séjour hospitalier augmentaient de 32 % la survenue d'effets indésirables dans les 30 jours suivant la fin d'hospitalisation [163]. Ainsi, bien que près de trois quart des sujets de notre étude ne sont pas persistants à 1 an avec un traitement par MPI, une utilisation chronique pourrait être responsable d'un taux non négligeable d'évènements indésirables chez les sujets persistants. Cependant, cette donnée est tout de même à reconfirmer dans la population générale âgée, car la population de cette étude canadienne constitue une population fragile (patients hospitalisés), plus à risque d'être exposée au risque iatrogène. De plus, bien que cette donnée renseigne sur une association entre la durée d'exposition à un MPI et le risque d'évènements indésirables, elle ne fournit pas de détail précis sur le délai (nombre de jours) entre l'initiation d'un MPI et le risque d'évènements indésirables. Enfin, outre la mise en évidence d'une association statistique, il est également nécessaire de vérifier la nature causale de cette association avec une vraie méthode d'imputabilité comme celle appliquée dans le domaine de la Pharmacovigilance. Ainsi, à l'avenir, d'autres études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer l'impact de la persistance sur la survenue d'évènements indésirables dans la population générale âgée, tout en vérifiant le lien de causalité des potentielles associations.

III.5. Conclusion sur l'utilisation des prescriptions potentiellement inappropriées en France et au Québec

Les données populationnelles des études conduites en France et au Québec confirment les données antérieures déjà publiées sur les PPI, à savoir une prévalence élevée malgré la diffusion de recommandations et d'alertes pour réduire le risque iatrogénique chez la population âgée. Les nouvelles données apportées par notre travail révèlent également que l'incidence et la persistance ne sont pas négligeables.

La prévalence des PPI en France semble plus élevée (56,7 %) qu'au Québec (48,3 %). Ces proportions ne peuvent pas totalement être comparées étant donné que des critères explicites différents ont été utilisés pour chaque étude. Cependant, en réalité, les prévalences sont sensiblement proches si nous excluons les duplications des critères explicites français pour avoir des critères comparables avec ceux de Beers ; la nouvelle prévalence est estimée à 48,7 %. De plus, d'autres similarités peuvent être mentionnées. Les IPP figurent parmi la classe la plus prévalente en France et au Québec, ainsi que les benzodiazépines. À noter, que la prévalence des benzodiazépines de longue durée d'action est légèrement plus élevée en France qu'au Québec (8,8 % *versus* 5,3 %) ; ceci est malheureusement en accord avec des données précédentes mentionnant la consommation plus élevée de benzodiazépines en France par rapport aux pays d'Amérique du Nord et même par rapport à d'autres pays d'Europe [164]. L'étude française a mis évidence des coûts directs importants attribués aux PPI et fournit de nouvelles données sur les PPI les plus coûteuses, à savoir les IPP et certaines duplications (antalgiques, antihypertenseurs). Ces deux types de PPI ont aussi été retrouvés comme les plus coûteux dans une étude irlandaise [98]. Néanmoins, les coûts des médicaments et les politiques de remboursement différant entre les pays, ces données populationnelles sur les coûts sont à comparer avec précaution avec d'autres pays.

Étant donné la fréquence élevée des PPI, ces études populationnelles mettent également en évidence une possible banalisation des PPI parmi la population âgée. En effet, les effets bénéfiques perçus des médicaments (effets positifs sur la qualité de vie, par exemple l'utilisation de benzodiazépines), l'absence de survenue d'effets indésirables et le non questionnement de la balance bénéfique/risque défavorable de certains médicaments, tels que les IPP pris sur le long terme, pourraient être des facteurs contribuant à cette banalisation [149, 157, 165]. Aussi, les prescripteurs et les patients sont tous deux contributeurs à cette potentielle banalisation. Du côté des médecins généralistes, des connaissances limitées sur les listes de médicaments inappropriés et de façon générale en pharmacologie gériatrique ont été rapportées, suggérant la nécessité de les sensibiliser et de

les éduquer davantage d'autant plus que la gériatrie fera de plus en plus partie des pratiques en médecine générale, suite au vieillissement de la population [67, 148, 166]. Du côté des patients, des interventions pour mieux les sensibiliser aux effets indésirables des médicaments et les impliquer davantage dans les décisions qui sont prises concernant leur traitement pourraient être des stratégies supplémentaires pour limiter les prescriptions inappropriées [167]. Enfin, cette banalisation pourrait être en partie responsable de la persistance de certaines PPI, dont les IPP.

D'un point de vue de santé publique, ces données indiquent la nécessité de renforcer la mise en place d'interventions à grande échelle visant à la fois à diminuer l'initiation des PPI mais aussi à déprescrire celles qui sont prévalentes et potentiellement persistantes. Nos études permettent de donner des pistes pour les futures interventions ; celles-ci doivent notamment se focaliser sur les IPP qui est à la fois une classe incidente, prévalente et persistante, et coûteuse en France. Aussi, les benzodiazépines demeurent une classe à toujours cibler. Bien que les benzodiazépines soient non persistantes dans l'étude québécoise, ce résultat mériterait d'être confirmé dans les données française de l'EGB et dans d'autres pays autre que le Canada. En effet, pour la France, les molécules apparentées aux benzodiazépines étant remboursées ainsi que la tendance plus élevée de la France à utiliser des benzodiazépines, pourraient potentiellement influencer l'estimation de la persistance. Outre les classes à cibler, il est aussi nécessaire de diminuer l'usage inapproprié des médicaments chez les patients les plus à risque d'être prévalent et/ou persistant, à savoir dans notre étude, les sujets plus âgés, polymédicamentés et multimorbides et présentant certaines maladies chroniques (démence, maladies mentales, maladies cardiovasculaires, diabète). Finalement, les sujets incidents « plus » jeunes et les femmes considérées comme des utilisatrices récurrentes ne sont pas les plus persistants. Cela peut éventuellement s'expliquer par le fait que les catégories d'âge de 65 à 74 ans sont généralement moins touchées par la multimorbidité et donc initient préférentiellement des traitements pour des pathologies aiguës. Concernant les femmes, dans notre étude, celles-ci utilisaient des classes peu persistantes (benzodiazépines) comparé aux hommes. En effet, les hommes étaient plus persistants étant donné qu'ils prenaient des traitements nécessitant d'être pris sur le long terme pour des pathologies chroniques (par exemple, sulfamides hypoglycémifiants, antiarythmiques).

Outre les classes et les sujets à risque à préférentiellement cibler, il apparaît dans l'ensemble que la persistance n'est pas négligeable et que les utilisateurs récurrents semblent fréquents, d'où la nécessité d'envisager la déprescription de certains médicaments pris de façon continue et/ou récurrente en parallèle de limiter l'initiation des PPI.

Ainsi, dans la dernière étape de ce mémoire de thèse, nous avons mené des travaux dans le domaine de la déprescription. Plus précisément, nous avons conduit une étude visant à mettre à disposition un outil pour explorer les attitudes et les perceptions des personnes âgées et des aidants vis-à-vis de la déprescription dans des pays francophones. A partir cet outil, nous avons pu quantifier les attitudes des personnes âgées et des aidants envers la déprescription dans ces mêmes pays francophones.

Partie IV. MISE À DISPOSITION D'UN OUTIL D'AIDE À LA DÉPRESCRIPTION POUR LES PAYS FRANCOPHONES

IV.1. Problématique

Depuis quelques années, le concept de déprescription commence à susciter de l'intérêt et faire partie de la démarche globale de réévaluation des traitements pour optimiser les prescriptions des personnes âgées, notamment pour réduire la polymédication et l'usage inapproprié des médicaments. La déprescription tout comme la prescription est un ensemble d'étapes et n'est pas un acte isolé ; il s'agit d'un processus qui nécessite à la fois l'implication des professionnels de santé et du patient. En effet, pour que ce processus soit optimal, il est nécessaire de prendre en compte les préférences et besoins du patient ; le patient joue donc un rôle clé dans la réussite des interventions de déprescription [118]. Seulement, la réticence des patients et/ou de leur entourage vis-à-vis de l'arrêt des médicaments, représente une des principales barrières rapportées par les médecins pour la mise en place de la déprescription en pratique courante [123]. Ainsi, un intérêt particulier s'est porté sur l'exploration des attitudes des personnes âgées par rapport à la déprescription, mais aussi sur les attitudes de leur entourage. Les aidants peuvent en effet avoir un rôle important dans la prise en charge des patients dépendants et/ou avec un déclin cognitif. Ainsi, le questionnaire anglophone *revised Patients' Attitudes Towards Deprescribing* (rPATD) développé à cet effet [131], a été largement utilisé dans de nombreux pays anglophones mais aussi dans d'autres pays pour lesquels une traduction du questionnaire a été nécessaire (Éthiopie, Malaisie, Jordanie, Pays-Bas) [129, 133, 170, 171]. Ces études internationales montrent des résultats encourageants ; 79,9 % à 92 % des personnes âgées seraient d'accord pour arrêter un médicament si recommandé par leur médecin, et 59 % à 87 % des aidants seraient d'accord à ce qu'on arrête un médicament pris par la personne dont ils s'occupent [123-135].

Cependant, bien que la France soit concernée par les mêmes problématiques que les autres pays, à savoir une polymédication élevée et des PPI fréquentes chez les personnes âgées, il n'existe pas de version française de ce questionnaire. Ainsi, il apparaît nécessaire d'adapter transculturellement et de valider le questionnaire rPATD en français afin que ce dernier puisse être utilisé en pratique et en recherche pour mieux comprendre et quantifier le ressenti des français face à la déprescription. De plus, une adaptation de ce questionnaire pour d'autres pays francophones concernés par des problématiques similaires peut s'avérer utile, tels que la Suisse, la Belgique et le Canada (province de Québec).

Enfin, bien que plusieurs études internationales aient été menées pour évaluer les attitudes des personnes âgées et/ou des aidants dans la population générale (en ambulatoire), à l'hôpital ou en institution, peu d'entre elles ont examiné et comparé les

attitudes dans différents lieux de soins où des différences pourraient émerger [132, 133]. Aussi, à notre connaissance, aucune étude n'a été conduite pour comparer les attitudes des personnes âgées et/ou des aidants entre différents pays ; ceci pourrait être une donnée utile pour juger si des interventions similaires pourraient être mises en place à grande échelle entre différents pays ou alors si celles-ci devraient être plutôt individualisées selon les pays.

Ainsi, dans ce dernier travail de thèse, une étude intitulée « Attitudes des Personnes âgées vis-à-vis de la Déprescription » ou « APaD » a été conduite dans un premier temps pour adapter transculturellement et valider le questionnaire anglophone rPATD dans quatre pays francophones. Dans un second temps, une étude ancillaire à l'étude APaD a été menée pour comparer les attitudes des personnes âgées et des aidants de ces quatre pays inclus dans des milieux de vie différents (à domicile, c'est à dire, en milieu ambulatoire et en institution).

IV.2. Objectifs

L'objectif de ce travail était double : i) adapter transculturellement les versions « personne âgée » et « aidant » de l'auto-questionnaire anglophone rPATD en français (rétro-translation) et valider leurs propriétés psychométriques parmi quatre pays francophones (Belgique, Canada, France et Suisse) et ii) comparer les attitudes des personnes âgées et des aidants vis-à-vis de la déprescription parmi les quatre pays francophones et déterminer les facteurs associés à ces attitudes.

IV.3. Considérations méthodologiques

Pour répondre au premier objectif de ce travail, deux étapes principales ont été conduites : i) l'adaptation transculturelle de l'auto-questionnaire en français, c'est à dire, sa traduction en français et ii) la validation des propriétés psychométriques des versions traduites (version « personne âgée » et « aidant ») où une étude de terrain multicentrique a été mise en place pour recruter des participants dans les quatre pays.

Pour le i), l'adaptation d'un questionnaire nécessite la mise en place d'un processus méthodologique rigoureux constitué de différentes étapes, qui repose à la fois sur la traduction du questionnaire vers la langue cible et une rétro-translation (ou traduction inversée) du questionnaire traduit vers la langue d'origine afin de vérifier l'équivalence du questionnaire traduit avec le questionnaire original. Il est en effet nécessaire de s'assurer que le questionnaire traduit mesure le même phénomène que le questionnaire d'origine (équivalence sémantique, idiomatique, expérientielle et conceptuelle) [172]. De plus, notre étude inclut différents pays francophones avec différentes cultures, ce qui amène encore plus de complexité pour aboutir à un questionnaire unique. Pour effectuer ces étapes, nous

avons suivi les recommandations internationales [173, 174]; ces étapes sont illustrées schématiquement dans la figure de l'**Annexe 4**.

Pour le ii), une étude transversale multicentrique a été mise en place dans les quatre pays francophones afin de valider les propriétés psychométriques du questionnaire français (version destinée aux personnes âgées et version destinée aux aidants). En effet, une fois le questionnaire traduit, celui-ci doit être fidèle et valide, ce sont des propriétés psychométriques essentielles à évaluer pour garantir que l'outil donne des résultats constants et mesure bien le phénomène que l'on veut mesurer [175].

L'étude APaD est une étude financée par la Mutuelle d'Assurances du Corps de Santé Français (MACSF) (appel à projet en 2018) et promue par le CHU de Limoges. Cette étude a été approuvée par les Comités d'éthique de chacun des pays à l'exception de la Suisse où cela n'était pas nécessaire. Concernant certaines modalités de déroulement de l'étude, le recrutement des participants (personnes âgées et/ou aidants) a dû tenir compte des disponibilités de recrutement de chacun des pays (domicile et/ou institution) tout en satisfaisant au nombre de sujets nécessaires à inclure pour effectuer les analyses statistiques. Ce recrutement a été effectué par des chercheurs et/ou des professionnels de santé dans chaque pays. Après avoir vérifié les critères d'inclusion et d'exclusion, une lettre d'information était distribuée aux personnes âgées et aidants éligibles ; la lettre d'information pour le recrutement en France est présentée en **Annexe 5**. Après accord des participants pour participer et le recueil ou non de leur consentement en fonction de la législation des pays, le questionnaire a été distribué sous format papier ; le questionnaire destiné à la France (version « personne âgée » et « aidant ») est présenté en **Annexe 6**. Les données ont été ensuite saisies par des chercheurs dans une base de données hébergée par le CHU de Limoges.

Pour le deuxième objectif de ce travail (étude ancillaire sur la comparaison des attitudes des personnes âgées et des aidants dans les quatre pays francophones), les principales considérations méthodologiques ont résulté de celles citées ci-dessus.

Ce travail a conduit à la rédaction d'un premier article scientifique accepté dans la revue *Research in Social and Administrative Pharmacy* (article sur la traduction et la validation). Pendant la préparation de cet article, des échanges ont eu lieu avec une équipe danoise (Dr Carina Lundby, Université de Odense) car ils ont effectué une traduction et une validation du questionnaire anglophone rPATD chez des personnes âgées vivant en institution et avec une espérance de vie limitée. Des similarités quant aux résultats, aux mêmes difficultés durant le recrutement des participants et pour l'utilisation future du

questionnaire en routine, nous ont amené à envisager de publier nos articles respectifs « *side-by-side* », en discutant chacun de nos articles dans nos manuscrits respectifs.

Un deuxième article scientifique (étude ancillaire) est en cours de relecture par les coauteurs.

IV.4. Étude sur l'adaptation transculturelle et la validation de l'auto-questionnaire rPATD en français (Étude APaD)

IV.4.1. Article

IV.4.1.1. Résumé

Objectif

L'objectif de cette étude était d'adapter transculturellement en français l'auto-questionnaire anglophone revised Patients' Attitudes Towards Deprescribing (rPATD) et de valider ses propriétés psychométriques.

Méthode

Le questionnaire français rPATD a été traduit en utilisant la méthode de rétro-translation. Les propriétés psychométriques ont été évaluées à la fois chez des personnes âgées de 65 ans et plus, vivant à domicile ou en institution et prenant au moins un médicament chronique et chez des aidants de personnes âgées présentant des caractéristiques similaires. Les participants ont été recrutés dans quatre pays francophones (Belgique, Canada, France et Suisse). La validité apparente et de contenu ont été évaluées durant le processus de traduction. La validité de construit (Analyse factorielle exploratoire (AFE)) et la consistance interne (coefficient alpha de Cronbach) ont été calculés chez les participants sans données manquantes. La fidélité *test-retest* a été évaluée à l'aide du coefficient de corrélation intra-classe (CCI) dans un sous-groupe de participants.

Résultats

Au total, 320 questionnaires (personnes âgées) et 215 questionnaires (aidants) ont été inclus pour évaluer la validité de construit et la consistance interne. L'EFA a extrait quatre facteurs dans les versions du questionnaire destinées aux personnes âgées et aux aidants, conformément au questionnaire anglophone rPATD. La consistance interne était satisfaisante pour trois facteurs dans les deux versions (alpha de Cronbach > 0,70) avec une consistance interne plus faible pour le facteur relatif aux préoccupations concernant l'arrêt. Globalement, une bonne fidélité *test-retest* a été retrouvée pour tous les facteurs dans la version destinée aux aidants (CCI > 0,75) tandis que pour la version destinée aux personnes âgées, les valeurs des CCI étaient en faveur d'une fidélité modérée à bonne.

Conclusion

Le questionnaire français rPATD présente globalement de bonnes propriétés psychométriques et peut être utilisé pour explorer les attitudes vis-à-vis de la déprescription chez les personnes âgées et les aidants francophones.

IV.4.1.2. Article publié

*Roux B, Sirois C, Niquille A, Spinewine A, Ouellet N, Péteïn C, Sibille FX, Csajka C, Reeve E, Villeneuve C, Laroche ML. **Cross-cultural adaptation and psychometric validation of the revised Patients' Attitudes Towards Deprescribing (rPATD) questionnaire in French.** Res Social Adm Pharm. 2020 Nov 10; S1551-7411(20)31170-0. doi: 10.1016/j.sapharm.2020.11.004. Online ahead of print.*



Contents lists available at ScienceDirect

Research in Social and Administrative Pharmacy

journal homepage: www.elsevier.com/locate/rsap

Cross-cultural adaptation and psychometric validation of the revised Patients' Attitudes Towards Deprescribing (rPATD) questionnaire in French

Barbara Roux^{a,b,*}, Caroline Sirois^{c,d,e}, Anne Niquille^{f,g,h}, Anne Spinewine^{i,j}, Nicole Ouellet^k, Catherine Péteïn^l, François-Xavier Sibille^{l,m}, Chantal Csajka^{h,n}, Emily Reeve^{o,p,q}, Claire Villeneuve^{a,b}, Marie-Laure Laroche^{a,b}

^a Centre of Pharmacovigilance and Pharmacoepidemiology, Department of Pharmacology-Toxicology and Centre of Pharmacovigilance, University Hospital of Limoges, Limoges, France

^b INSERM UMR 1248, Faculty of Medicine, University of Limoges, Limoges, France

^c Faculty of Medicine, Department of Social and Administrative Pharmacy, Laval University, Quebec, Canada

^d Centre of Excellence on Aging of Quebec, Quebec, Canada

^e Centre de Recherche sur les soins et les services de premières lignes de l'Université Laval, Quebec, Canada

^f Community Pharmacy, Center for Primary Care and Public Health (Unisanté), University of Lausanne, Lausanne, Switzerland

^g Community Pharmacy, Institute of Pharmaceutical Sciences of Western Switzerland, University of Geneva, University of Lausanne, Geneva, Switzerland

^h Center for Research and Innovation in Clinical Pharmaceutical Sciences, Institute of Pharmaceutical Sciences of Western Switzerland, University Hospital and University of Lausanne, Lausanne, Switzerland

ⁱ UCLouvain, Louvain Drug Research Institute, Clinical Pharmacy Research Group, Brussels, Belgium

^j CHU UCL Namur, Pharmacy Department, Yvoir, Belgium

^k Department of Nursing, University of Quebec at Rimouski, Rimouski, Canada

^l UCLouvain, Institute of Health and Society, Brussels, Belgium

^m CHU UCL Namur, Geriatric Medicine, Yvoir, Belgium

ⁿ School of Pharmaceutical Sciences, Institute of Pharmaceutical Sciences of Western Switzerland, University of Geneva, Geneva, Switzerland

^o Quality Use of Medicines and Pharmacy Research Centre, UniSA: Clinical and Health Sciences, University of South Australia, Adelaide, SA, Australia

^p Geriatric Medicine Research, Faculty of Medicine, Dalhousie University and Nova Scotia Health Authority, Halifax, NS, Canada

^q College of Pharmacy, Dalhousie University, Halifax, NS, Canada

ARTICLE INFO

Keywords:

Deprescribing
Older adults
Caregivers
Cross-cultural adaptation
French-language questionnaire
Psychometric properties

ABSTRACT

Background: The revised Patients' Attitudes Towards Deprescribing (rPATD) questionnaire allows capture of the beliefs and attitudes of older adults and caregivers towards deprescribing.

Objectives: To translate and validate the rPATD questionnaire into French.

Methods: The French rPATD was translated using forward-backward translation. Psychometric properties were evaluated in both older adults ≥ 65 years living in the community or in institutions and who were taking at least one chronic medication and in caregivers of older adults with similar characteristics. Participants were recruited in four French-speaking countries (Belgium, Canada, France and Switzerland). Face and content validity were assessed during the translation process. Construct validity (exploratory factor analysis (EFA)) and internal consistency (Cronbach's alpha) were investigated in questionnaires without missing data. Test-retest reliability was evaluated using intra-class correlation coefficient (ICC) in a sample of participants.

Results: In total, 320 questionnaires from older adults and 215 questionnaires from caregivers were included to evaluate construct validity and internal consistency. EFA extracted four factors in the older adults' and caregivers' versions of the questionnaire consistent with the English rPATD. The extracted factors related to the perceived burden of medication taking, the beliefs in appropriateness of medications, concerns about stopping medications and the level of involvement in making decisions and of knowledge of medications. Internal consistency was satisfactory for three factors for both versions (Cronbach's alpha > 0.70), with lower internal consistency in the concerns about stopping factor. Test-retest reliability was overall good for all factors in the

Abbreviations: rPATD, revised patients' attitudes towards deprescribing; EFA, exploratory factor analysis; ICC, intra-class correlation coefficient; KMO, Kaiser-Meyer-Olkin.

* Corresponding author. Centre of Pharmacovigilance and Pharmacoepidemiology, Department of Pharmacology-Toxicology and Centre of Pharmacovigilance, University Hospital of Limoges, INSERM UMR 1248, Faculty of Medicine, University of Limoges, Limoges, France.

E-mail address: barbara.roux@unilim.fr (B. Roux).

<https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2020.11.004>

Received 22 July 2020; Received in revised form 4 November 2020; Accepted 5 November 2020

Available online 10 November 2020

1551-7411/© 2020 Elsevier Inc. All rights reserved.

caregivers' version (ICC > 0.75) while for the older adults' version, moderate (ICC range: 0.75–0.50) to good ICC values were found.

Conclusions: The French rPATD presents globally good psychometric properties and can be used to explore attitudes towards deprescribing in French-speaking older adults and caregivers.

Introduction

Polypharmacy is common in older adults with multimorbidity¹ and may be associated with potentially inappropriate medication use and numerous negative health outcomes.² Deprescribing, defined as “the process of withdrawal of inappropriate medication, supervised by a health care professional with the goal of managing polypharmacy and improving outcomes”,³ may be an optimal way to tackle the harms associated with polypharmacy. Deprescribing may be also considered when a patient receives only one medication that could be potentially inappropriate.

To be successful, deprescribing interventions should be patient-centered and require the involvement of patients, caregivers, prescribers and other health care professionals.⁴ However, patients' and/or family members' reluctance to stop medications has been reported by physicians as a significant barrier to deprescribing in clinical practice.⁵ The main reasons of this reluctance may be, among others, belief in the appropriateness of medications with the hope for future benefits, fear of cessation, in particular fear of relapses and withdrawal symptoms, and a previous bad experience when a medication was stopped.⁶

To quantitatively capture the potential barriers and facilitators towards deprescribing, Reeve et al. developed the Patients' Attitudes Towards Deprescribing (PATD) questionnaire in Australia.⁷ Published in 2012, the questionnaire explored the attitudes, beliefs and experiences of older adults about deprescribing.⁷ A revised version, the revised Patients' Attitudes Towards Deprescribing (rPATD) questionnaire was developed and validated in 2016 among older adults and caregivers in Australia.⁸ The rPATD includes a version for both older adults (22 items) and caregivers (19 items) and contains four main factors with four to five questions in each factor.⁸ The four main factors address the perceived burden of medications, the beliefs in appropriateness of medications, the concerns about stopping medications and the level of involvement in healthcare decisions and of knowledge of medications. The rPATD displayed acceptable validity and reliability for both older adults' and caregivers' versions.⁸

Prior international studies have described attitudes of older adults and/or caregivers towards deprescribing using the PATD questionnaire or its revised version in the community,^{9–15} in the hospital setting^{16–19} and in residential care facilities.²⁰ In non-English speaking countries, the majority of studies have translated the questionnaire using forward-backward translation into Danish,⁹ Malay and Mandarin²¹, Amharic,¹⁷ Italian,¹⁹ Dutch²² and Arabic.²³ To date, there is no French version of the rPATD questionnaire. Such a tool adapted to the French language is needed to capture the attitudes and beliefs of older people about deprescribing in French-speaking countries, which are confronted with issues of polypharmacy and potentially inappropriate medication use.^{24–28} In addition, it is necessary to perform a validation of the French adapted questionnaire in order to ensure that it presents good psychometric properties for appropriate use in clinical and research practices in French-speaking countries.²⁹ Indeed, measuring instruments should be accurately validated during cross-cultural adaptation process as the validity of the original questionnaire may change across countries, different cultures and languages.²⁹ Quantifying how deprescribing is perceived by older adults and caregivers may facilitate a dialogue about deprescribing by identifying patients' specific barriers and/or facilitators to deprescribing in clinical practice while in research, it may help to target deprescribing educational programs and interventions.

Thus, this study aimed to translate the rPATD questionnaire (older adults' and caregivers' versions) into French and to evaluate

psychometric properties of the French version in four French-speaking countries (Belgium, Canada, France and Switzerland).

Methods

Questionnaire

The questionnaire used for this study was the revised Australian-validated (English language) Patients' Attitudes Towards Deprescribing questionnaire (rPATD) developed by Reeve et al., in 2016.⁸ The revised questionnaire includes two versions (older adults' and caregivers' versions) which can be used independently. These two versions allow exploration of attitudes, beliefs and experiences of older adults and caregivers about their medications or respectively those of their care recipients and deprescribing. The rPATD contains questions grouped into four factors: 1) Burden factor (perceived burden of medications), 2) Appropriateness factor (belief in appropriateness of medications), 3) Concerns about stopping factor (concerns about stopping medications), 4) Involvement factor (involvement in medication management and knowledge of medications). Each factor includes five or four questions. It also has two additional global questions which are not comprised in the factors, “Overall, I am satisfied with my current medicines” and “If my doctor said it was possible, I would be willing to stop one or more of my regular medicines”. The older adults' and caregivers' versions contain 22 questions and 19 questions, respectively. The two versions include similar items with the exception of three items that were removed in the caregivers' version due to no equivalent questions compared to the older adults' version (inconvenience to take medications every day, concern about missing out on future benefits and good understanding of the reasons why each medicine was prescribed). Participants must answer each question using a 5-point Likert scale (1 = strongly agree, 2 = agree, 3 = unsure, 4 = disagree, and 5 = strongly disagree). An average score (between 1 and 5) is then calculated for each factor.⁸ The higher the score, greater the perceived burden, concerns about stopping and participants involvement. The scoring is reversed for the appropriateness factor so that a higher score indicates a greater belief in appropriateness of their/their care recipients' medications. There is no global score for the questionnaire.

Translation and cross-cultural adaptation

The aim of the translation and cross-cultural adaptation process is to reach semantic, idiomatic, experiential and conceptual equivalence between the English rPATD questionnaire and the French version.³⁰ This process was conducted according to guidelines of Beaton et al.²⁹ and Wild et al.³¹ and consisted of a forward and backward translation procedure. Consent to translate the English rPATD questionnaire into French was obtained from the primary author of the questionnaire (ER) who was also a member of the expert committee involved in the adaptation process.

In a first step, four native French-speaking translators, from each of the participating countries (Belgium, Canada, France and Switzerland) and with fluent English language skills, independently translated the English version of the rPATD (older adults' and caregivers' versions) into French (forward translation). Translators were informed of the concept of the questionnaire and each had a medical background/qualification. A multidisciplinary expert committee reviewed the four translations throughout group discussion during a 1-h videoconference in order to obtain consensus for one single translation of each of the

French versions (older adults' and caregivers' versions). This expert committee was composed of a methodologist, two clinical pharmacologists, two pharmacists, a nurse, a general practitioner, a geriatrician, an older adult, a caregiver and three of the translators who participated in the forward translation. At the end of this step, some discrepancies between some idiomatic expressions or words between countries were outlined; some examples are further presented in the results section.

In a second step, a backward translation of both French versions into English (source language) was performed by two native English-speaking translators with fluent French language skills. One translator was informed of the concept of the questionnaire and had a public health background. The other translator was uninformed and had no scientific background. The two translators were blinded regarding the English rPATD questionnaire and translated the French versions independently. Similarly to the forward translation, the same expert committee, including the main developer of the original questionnaire (ER), reviewed the back-translation during a videoconference. A comparison between the English versions of the rPATD and the retro-translated English versions was then performed and allowed for further refinement of the French versions of rPATD to correct any inconsistencies in the meaning of words when needed.

During a pre-test phase, the French rPATD was tested in a sample of older adults and caregivers recruited from three countries (France, Belgium and Switzerland) in order to evaluate face and content validity. Inclusion and exclusion criteria of these participants were similar to those described below in the section "Design and population" for the evaluation of psychometric properties. Participants recruited in this testing phase were included in the final population used to perform psychometric validation of the French questionnaire. Due to time constraints, participants from Quebec (Canada) were not involved. The questionnaire was given for self-administration to participants with a researcher present. During this pre-test phase, the face and content validity of the questionnaire was evaluated using cognitive interviews.^{31,32} Face validity is defined as "the degree to which test respondents view the content of a test and its items as relevant to the context in which the test is being administered".³³ For some authors, the face validity is an aspect of the content validity and may be defined as "the degree to which the items of a health-related patient-reported outcome instrument indeed looks as though they are adequate reflection of the construct to be measured".³⁴ During cognitive interviews, the understanding and clarity of items, ease to use and time required to complete it were assessed. Participants could verbalize questions that were difficult to answer and suggest alternative wording.

Following the pre-test phase, the expert committee assessed some aspects of the content validity (relevance and comprehensiveness of the questionnaire items)³⁴ and approved the final version of the French rPATD (older adults' and caregivers' versions).

Design and population study

A multicentre cross-sectional study was conducted from 1 July 2018 to 1 March 2019 in four French-speaking countries (Belgium, Canada, France and Switzerland) in order to assess psychometric properties. Older adults aged 65 years and older who had been taking at least one chronic medication (i.e. use ≥ 3 months) and lived in the community or in institutions (residential aged care facilities, institutions for independent elders and community organizations), excluding hospitalized patients, were eligible for inclusion in accordance with the criteria used by Reeve et al.⁸ Older patients unable to complete the questionnaire (due to cognitive decline, visual impairment, etc.) or to speak and understand French were excluded. Similarly, caregivers caring for older adults with the same characteristics described above were included. A caregiver was defined as having any role in the management of an older person's health and/or medications; it could have been a family member, friend or any other person (excluding paid carers, such as nurses). We excluded caregivers aged <18 years and those unable to complete the

questionnaire in French.

Recruitment and questionnaire administration

Older adults and caregivers were recruited through advertisements, health care professionals or directly by approved researchers in Belgium, Canada, France and Switzerland in different settings (community pharmacies, community centres, hospital outpatient clinics, general practitioner's consultations, residential aged care facilities, institutions for independent elders and community organizations) as per approved protocols in each country. Older adults and caregivers were recruited independently, that is, the older adult-caregiver pair could not be included as both "older adult" and "caregiver" participants. Participants were screened for eligibility by researchers or health care professionals in each country, who verified inclusion and exclusion criteria. Eligible participants were informed of the aims and objectives of the study and were then invited to participate. The paper versions of the older adults' and caregivers' questionnaires were administered by researchers or health care professionals. No financial incentives were provided for the recruitment and administration of the questionnaires. Participants had to self-complete the questionnaire and rated their agreement using the 5-point Likert scale. In addition to completing the self-administered questionnaire, participants were invited to provide some socio-demographic information including age, sex, living arrangement, relationship of care recipient (for caregivers), number of regular medications, medication management and level of education. Each country adapted some items of the socio-demographic data included in their questionnaires (e.g. level of education, the terminology of which differed across countries). Therefore, taking these adaptations into account, there was a questionnaire (older adults' and caregivers' version) for each French-speaking country (however, the French rPATD was consistent among the four different countries).

Sample size calculation

Sample size was determined by applying a ratio of 10:1 (10 older adults or caregivers for each questionnaire item) according to Costello and Osborne's method.³⁵ The resulting sample size was therefore 220 older adults for the 22-item questionnaire and 190 caregivers for the 19-item questionnaire. Taking into account a maximum percentage of missing responses of 20%, we aimed to include at least 275 older adults and 240 caregivers. The number of participants to be recruited was fairly distributed over the four French-speaking countries according to the older adults' living arrangement (in the community or in institutions) and the likely recruitment achievable in each of the settings.

Evaluation of psychometric properties

As described above, the content and face validity were respectively performed during the transcultural adaptation process by an expert committee and during the pre-test phase in a sample of individuals.

Construct validity was assessed through structural validity, an aspect of construct validity that refers to "the degree to which the scores of a health-related patient-reported outcome instrument are an adequate reflection of the dimensionality of the construct to be measured".³⁶ In order to assess construct validity, an exploratory factor analysis (EFA) with oblique promax rotation was conducted to examine the structure of the questionnaire and identify if new underlying factors specific to French-speaking population might emerge. Promax rotation was chosen because there are correlations between factors in the original rPATD questionnaire.⁸ The assumptions required to perform an EFA were verified using the Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) statistic (quality of intra-item correlations) and Bartlett's test of sphericity (appropriateness of data for factor analysis). Eigenvalues and scree plots were used to determine the number of extracted factors. Factors with eigenvalues >1 were considered as significant and retained in the analysis. The

combination of items most significantly associated with a factor was determined using promax rotation which permits correct visualization of the factor loading after rotation of each item on the factors. Items with a factor loading value > 0.30 for one factor were judged significant and thus regrouped within the corresponding factor. Cross-loadings were considered if an item loaded into two or more factors.

The reliability of the questionnaire was investigated through evaluation of the internal consistency and the stability (test-retest reliability). Internal consistency is defined as “the extent to which items in a questionnaire are correlated (homogeneous), thus measuring the same concept”³⁶ while test-retest reliability refers to “the extent to which scores for patients who have not changed are same for repeated measurement over time”.³⁴ Internal consistency was considered satisfactory for a Cronbach’s alpha value > 0.70 for each factor score.³⁶ Item total correlation coefficients for each specific item using Spearman correlation were also reported (correlation between a single item and the total score of each factor) to check if each item is consistent with the total score of the factor. Item-total correlations with Spearman correlation coefficient values > 0.20 were considered as satisfactory.^{37,38} The test-retest reliability was measured in a sample of participants who agreed to complete the questionnaire twice at 1–3 weeks intervals. This time interval was also used in the original rPATD validation study and reported in other similar studies.^{8,39} A sample of at least 20 older adults and 20 caregivers was chosen as acceptable to evaluate test-retest reliability in accordance with the methodology used in the original rPATD validation study.⁸ These participants were only recruited in France for logistical reasons. Participants who returned the questionnaire after more than 3 weeks were excluded. Weighted Kappa coefficient for categorical variables (items of the questionnaire) and intra-class correlation coefficient (ICC agreement, two-way random effects model with single measurement) for quantitative variables (factor scores) were used to estimate the test-retest reliability.^{40–43} Weighted Kappa coefficient and ICC were reported as the most appropriate parameters for measure test-retest reliability.³⁶ Agreement was considered “slight”, “fair”, “moderate”, “substantial” and “almost perfect” for weighted Kappa coefficient values 0.00–0.20, 0.21–0.40, 0.41–0.60, 0.61–0.80 and > 0.80 , respectively.⁴⁴ ICC values > 0.75 , 0.75–0.50 and < 0.50 were considered “good”, “moderate” and “poor”, respectively.⁴⁵

Evaluation of global acceptability, floor and ceiling effects

The global acceptability of the questionnaire was considered to be adequate if the percentage of missing data was $< 20\%$.⁴⁶ Floor and ceiling effects were assessed for each factor and were considered if scores of each factor reached the highest or lowest value for at least 15% of the responses of the questionnaires.³⁶ Asymmetry indices were also used to determine the presence of a floor or a ceiling effect for each factor score. Positively/negatively skewness values refer to a floor/ceiling effect, respectively.⁴⁷

Statistical analysis

Data were coded and analyzed using SAS Studio version 3.8 and R version 3.6.1 using the psy R package. Descriptive statistics were performed to describe participants’ characteristics. Means with standard deviations were reported for continuous data and frequency and percentages for categorical data. The statistical significance for all analyses was set at $p < 0.05$ (two-sided). Questionnaires with at least one missing data were excluded from analyses.

Ethics

This study was approved by the Ethical review boards of the University Hospital of Limoges (no. 268/2018/24), the University Hospital of UCL Namur (NUB B039201836742) and the University of Quebec at Rimouski (CER-101-745). No ethical approval was required for

Switzerland. All participants participated anonymously and voluntarily to the study. Each participant has signed a written informed consent in Belgium while in France patient consent was not required since the study was classified as a human and social study. In Quebec, the consent was considered explicit when participants completed the questionnaire. All data were anonymized.

Results

Translation and cross-cultural adaptation process

During the process of forward and backward translation, some changes considered as appropriate were made by the experts to improve readability and cultural appropriateness. Discrepancies between some idiomatic expressions or words specific to each country were addressed. For example, there was a discussion about the word “stressed” (item 13 for older adults’ version and item 11 for caregivers’ version). In Belgium, France and Switzerland, this word refers to a stressful situation while in Canada (province of Quebec), this word refers to a worrying situation. Consequently, we considered the two words (stressed and worried) in the questionnaire (i.e. “I get stressed/worried whenever changes are made to my medicines”) to retain the original intent of the question and maximise cross-country validity.

The median age of older adults ($n = 9$) and caregivers ($n = 9$) involved in the pre-testing was 85 years (IQR: 74–88) and 61 years (IQR: 57–70), respectively, with 56% and 89% women. The participants considered the questionnaire to be easy to use with an acceptable completion time (on average, 12.7 min for older adults and 10 min for caregivers). The understanding of questions was correct for the majority of participants, but some participants needed help to complete the questionnaire, especially older adults (e.g. misunderstanding of scale use). Following this pre-test phase, feedback and researcher observations were taken into account to improve the questionnaire. For instance, the items of the 5-point Likert response scale were slightly changed to “yes, absolutely; yes in part; without opinion or undecided; no not really; no not at all”. Moreover, due to the need for assistance in completing the questionnaire from some participants, in the widespread administration of the questionnaire we allowed (when necessary during the questionnaire administration) the researcher to clarify questions (particularly for older adults living in institutions) and to record this information on questionnaires.

Finally, all items were considered as relevant and comprehensiveness by the expert committee. The final French rPATD was thus approved with no further refinement ([Appendix 1](#)).

Characteristics of the study population

A total of 367 older adults and 255 caregivers responded to the questionnaires. Participants with incomplete responses and/or multiple responses to a single item were excluded ($n = 47$ older adults, $n = 40$ caregivers). Data analysis was therefore conducted on 320 older adults and 215 caregivers. Distribution of included participants in each country is presented in [Table 1](#). The median age of older adults was 80 years (IQR: 71–87), 61.6% were women and 62.5% lived in the community. The median age of caregivers was 64 years (IQR: 55–72) and 74.4% were women. Caregivers were caring for older adults with a median age of 84 years (IQR: 79–90), 52.1% of whom lived in the community. Almost half of older adults (50.9%) and 70.9% of care recipients were taking at least 5 regular medications. The majority of older adults (60.9%) self-managed their medications while for one out of two care recipients (53.5%), medication management was mainly done by a paid carer, especially in older adults living in institutions (80.9%). Overall, 53.7% of older adults needed assistance to complete the questionnaire (this aspect was not recorded for caregivers).

Differences were observed between participants with incomplete responses (excluded participants) and complete responses (included

Table 1
Socio-demographic characteristics of the study population (n = 320 older adults, n = 215 caregivers).

Characteristic	Older adults		Caregivers		Care recipients of caregivers	
	N ^a	Value	N ^a	Value	N ^a	Value
Age	319		213		215	
Median (IQR)		80 (71–87)		64 (55–72)		84 (79–90)
Sex, n (%)	320		215		215	
Male		123 (38.4)		55 (25.6)		72 (33.5)
Female		197 (61.6)		160 (74.4)		143 (66.5)
Countries, n (%)						
Belgium		89 (27.8)		37 (17.2)		
Canada (province of Quebec)		83 (25.9)		61 (28.3)		
France		75 (23.5)		70 (32.6)		
Switzerland		73 (22.8)		47 (21.9)		
Living arrangement, n (%)	320		215			
Community		200 (62.5)				112 (52.1)
Belgium		63 (31.5)				32 (28.6)
Canada (province of Quebec)		77 (38.5)				39 (34.8)
France		60 (30.0)				41 (36.6)
Switzerland		0				0
Institution ^c		120 (37.5)				103 (47.9)
Belgium		26 (21.7)				5 (4.9)
Canada (province of Quebec)		6 (5.0)				31 (19.4)
France		15 (20.0)				20 (30.1)
Switzerland		73 (60.8)				47 (45.6)
Number of regular medications	273				151	
Median (IQR)		5 (3–6)				6.0 (4–8)
n (%)						
1–4		134 (49.1)				44 (29.1)
5–9		112 (41.0)				78 (51.7)
10–14		23 (8.4)				24 (15.9)
≥15		4 (1.5)				5 (3.3)
Relationship of care recipient, n (%)			215			
Spouse		NA		64 (29.7)		
Children		NA		82 (38.1)		
Sibling		NA		12 (5.6)		
Other relative		NA		47 (21.9)		
Other non-relative		NA		10 (4.7)		
Medication management^b, n (%)	320				215	
Self-manage		195 (60.9)				45 (20.9)
Spouse		10 (3.1)				31 (14.4)
Other relative		5 (1.6)				44 (20.5)

Table 1 (continued)

Characteristic	Older adults		Caregivers		Care recipients of caregivers	
	N ^a	Value	N ^a	Value	N ^a	Value
Paid carer		121 (37.8)				115 (53.5)
Other non-relative		0				9 (4.2)
Level of education, n (%)	318		214		213	
Primary education (elementary school)		73 (22.9)		13 (6.1)		87 (40.9)
Lower secondary education		83 (26.1)		50 (23.4)		52 (24.4)
Upper secondary education (high school)		75 (23.6)		70 (32.7)		45 (21.1)
Higher education (university)		87 (27.4)		81 (37.8)		24 (11.3)
Do not know		NA		NA		5 (2.3)
Help to complete questionnaire, n (%)	301	173 (57.5)		NA		
Community		183 (32.8)		NA		
Institution ^c		118 (95.8)		NA		
Factor scores, mean (SD)^d	320		215			
Burden		2.4 (1.1)		2.8 (1.0)		
Appropriateness		3.7 (1.0)		3.5 (1.0)		
Concerns about stopping		2.3 (0.9)		2.8 (1.0)		
Involvement		4.1 (1.0)		4.0 (1.0)		

IQR, Interquartile range; NA, Not applicable; SD, Standard deviation.

^a Individuals without missing data for this question.

^b Multiple responses to this question were allowed.

^c Residential aged care facilities, institutions for independent elders and community organizations.

^d Factor scores range between 1 and 5. Higher scores indicate greater perceived burden of medications, belief in appropriateness of medications, concerns about stopping, and involvement in medication management.

participants) in both older adults and caregivers. Older adults who were excluded used less assistance to complete the questionnaire (25%) than those who were retained in analysis (57.5%) ($p = 0.0001$). Excluded participants were also more likely to self-manage their medications (85.1% vs 60.0%; $p = 0.0013$) or have a paid carer to do so (37.8% vs 4.3%; $p < 0.0001$) compared to included older adults. Caregivers who were excluded were more likely to be older (mean age: 70.8; SD 9.4) than those who were included (mean age: 63.2; SD 12.8) ($p < 0.0001$) and had a lower level of education (compared to higher education) (92.5% vs 62.2%) ($p = 0.0003$).

Construct validity

The assumptions required to conduct an EFA were confirmed for older adults' data with good sampling adequacy (KMO statistic: 0.79) and a significant Bartlett's test of sphericity ($p < 0.0001$) (items were not independent of each other). As in the validation of the English rPATD questionnaire, the EFA of the 20-item questionnaire extracted four factors with eigenvalues >1 (the two global items of the questionnaire (items 21 and 22) were not included in the EFA in the same way as the final EFA carried out in the English rPATD validation study⁸). The first, second, third and fourth factors accounted for 51%, 27%, 14%

and 10% of the total variance. The scree plot also supported the 4-factor structure of the questionnaire with a curve of eigenvalues according to the factors extracted that flattened out after the fourth factor. The results of promax rotation showed that after rotation five items loaded sufficiently onto each factor (factor loading value > 0.3) and that the grouping of items within each factor was consistent with the English rPATD questionnaire (Table 2). No items loaded with factor loading value > 0.30 onto two or more factors.

The EFA conducted on caregivers' data showed great KMO statistic (0.84) and a significant Bartlett's test of sphericity ($p < 0.0001$). Four factors with eigenvalues >1 were extracted from the 17-item questionnaire (the two global questions (items 18 and 19) were not included in the EFA) and the scree plot confirmed the 4-factor structure. The first, second and third factors accounted for 72%, 18% and 10% of the total variance while the fourth factor explained 6% of the total variance. Using promax rotation, items were grouped the same as the older adults' version and the English version with the exception of item 10 (side effects) which had a factor loading of 0.29 on the appropriateness factor in the caregivers' version (Table 2). This item was nevertheless retained in the final questionnaire since the factor loading value was almost significant, i.e. close to the value of 0.30.

Internal consistency

The Cronbach's alpha values for burden, appropriateness and involvement factors were satisfactory for both older adults' and caregivers' versions with Cronbach's alpha varying between 0.75 and 0.80 and 0.78 and 0.88, respectively (Table 2). The factor for concerns about stopping was unsatisfactory according to pre-defined criteria with

values of 0.68 for older adults' and 0.60 for caregivers' questionnaires. All items showed satisfactory correlations with the total scores of each factor in both older adults' and caregivers' versions (Table 2).

Test-retest reliability

Of the 23 older adults and 30 caregivers who were asked to complete the questionnaire a second time, 21 and 23 respectively returned the completed questionnaire within 3 weeks. Older adults with incomplete responses to questionnaires ($n = 2$) were excluded. Similarly, caregivers with missing data ($n = 5$) and those who completed the second questionnaire in more than 3 weeks ($n = 3$) were not retained in the analysis. Overall, 19 older adults with a median age of 75 years (IQR: 71–84) and 15 caregivers with a median age of 62 years (IQR: 52–67) were included in the test-retest reliability analysis. The scores of the burden, appropriateness and involvement factors for older adults' and caregivers' versions presented globally good reliability with ICC between 0.80 to 0.84 and 0.77 to 0.91, respectively (Table 2). The concerns about stopping factor in the older adults' version showed moderate reliability (ICC value of 0.65), and good reliability in the caregivers' version (0.82). Results of the weighted Kappa coefficient of the questionnaire items varied between 0.09 and 0.82 for the older adults' version and between 0.44 and 0.90 for the caregivers' version (Table 2).

Global acceptability, floor and ceiling effect of the French version

The global acceptability was considered satisfactory for both versions of the questionnaire with 12.8% of missing data for participants (older adults' version) and 15.7% (caregivers' version). Appropriateness

Table 2
Results of psychometric properties of the French rPATD questionnaire.

	Factor loading		Internal consistency ^a		Test-retest reliability ^b	
	Older adults (N = 320)	Caregivers (N = 255)	Older adults (N = 320)	Caregivers (N = 215)	Older adults (N = 19)	Caregivers (N = 15)
			Cronbach's alpha (95% CI)		ICC (95% CI)	
Burden factor			0.80 (0.75–0.83)	0.78 (0.72–0.82)	0.85 (0.64–0.95)	0.91 (0.82–0.96)
Question 1 (money/expensive medicines)	0.53	0.49	0.45	0.44	0.65	0.56
Question 2 (inconvenient)	0.38	NA	0.51	NA	0.46	NA
Question 3 (large number of medicines)	0.80	0.84	0.72	0.67	0.73	0.90
Question 4 (burden)	0.49	0.33	0.58	0.49	0.76	0.63
Question 5 (too many medicines)	0.77	0.73	0.71	0.76	0.72	0.61
Appropriateness factor			0.80 (0.76–0.83)	0.88 (0.68–0.80)	0.84 (0.52–0.95)	0.78 (0.44–0.91)
Question 6 (one or more medicines that I no longer need)	0.61	0.64	0.62	0.72	0.44	0.44
Question 7 (would like to try stopping)	0.77	0.94	0.68	0.77	0.27	0.71
Question 8 (reduce the dose)	0.72	0.86	0.68	0.78	0.66	0.74
Question 9 (not working)	0.62	0.67	0.63	0.72	0.39	0.59
Question 10 (side effects)	0.35	0.29	0.42	0.55	0.70	0.40
Concerns about stopping factor			0.68 (0.63–0.72)	0.60 (0.48–0.68)	0.66 (0.33–0.87)	0.83 (0.54–0.96)
Question 11 (reluctant to stop a long-term medicine)	0.62	0.31	0.50	0.25	0.46	0.51
Question 12 (missing out on future benefits)	0.79	NA	0.47	NA	0.34	NA
Question 13 (stressed)	0.53	0.64	0.47	0.43	0.42	0.53
Question 14 (giving up)	0.41	0.54	0.39	0.43	0.09	0.66
Question 15 (previous bad experience)	0.38	0.61	0.34	0.41	0.82	0.60
Involvement factor			0.75 (0.68–0.80)	0.78 (0.75–0.82)	0.79 (0.34–0.95)	0.90 (0.63–0.99)
Question 16 (good understanding)	0.54	NA	0.33	NA	0.34	NA
Question 17 (know current medicines)	0.61	0.55	0.42	0.54	0.57	0.56
Question 18 (know as much as possible)	0.71	0.68	0.52	0.57	0.76	0.76
Question 19 (involved in decisions)	0.70	0.77	0.57	0.60	0.66	0.70
Question 20 (always ask if I don't understand)	0.51	0.75	0.41	0.61	0.64	0.59
Global questions						
Question 21 (willing to stop)	NA	NA	NA	NA	0.44	0.44
Question 22 (satisfaction)	NA	NA	NA	NA	0.47	0.89

CI, Confidence interval; ICC, Intra-class correlation coefficient; NA, Not applicable.

^a Internal consistency was measured using Cronbach's alpha for continuous variables (factor scores) and Item-total correlation coefficients (Spearman correlation) for categorical variables (individual items).

^b Test-retest reliability was measured using intra-class correlation coefficients for continuous variables (factor scores) and Kappa coefficients for categorical variables (individual items).

factor and involvement factors were characterized by a ceiling effect with 30.3%/42.5% of participants with the highest score in the older adults' version and 18.1%/46.0% in the caregivers' version (Table 3). Negatively skewed values were found for these factors which indicated the presence of a ceiling effect. Conversely, burden and concerns about stopping factors presented a floor effect with 27.8%/24.3% of older adults with the lower score while there was no floor effect in the caregivers' data. Positively skewed values confirmed the floor effect for these two factors.

Discussion

The French version of the rPATD questionnaire was successfully translated and cross-culturally adapted in four French-speaking countries according to international recommendations.^{29,30} The French translated questionnaire demonstrated good psychometric properties (validity and reliability) comparable to those reported for the English rPATD questionnaire and displayed good acceptability by participants.

The results of the EFA indicate that the four-factor structure of the English rPATD questionnaire for both older adults' and caregivers' versions was maintained through the cross-cultural adaptation process. Similar results were found for the Arabic rPATD questionnaire²³ and the Danish rPATD including older adults with limited life expectancy.⁴⁸ These findings support the generalizability of the rPATD questionnaire among participants with a different language and culture and across settings with different healthcare organizations and medical practices. However, item 10 (side effects) showed a factor loading under the cut-off point of >0.30 in the caregivers' version (0.29) and this item had the lowest factor loading in the older adults' version (0.35). Interestingly, this question also presented a low factor loading in the Arabic rPATD questionnaire involving younger individuals (older adults' version: 0.57),²³ in the English rPATD (older adults' version: 0.43; caregivers' version: 0.52)⁸ and in the Danish rPATD (older adults' version: 0.29).⁴⁸ This is an interesting finding as this question about 'side effects' relates to the potential harm of medication use, while the other four questions in the appropriateness factor relate to the likely benefit/need for the medication. This may indicate that older adults and consumers may not conceptualize 'appropriateness' of medication use in the same way that health care professionals do (as a balance between benefits and harms). Alternatively, this may just reflect that beliefs about benefits and need for medications are more tightly correlated than experience of side effects. Moreover, a low factor loading (0.38) was found for item 2 (inconvenient) in the older adults' version, which is a negative question. Similar findings were found in the Danish study where this item was ultimately excluded of the Danish rPATD as the item was found irrelevant in terms of patient population and setting.⁴⁸ These results may suggest that the incomprehension of these items could be further explored as well as other items in the French rPATD with low factor loadings (e.g. item 14, giving up).

The Cronbach alpha values in our study were comparable to those described by Reeve et al. (2016) (older adults' version: range 0.64–0.80; caregivers' version: 0.67–0.87)⁸ and were satisfactory in both versions of the questionnaire for three factors suggesting good homogeneity of the items within those factors. Generally, lower Cronbach alpha values

were found in the Malaysian version of the rPATD (older adults' version: >0.60)²¹ while higher values were reported in the Arabic study (older adults' version: range 0.71–0.85).²³ No factor had a Cronbach's alpha value > 0.90 indicating the absence of redundancy among the items of the questionnaire in our study.⁴⁹ In addition, similarly to the original rPATD validation study, concerns about stopping factor showed unsatisfactory internal consistency in the older adults' and caregivers' versions (i.e. it was lower than the pre-specified value of 0.70). This factor had also a low Cronbach's alpha value (<0.70) in the Danish study.⁴⁸ Nevertheless, this unsatisfactory result should be tempered since similar values (0.60–0.70) were considered as acceptable in other questionnaires dealing with psychosocial constructs.⁵⁰ In the same way, item-total correlation values within the concerns about stopping factor presented low values suggesting limited correlation between individual items and the factor score. This may suggest that there is no single belief that is manifested through answering these questions. As hypothesized by Reeve et al. (2016), this factor may capture underlying beliefs about not only concerns about stopping medications but also regarding concerns about taking medications in general.⁸ This aligns with the results of the Danish study where a positive correlation between the concerns about stopping factor score and the BMQ Specific-Concern score was found.⁴⁸ Alternatively, the different questions may be influenced by different beliefs as well as experiences (one of the questions specifically asks about previous experience with stopping). Thus, it seems unclear whether the items in this factor should be represented by a single factor rather than remaining individual items; this finding raises potentially areas for improving the factor structure of the questionnaire.⁴⁸ Nevertheless, the use of this factor may still be recommended based on the clear theoretical link between questions (i.e. they all represent concerns about stopping) which are in line with previous qualitative research.⁵¹ However, factor scores from this factor should be used and interpreted with caution.

Regarding test-retest reliability, our results showed globally good reliability of scores considering the 1–3 weeks interval, with the exception of the concerns about stopping factor which presented moderate reliability in the older adults' version. These results are in agreement with those reported for the English rPATD questionnaire, except that the concerns about stopping factor showed good reliability in the caregivers' version in our study but not in the English rPATD validation study.⁸ In addition, item 14 of the older adults' version (giving up, concerns about stopping factor) had the lowest kappa coefficient value (0.09). This question had an acceptable kappa coefficient in the English rPATD validation study. On examination of the changes in responses to this question, we found that the majority of participants changed responses between "no not really" and "no not at all" between the two administrations of the questionnaire. Consequently, the impact of this kappa value may be minimal since the responses to this item were in the same direction (i.e. negative responses). This observation may also raise questions about the necessity to use a 5-point Likert scale. Similarly to the rPATDcog (a modified version of the rPATD for older adults with cognitive impairment), a 3-point Likert scale could be considered for a further version of the rPATD.⁵² Same challenge was reported in the Danish study where participants also experienced difficulties using the response scale.⁴⁸ Nevertheless, the insufficient internal consistency and

Table 3
Floor and ceiling effects of the older adults' and caregivers' versions of the French rPATD questionnaire.

Factors	Skewness		Floor effect (%) ^a		Ceiling effect (%) ^b	
	Older adults	Caregivers	Older adults	Caregivers	Older adults	Caregivers
Burden factor	0.51	0.24	27.8	5.1	3.8	9.8
Appropriateness factor	-0.47	-0.37	2.2	5.6	30.3	18.1
Concerns about stopping factor	0.43	0.18	24.3	7.9	1.3	6.5
Involvement factor	-1.19	-0.91	2.8	1.4	42.5	46.0

^a Floor effect was defined by $> 15\%$ of participants with the lowest value of the factor score (value of 1).

^b Ceiling effect was defined by $> 15\%$ of participants with the highest value of the factor score (value of 5).

the modest stability over time of the concerns about stopping factor still suggests that this factor should be interpreted with caution. In accordance with the results of Reeve et al. (2016),⁸ lower kappa values were observed for the first global question (item on willing to stop) in both versions of the questionnaire. This may be explained by the fact that Kappa coefficients are sensitive to the prevalence of responses in each category.⁵³ A majority of participants answered “yes, absolutely” (63.2% for older adults in both administrations of the questionnaire and 66.7%/80% for caregivers at the first and second administration, respectively) which may have resulted in decreased kappa coefficients.

A ceiling effect was observed for appropriateness and involvement factors in the older adults' and caregivers' versions while a floor effect was identified for burden and concerns about stopping factors in the older adults' version. This therefore raises concerns about the discriminatory capacity and content of the questionnaire.³⁶ However, in our study, the threshold of 15% commonly used for defining a floor or ceiling effect³⁶ may be too restrictive for factor scores ranging from 1 to 5 and thus increases the risk of detecting a floor or ceiling effect. As we assessed content validity separately, concerns about this are minimized. Regarding discriminatory power, there has been limited research into the ability for the PATD/rPATD to predict actual willingness to have a medication deprescribed in practice and sensitivity to change.^{54,55} These are areas for further research.

Strengths and limitations

To the best of our knowledge, this is the first study to transculturally adapt and validate a French version of the rPATD questionnaire. The cross-culturally adaptation was performed according to international guidelines including a forward and back-translation,^{29,30} a review by a multidisciplinary team and an involvement of the author of the original version of the rPATD questionnaire. In addition, a rigorous method was followed to validate the translated French version including an assessment of both validity and reliability. Moreover, the present study was multicentric which permitted a large sample of individuals and sufficient power to perform adequate statistical analyses. Finally, participants were recruited in different settings (community pharmacies, hospital visits, residential aged care facilities) and involved four French-speaking countries which maximised the applicability to the wider population of older adults and caregivers as well as to all French speakers concerned by deprescribing, increasing generalizability of our results.

However, some limitations should be mentioned. First, participants responded to the questionnaire voluntarily. Participants who were more interested in deprescribing and those more involved in making decisions about their medications may have been more likely to participate in the study. This may introduce a voluntary bias. We were not able to collect information about the number of questionnaires distributed (i.e. response rate) or information about non-respondents. However, the impact of this limitation may be minimal as it has been proposed that the factor structure of a questionnaire is not impacted by selection bias.⁵⁶ Second, some differences were found between excluded and included participants due to incomplete responses. For instance, older adults who were excluded showed notably less need for assistance in completing the questionnaire compared to older adults who were included. Caregivers who were excluded were older and had a lower level of education than those who were included. However, we suppose that these differences had a low impact on the results since the four-factor structure of the questionnaire in our study is similar to the original rPATD questionnaire. Third, as some older adults needed help to complete the questionnaire, this may have influenced the responses and introduced a social desirability bias. We propose that the potential social desirability bias had a low impact on the results as the four-factor structure of the questionnaire in our study is similar to the English rPATD questionnaire which was self-administered.⁸ However, this hypothesis should be verified in further research as the patient may be more inclined to be

guarded in their responses especially in the case of the person who provided assistance to complete the questionnaire is the patient's physician. Fourth, criterion validity of the adapted questionnaire was not evaluated since there is no adequate gold-standard comparator in French. Finally, test-retest reliability was performed in participants only recruited in France and also who agreed to respond a second time to the questionnaire which may have overestimated the test-retest reliability (by priming these participants to remember their responses for the second administration). Moreover, the results of the test-retest reliability may have been affected by clinical changes between the two administrations of the questionnaire due to a maximum time frame of 3 weeks. However, a sufficient delay between two administrations was required to minimize recall bias in our study.

Implication for use in clinical practice and research

The French rPATD questionnaire may be a useful tool in clinical practice to facilitate conversations between patients, caregivers and prescribers about deprescribing. In particular, the use of the French rPATD can identify patient specific barriers and facilitators to deprescribing, and therefore could be used to inform what needs to be discussed during the consultation (e.g. dedicating time to discussing why the medication is inappropriate in an individual with high appropriateness factor score). In research, the French rPATD may be used to implement targeted-educational interventions and to assess the impact of deprescribing interventions, as already done in earlier studies.^{57,58} It may also enhance understanding of why a deprescribing intervention was, or was not, effective by identification of prominent barriers and facilitators within subgroups of the participants.

As previously noted, we allowed for older adults to be assisted in completing the questionnaire. More than 1 in 2 older adults used help to complete the questionnaire and older adults living in institutions were more helped than those living in the community. It is therefore important for users of the French rPATD to consider the appropriateness of self-administration in their target population.

Conclusions

The French version of the rPATD questionnaire was successfully translated and cross-culturally adapted according to international recommendations. The French version presents globally good psychometric properties which were comparable with the English rPATD questionnaire. This finding corroborates the generalizability of the rPATD questionnaire across countries with different languages, culture and settings. In addition, the results support the use of the French version in clinical practice and research activities as a valid and reliable tool to capture attitudes and beliefs of older adults and caregivers towards deprescribing. Future work is required to explore whether it is a useful tool to engage older adults and caregivers in conversations about deprescribing and thus optimize medication use in the older population.

Funding

This research was supported by a grant from the *Mutuelle d'assurances du corps de santé français* (MACSF).

CRediT authorship contribution statement

Barbara Roux: Conceptualization, Methodology, Software, Formal analysis, Investigation, Data curation, Writing - original draft, Writing - review & editing. **Caroline Sirois:** Conceptualization, Methodology, Investigation, Resources, Writing - review & editing. **Anne Niquille:** Conceptualization, Methodology, Investigation, Resources, Writing - review & editing. **Anne Spinewine:** Conceptualization, Methodology, Investigation, Resources, Writing - review & editing. **Nicole Ouellet:** Conceptualization, Methodology, Investigation, Resources, Writing -

review & editing. **Catherine Péteïn:** Conceptualization, Methodology, Investigation, Writing - review & editing. **François-Xavier Sibille:** Conceptualization, Methodology, Investigation, Writing - review & editing. **Chantal Csajka:** Conceptualization, Methodology, Writing - review & editing. **Emily Reeve:** Conceptualization, Methodology, Writing - review & editing. **Claire Villeneuve:** Conceptualization, Methodology, Software, Formal analysis, Writing - review & editing. **Marie-Laure Laroche:** Conceptualization, Methodology, Investigation, Resources, Writing - review & editing, Supervision, Project administration.

Declaration of competing interest

Barbara Roux, Anne Niquille, Anne Spinewine, Nicole Ouellet, Catherine Péteïn, François-Xavier Sibille, Chantal Csajka, Claire Villeneuve and Marie-Laure Laroche declare that they have no conflict of interest. Caroline Sirois is supported by *Fonds de recherche du Québec – Santé (Junior 1)* salary award and receives a grant from the *Centre de recherche sur les soins et les services de premières lignes de l'Université Laval*. Emily Reeve is supported by an Australian National Health and Medical Research Council (NMHRC) – Australian Research Council Dementia Research Development Fellowship (APP1105777).

Acknowledgments

The authors are grateful to all experts who participated to the cross-cultural adaptation of the French version and to all individuals who participated for questionnaire administration. We also gratefully thank the data manager of Pharmacology, Toxicology and Pharmacovigilance Department of University Hospital Centre of Limoges, and all persons who provided support for validation of the French version. We thank all respondents for participating in the study.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2020.11.004>.

References

- Marengoni A, Angleman S, Melis R, et al. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing Res Rev*. 2011;10(4):430–439.
- Davies LE, Spiers G, Kingston A, Todd A, Adamson J, Hanratty B. Adverse outcomes of polypharmacy in older people: systematic review of reviews. *J Am Med Dir Assoc*. 2020;21(2):181–187.
- Reeve E, Gnjdic D, Long J, Hilmer S. A systematic review of the emerging definition of “deprescribing” with network analysis: implications for future research and clinical practice. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(6):1254–1268.
- Reeve E, Shakib S, Hendrix I, Roberts MS, Wiese MD. Review of deprescribing processes and development of an evidence-based, patient-centred deprescribing process. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78(4):738–747.
- Anderson K, Stowasser D, Freeman C, Scott I. Prescriber barriers and enablers to minimising potentially inappropriate medications in adults: a systematic review and thematic synthesis. *BMJ Open*. 2014;4(12), e006544.
- Reeve E, To J, Hendrix I, Shakib S, Roberts MS, Wiese MD. Patient barriers to and enablers of deprescribing: a systematic review. *Drugs Aging*. 2013;30(10):793–807.
- Reeve E, Shakib S, Hendrix I, Roberts MS, Wiese MD. Development and validation of the patients’ attitudes towards deprescribing (PATD) questionnaire. *Int J Clin Pharm*. 2013;35(1):51–56.
- Reeve E, Low L-F, Shakib S, Hilmer SN. Development and validation of the revised patients’ attitudes towards deprescribing (rPATD) questionnaire: versions for older adults and caregivers. *Drugs Aging*. 2016;33(12):913–928.
- Schiotz ML, Frølich A, Jensen AK, et al. Polypharmacy and medication deprescribing: a survey among multimorbid older adults in Denmark. *Pharmacol Res Perspect*. 2018;6(6), e00431.
- Aoki T, Yamamoto Y, Ikenoue T, Fukuhara S. Factors associated with patient preferences towards deprescribing: a survey of adult patients on prescribed medications. *Int J Clin Pharm*. 2019;41(2):531–537.
- Ng WL, Tan MZW, Koh EYL, Tan NC. Deprescribing: what are the views and factors influencing this concept among patients with chronic diseases in a developed Asian community? *Proceedings of Singapore Healthcare*. 2017;26(3):172–179.
- Sirois C, Ouellet N, Reeve E. Community-dwelling older people’s attitudes towards deprescribing in Canada. *Res Social Adm Pharm*. 2017;13(4):864–870.
- Kua KP, Saw PS, Lee SWH. Attitudes towards deprescribing among multi-ethnic community-dwelling older patients and caregivers in Malaysia: a cross-sectional questionnaire study. *A Comment. Int J Clin Pharm*. 2019;41(5):1131–1132.
- Reeve E, Low L-F, Hilmer SN. Attitudes of older adults and caregivers in Australia toward deprescribing. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(6):1204–1210.
- Reeve E, Wolff JL, Skehan M, Bayliss EA, Hilmer SN, Boyd CM. Assessment of attitudes toward deprescribing in older Medicare beneficiaries in the United States. *JAMA Intern Med*. 2018;178(12):1673–1680.
- Jia Hao L, Omar MS, Tohit N. Polypharmacy and willingness to deprescribe among elderly with chronic diseases. *Int J Gerontol*. 2018;12(4):340–343.
- Tegegn HG, Tefera YG, Erku DA, et al. Older patients’ perception of deprescribing in resource-limited settings: a cross-sectional study in an Ethiopia university hospital. *BMJ Open*. 2018;8(4), e020590.
- Scott S, Clark A, Farrow C, et al. Attitudinal predictors of older peoples’ and caregivers’ desire to deprescribe in hospital. *BMC Geriatr*. 2019;19(1):108.
- Galazzi A, Lusignani M, Chiarelli MT, et al. Attitudes towards polypharmacy and medication withdrawal among older inpatients in Italy. *Int J Clin Pharm*. 2016;38(2):454–461.
- Kalogianis MJ, Wimmer BC, Turner JP, et al. Are residents of aged care facilities willing to have their medications deprescribed? *Res Social Adm Pharm*. 2016;12(5):784–788.
- Kua KP, Saw PS, Lee SWH. Attitudes towards deprescribing among multi-ethnic community-dwelling older patients and caregivers in Malaysia: a cross-sectional questionnaire study. *Int J Clin Pharm*. 2019;41(3):793–803.
- Edelman M, Jellema P, Hak E, Denig P, Blanke MH. Patients’ attitudes towards deprescribing alpha-blockers and their willingness to participate in a discontinuation trial. *Drugs Aging*. 2019;36(12):1133–1139.
- Nusair MB, Arabyat R, Al-Azzam S, El-Hajji FD, Nusir AT, Al-Batineh M. Translation and psychometric properties of the Arabic version of the revised Patients’ Attitudes towards Deprescribing questionnaire. *J Pharm Health Serv Res*. 2020:12340. jphs.
- Canadian Institute for Health Information. *Drug Use Among Seniors in Canada, 2016*. Ottawa, ON: CIHI; 2018.
- Institut National d’Assurance Maladie-Invalité. *Polymédication chez les personnes âgées*. Bruxelles. INAMI; 2014.
- Castioni J, Marques-Vidal P, Abolhassani N, Vollenweider P, Waebler G. Prevalence and determinants of polypharmacy in Switzerland: data from the CoLaus study. *BMC Health Serv Res*. 2017;17(1):840.
- Blozik E, Rapold R, von Overbeck J, Reich O. Polypharmacy and potentially inappropriate medication in the adult, community-dwelling population in Switzerland. *Drugs Aging*. 2013;30(7):561–568.
- Wauters M, Elseviers M, Vaes B, et al. Too many, too few, or too unsafe? Impact of inappropriate prescribing on mortality, and hospitalization in a cohort of community-dwelling oldest old. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82(5):1382–1392.
- Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine*. 2000;25(24):3186–3191.
- Guillemin F, Bombardier C, Beaton D. Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. *J Clin Epidemiol*. 1993;46(12):1417–1432.
- Wild D, Grove A, Martin M, et al. Principles of good practice for the translation and cultural adaptation process for patient-reported outcomes (PRO) measures: report of the ISPOR task force for translation and cultural adaptation. *Value Health*. 2005;8(2):94–104.
- Collins D. Pretesting survey instruments: an overview of cognitive methods. *Qual Life Res*. 2003;12(3):229–238.
- Holden RR. Face validity. In: Weiner IB, Craighead WE, eds. *The Corsini Encyclopedia of Psychology*. fourth ed. Hoboken (NJ): Wiley; 2010:637–638.
- Mokink LB, Terwee CB, Patrick DL, et al. The COSMIN study reached international consensus on taxonomy, terminology, and definitions of measurement properties for health-related patient-reported outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2010;63(7):737–745.
- Costello AB, Osborne JW. Best practices in exploratory factor analysis: four recommendations for getting the most from your analysis. *Practical Assess Res Eval*. 2005;10(7):1–9.
- Terwee CB, Bot SDM, de Boer MR, et al. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. *J Clin Epidemiol*. 2007;60(1):34–42.
- Wang M, Batt K, Kessler C, et al. Internal consistency and item-total correlation of patient-reported outcome instruments and hemophilia joint health score v2.1 in US adult people with hemophilia: results from the Pain, Functional Impairment, and Quality of life (P-FIQ) study. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:1831–1839.
- Weber M, Van Ancum J, Bergquist R, et al. Concurrent validity and reliability of the Community Balance and Mobility scale in young-older adults. *BMC Geriatr*. 2018;18(1):156.
- Park MS, Kang KJ, Jang SJ, Lee JY, Chang SJ. Evaluating test-retest reliability in patient-reported outcome measures for older people: a systematic review. *Int J Nurs Stud*. 2018;79:58–69.
- McGraw KO, Wong SP. Forming Inferences about Some Intraclass Correlation Coefficients. :17.
- Torre M, Luzi I, Mirabella F, et al. Cross-cultural adaptation and validation of the Italian version of the hip disability and osteoarthritis outcome score (HOOS). *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16(1):115.
- Ornetti P, Parratte S, Gossec L, et al. Cross-cultural adaptation and validation of the French version of the Hip disability and Osteoarthritis Outcome Score (HOOS) in hip osteoarthritis patients. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(4):522–529.
- Braun T, Ehrenbrusthoff K, Bahns C, Happe L, Kopkow C. Cross-cultural adaptation, internal consistency, test-retest reliability and feasibility of the German version of the evidence-based practice inventory. *BMC Health Serv Res*. 2019;19(1):455.

44. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33(1):159–174.
45. Portney LG, Watkins MP. *Foundations of Clinical Research: Applications to Practice*. third ed. Prentice Hall; 2007.
46. Villeneuve C, Woillard J-B, Knoop C, et al. Evaluation of experiences with immunosuppressive drugs in transplantation: validation of the MESI scale in French. *Pharm Med*. 2017;31(6):455–465.
47. Ho AD, Yu CC. Descriptive statistics for modern test score distributions: skewness, kurtosis, discreteness, and ceiling effects. *Educ Psychol Meas*. 2015;75(3):365–388.
48. Lundby Carina, Simonsen Trine, Ryg Jesper, et al. Translation, cross-cultural adaptation, and validation of Danish version of the revised Patients' Attitudes Towards Deprescribing (rPATD) questionnaire: Version for older people with limited life expectancy. *Research in Social and Administrative Pharmacy*. 2020, RSAP_1682. In press.
49. Lee YK, Chung CY, Koo KH, et al. Transcultural adaptation and testing of psychometric properties of the Korean version of the hip disability and osteoarthritis outcome score (HOOS). *Osteoarthr Cartil*. 2011;19(7):853–857.
50. Kline P. *The New Psychometrics: Science, Psychology and Measurement*. London: Routledge; 2014.
51. Reeve E, Low L-F, Hilmer SN. Beliefs and attitudes of older adults and carers about deprescribing of medications: a qualitative focus group study. *Br J Gen Pract*. 2016; 66(649):e552–560.
52. Reeve E, Anthony AC, Kouladjian O'Donnell L, et al. Development and pilot testing of the revised Patients' Attitudes towards Deprescribing questionnaire for people with cognitive impairment. *Australas J Ageing*. 2018;37(4):E150–E154.
53. Jakobsson U, Westergren A. Statistical methods for assessing agreement for ordinal data. *Scand J Caring Sci*. 2005;19(4):427–431.
54. Ailabouni NJ, Reeve E. Can existing tools predict older adults' willingness to deprescribe? Considerations for D-PRESCRIBE's post-hoc secondary analysis. *Res Social Adm Pharm*. 2019;15(11):1379–1380.
55. Martin P, Tamblyn R, Ahmed S, Tannenbaum C. A drug education tool developed for older adults changes knowledge, beliefs and risk perceptions about inappropriate benzodiazepine prescriptions in the elderly. *Patient Educ Couns*. 2013;92(1):81–87.
56. Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL, et al. Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. *Health Qual Life Outcomes*. 2004;2:12.
57. Turner JP, Martin P, Zhang YZ, Tannenbaum C. Patients beliefs and attitudes towards deprescribing: can deprescribing success be predicted? *Res Social Adm Pharm*. 2020;16(4):599–604.
58. Gnjjidic D, Ong HMM, Leung C, Jansen J, Reeve E. The impact of in hospital patient-education intervention on older people's attitudes and intention to have their benzodiazepines deprescribed: a feasibility study. *Ther Adv Drug Saf*. 2019;10, 2042098618816562.

Appendices

Appendix 1. The French rPATD questionnaire (older adults' and caregivers' versions)

Older adults' version ^a		Caregivers' version ^a	
Validated original English version	Validated French version	Validated original English version	Validated French version
Burden factor			
Q1	I spend a lot of money on my medicines	Je dépense beaucoup d'argent pour mes médicaments	My care recipient's medicines are quite expensive
Q2	Taking my medicines every day is very inconvenient	Prendre mes médicaments tous les jours n'est pas très pratique	NA
Q3	I feel that I am taking a large number of medicines	Je trouve que je prends un grand nombre de médicaments	I feel that the person I care for is taking a large number of medicines
Q4	I feel that my medicines are a burden to me	Je trouve que mes médicaments sont une contrainte pour moi	I feel that my care recipient's medicines are a burden to me
Q5	Sometimes I think I take too many medicines	Parfois, je pense que je prends trop de médicaments	Sometimes I think the person I care for takes too many medicines
Appropriateness factor			
Q6	I feel that I may be taking one or more medicines that I no longer need	Je trouve que je prends peut-être un ou plusieurs médicaments dont je n'ai plus besoin	I feel that the person that I care for may be taking one or more medicines that they no longer need
Q7	I would like to try stopping one of my medicines to see how I feel without it	J'aimerais essayer d'arrêter un de mes médicaments pour voir comment je me sentirais sans celui-ci	I would like the doctor to try stopping one of my care recipient's medicines to see how they feel without it
Q8	I would like my doctor reduce the dose of one or more of my medicines	J'aimerais que mon médecin réduise la dose d'un ou plusieurs de mes médicaments	I would like the doctor to reduce the dose of one or more of my care recipient's medicines
			J'aimerais que le médecin de la personne dont je prends soin réduise la dose d'un ou plusieurs de ses médicaments

Older adults' version ^a		Caregivers' version ^a		
Validated original English version	Validated French version	Validated original English version	Validated French version	
Appropriateness factor				
Q9	I think one or more of my medicines may not be working	Je pense qu'un ou plusieurs de mes médicaments ne sont peut-être pas efficaces	I think one or more of my care recipient's medicines may not be working	Je pense qu'un ou plusieurs médicaments de la personne dont je prends soin ne sont peut-être pas efficaces
Q10	I believe one or more of my medicines may be currently giving me side effects	Je crois qu'un ou plusieurs de mes médicaments peuvent me donner en ce moment des effets indésirables	I believe one or more of my care recipient's medicines may be currently giving them side effects	Je crois qu'un ou plusieurs médicaments de la personne dont je prends soin peuvent lui donner en ce moment des effets indésirables
Concerns about stopping factor				
Q11	I would be reluctant to stop a medicine that I had been taking for a long time	Je serais réticent(e) à arrêter un médicament que je prends depuis longtemps	I would be reluctant to stop one of my care recipient's medicines that they had been taking for a long time	Je serais réticent(e) à arrêter un des médicaments pris depuis longtemps par la personne dont je prends soin
Q12	If one of my medicines was stopped, I would be worried about missing out on future benefits	Si un de mes médicaments était arrêté, je serais inquiet(e) de passer à côté de ses futurs bénéfices	NA	NA
Q13	I get stressed whenever changes are made to my medicines	Je suis inquiet(e)/stressé(e) chaque fois que mes médicaments sont changés	I get stressed whenever changes are made to my care recipient's medicines	Je m'inquiète/ cela me stresse chaque fois que les médicaments de la personne dont je prends soin sont modifiés
Q14	If my doctor recommended stopping a medicine, I would feel that he/she was giving up on me	Si mon médecin me recommandait d'arrêter un médicament, j'aurais le sentiment qu'il renonce à me soigner.	I feel that I agreed to stopping one of my care recipient's medicines then this is giving up on them	J'ai le sentiment que si j'acceptais qu'on arrête un des médicaments de la personne dont je prends soin, ce serait comme renoncer à la soigner

Older adults' version ^a		Caregivers' version ^a	
Validated original English version	Validated French version	Validated original English version	Validated French version
Concerns about stopping factor			
Q15 I have had a bad experience when stopping a medicine before	J'ai déjà eu une mauvaise expérience quand un médicament a été arrêté	The person that I care for has had a bad experience when stopping a medicine before	La personne dont je prends soin a déjà eu une mauvaise expérience à l'arrêt d'un médicament
Involvement factor			
Q16 I have a good understanding of the reasons I was prescribed each of my medicines	Je comprends bien pourquoi on m'a prescrit chacun de mes médicaments	NA	NA
Q17 I know exactly what medicines I am currently taking, and/or I keep an up-to-date list of my medicines	Je sais exactement quels médicaments je prends en ce moment et/ou je tiens à jour une liste de médicaments	I know exactly what medicines the person that I care for is currently taking and/or I have an up-to-date list of their medicines	Je sais exactement quels médicaments prend en ce moment la personne dont je prends soin et/ou je tiens à jour une liste de ses médicaments
Q18 I like to know as much as possible about my medicines	J'aime en savoir le plus possible sur mes médicaments	I like to know as much as possible about my care recipient's medicines	J'aime en savoir le plus possible sur les médicaments de la personne dont je prends soin
Q19 I like to be involved in making decisions about my medicines with my doctors	J'aime être impliqué(e) avec mes médecins dans les décisions qui sont prises concernant mes médicaments	I like to be involved in making decisions about my care recipient's medicines with their doctors	J'aime être impliqué(e) avec les médecins dans les décisions qui sont prises concernant les médicaments de la personne dont je prends soin
Q20 I always ask my doctor, pharmacist or other healthcare professional if there is something I don't understand about my medicines	Je demande toujours au médecin, au pharmacien ou à un autre professionnel de la santé s'il y a quelque chose que je ne comprends pas au sujet de mes médicaments	I always ask the doctor, pharmacist or other healthcare professional if there is something I don't understand about my care recipient's medicines	Je demande toujours au médecin, au pharmacien ou à un autre professionnel de la santé s'il y a quelque chose que je ne comprends pas au sujet des médicaments de la personne dont je prends soin

Older adults' version ^a		Caregivers' version ^a	
Validated original English version	Validated French version	Validated original English version	Validated French version
Global questions			
Q21	If my doctor said it was possible I would be willing to stop one or more of my regular medicines	Si mon médecin disait que cela est possible, je serais prêt(e) à arrêter un ou plusieurs de mes médicaments habituels	If their doctor said it was possible I would be willing to stop one or more of my care recipient's medicines
			Si mon médecin disait que cela est possible, je serais prêt(e) à arrêter un ou plusieurs des médicaments de la personne dont je prends soin
Q22	Overall, I am satisfied with my current medicines	Globalement, je suis satisfait(e) de mes médicaments actuels	Overall, I am satisfied with my care recipient's current medicines
			Globalement, je suis satisfait(e) des médicaments actuels de la personne dont je prends soin

^aFor non-commercial use only. Do not adapt or translate without permission of authors.

IV.4.2. Discussion des principaux résultats

Le questionnaire anglophone rPATD a été correctement traduit en français et adapté culturellement pour les quatre pays francophones, où néanmoins certaines expressions propres à certains pays ont dû être prises en compte ; des divergences émanaient surtout entre la province de Québec et les autres pays francophones européens.

La version française du questionnaire (questionnaire APaD) présente globalement de bonnes propriétés psychométriques (fidélité et validité) qui sont semblables à celles du questionnaire anglophone d'origine ; ce qui confirme la validité externe du questionnaire à des pays de différentes cultures et langues, et avec différents systèmes de soins et pratiques médicales différentes.

Cependant, quelques points méritent d'être soulignés, lesquels ont motivé notre collaboration avec l'équipe danoise. Ces points concernent notamment des questionnements sur l'utilisation en pratique du questionnaire. Nous pensons qu'une simplification du questionnaire pourrait être utile pour plusieurs raisons. Premièrement, l'échelle de Likert à 5 points a été rapportée comme trop complexe à utiliser pour certaines personnes âgées (notamment lors de la phase pré-test) et ceci a aussi eu un impact sur la fidélité *test-retest*. Deuxièmement, le questionnaire est assez long avec une redondance de certaines questions, ce qui a apporté de la confusion aux personnes âgées et aux aidants pour répondre. Par exemple, il peut être difficile de faire la différence entre la question « *Je trouve que je prends un grand nombre de médicaments* » et « *Parfois, je pense que je prends trop de médicaments* » ; ceci a pu engendrer des réponses manquantes dans les questionnaires. Troisièmement, certaines questions ont suscité de l'incompréhension et cela s'est traduit dans l'analyse factorielle exploratoire par des faibles poids sur des facteurs (*factor loading*) pour certains items du questionnaire. Comme par exemple, la question « *Prendre mes médicaments tous les jours n'est pas très pratique* », présentant un faible poids, était mal comprise car il s'agissait d'une question négative et le sens du mot « pratique » nécessitait d'être bien expliqué ; cette incompréhension a aussi pu engendrer des absences de réponse. Quatrièmement, les personnes âgées, notamment celles en institution avaient besoin d'aide pour remplir le questionnaire, alors qu'à l'origine il s'agit d'un auto-questionnaire. Ceci est probablement la résultante des trois points énoncés précédemment, en plus de certains autres problèmes (difficultés pour écrire, etc.). Ainsi, le besoin d'aide remet en question l'auto-administration du questionnaire et figure comme un argument supplémentaire pour le simplifier. Autrement, à l'avenir, la population visée par le questionnaire devra être bien ciblée (capacités à pouvoir répondre de manière autonome au questionnaire). Enfin, certains résultats peu concluants ont été révélés dans les analyses

statistiques, notamment pour le facteur sur les préoccupations concernant l'arrêt des médicaments. Ce dernier présente en effet une faible consistance interne et une fidélité modérée. Comme déjà souligné dans d'autres études, il semblerait que les réponses à ce facteur captent d'autres croyances que les simples préoccupations concernant l'arrêt des médicaments, mais plutôt des préoccupations sur les médicaments de façon générale. Ainsi, si une simplification du questionnaire est envisagée, une modification de ce facteur devra être considéré ; sinon, son score devra être interprété avec précaution lors de l'utilisation du questionnaire. D'autres modifications pourraient être aussi envisagées comme la suppression de la question sur les coûts où en ce qui concerne les quatre pays francophones, la majorité des médicaments sont bien pris en charge par les systèmes de remboursement.

Malgré toutes ces limites soulevées, le questionnaire français est tout de même un outil valide et fidèle, qui pourra être utilisé tant en pratique clinique qu'en recherche pour notamment identifier les barrières et les leviers à la description afin de mettre en place des interventions efficaces pour réduire la polymédication et les PPI.

Ainsi, dans une étude ancillaire, nous avons exploré les attitudes des personnes âgées et des aidants des quatre pays francophones afin de comparer leurs attitudes vis-à-vis de la déprescription et d'observer si des barrières et/ou leviers communs pourraient émerger ; ce qui faciliterait la mise en place d'interventions mutualisées à grande échelle.

IV.5. Étude sur les attitudes des personnes âgées et des aidants vis-à-vis de la déprescription dans quatre pays francophones (Belgique, Canada, France et Suisse)

IV.5.1. Article

IV.5.1.1. Résumé

Objectif

L'objectif de cette étude était d'explorer et de comparer les attitudes et les croyances des personnes âgées et des aidants vis-à-vis de la déprescription dans quatre pays francophones et de déterminer les facteurs associés à ces attitudes.

Méthode

Une étude transversale multicentrique a été conduite en administrant la version française du questionnaire anglophone *revised Patients' Attitudes Towards Deprescribing* (rPATD) en Belgique, au Canada, en France et en Suisse. Les personnes âgées de 65 ans et plus, vivant à domicile ou en institution et prenant au moins un médicament prescrit de façon chronique, ainsi que des aidants s'occupant de personnes âgées avec les mêmes caractéristiques qu'énoncés précédemment ont été inclus. Des statistiques comparatives ont

été réalisées à l'aide de tests de Chi-carré et des tests exact de Fisher pour les variables qualitatives et des tests de Kruskal-Wallis pour les variables quantitatives. Des analyses univariées supplémentaires en utilisant la correction de Bonferroni et des analyses de régression logistiques multinomiales ont été effectuées pour examiner plus spécifiquement les différences entre les pays. Des corrélations entre les scores aux facteurs et certaines variables quantitatives ont été calculées en utilisant la corrélation de Spearman.

Résultats

Au total, 367 personnes âgées ([79,3 ± écart-type (e.t) 8,7 ans], vivant à domicile : 63,1 %, utilisant ≥ 5 médicaments : 53,5 %) et 255 aidants (64,4 ± 12,6 ans ; personnes âgées aidées : 83,4 ± 7,9 ans, vivant à domicile : 52,2 %, utilisant ≥ 5 médicaments : 68,9 %) ont répondu au questionnaire. Pour les personnes âgées et les aidants respectivement, 87,5 % et 75,6 % seraient prêts à arrêter un ou plusieurs de leurs médicaments ou ceux de la personne dont ils s'occupent si le médecin leur disait que cela était possible. Une réticence à arrêter un médicament pris depuis longtemps a été exprimée par 46 % des personnes âgées et 46,4 % des aidants. Les personnes âgées vivant en institution étaient moins susceptibles de vouloir arrêter un médicament que les personnes âgées vivant à domicile [Odds ratio ajusté (ORa) : 0,25 ; IC 95 % 0,09-0,64]. Aucune association significative n'a été retrouvée entre les pays et la volonté d'arrêter de prendre un médicament pour les deux sous-groupes. Les personnes âgées prenant au moins cinq médicaments chroniques avaient une probabilité plus élevée d'exprimer une réticence à arrêter un médicament pris depuis longtemps que ceux qui prenaient moins de cinq médicaments (ORa : 1,69 ; 1,06-2,70). Plus précisément, par rapport aux canadiens, les personnes âgées en Suisse (ORa : 0,29 ; 0,14-0,62) et les aidants en France (ORa : 0,36 ; 0,16-0,78) avaient une probabilité plus faible d'hésiter à ce qu'on arrête un médicament pris depuis longtemps.

Conclusion

Une proportion importante de personnes âgées et d'aidants était d'accord pour arrêter des médicaments habituels, bien qu'il subsiste encore certaines barrières. Globalement, quelques différences d'attitudes envers la déprescription ont été constatées entre les pays. Cependant, la plupart d'entre elles semblent résulter de différences sociodémographiques. Ainsi, il existe une réelle opportunité pour les professionnels de santé de discuter de la déprescription et de mettre en place des interventions mutualisées à très grande échelle dans les pays francophones.

IV.5.1.2. Article en cours de relecture par les coauteurs

*Rakheja B, Roux B, Sirois C, Niquille A, Péteïn C, Ouellet N, Spinewine A, Sibille FX, Laroche ML. **Attitudes of older adults and caregivers towards Deprescribing: a multicenter cross-sectional study** (Revue visée : *Journal of Managed Care & Speciality Pharmacy*).*

Attitudes and beliefs of older adults and caregivers towards deprescribing: a multicenter cross-sectional study

Running head: Attitudes towards Deprescribing in older adults and caregivers

Authors:

*Bianca Rakheja and Barbara Roux contributed equally to this article.

Bianca Rakheja^{a*}, Barbara Roux, PharmD^{b,c*}, Caroline Sirois^{d,e,f}, BPharm, PhD, Anne Niquille, PharmD, PhD^{g,h,i}, Catherine Péteïn, RN, MPH^j, Nicole Ouellet^k, Anne Spinewine, MPharm, MSc, PhD^{i,l}, François Xavier Sibille, MD^{m,n}, Marie-Laure Laroche, MD, PhD^{b,c}

Affiliations:

- a) Faculty of Medicine, Laval University, Quebec, Canada
- b) Centre of Pharmacovigilance and Pharmacoepidemiology, Department of Pharmacology-Toxicology and Centre of Pharmacovigilance, University Hospital of Limoges, Limoges, France
- c) INSERM UMR 1248, Faculty of Medicine, University of Limoges, Limoges, France
- d) Faculty of Medicine, Department of Social and Administrative Pharmacy, Laval University, Quebec, Canada
- e) Centre of excellence on aging of Quebec, Quebec, Canada
- f) Centre de recherche sur les soins et les services de premières lignes de l'Université Laval, Quebec, Canada
- g) Center for Primary Care and Public Health (Unisanté), University of Lausanne, Lausanne, Switzerland
- h) Community Pharmacy, Institute of Pharmaceutical Sciences of Western Switzerland, University of Geneva, University of Lausanne, Geneva, Switzerland
- i) Center for Research and Innovation in Clinical Pharmaceutical Sciences, Institute of Pharmaceutical Sciences of Western Switzerland, University Hospital and University of Lausanne, Lausanne, Switzerland
- j) UCLouvain, Louvain Drug Research Institute, Clinical Pharmacy Research Group, Brussels, Belgium
- k) Department of Nursing, University of Quebec at Rimouski
- l) CHU UCL Namur, pharmacy department, Yvoir, Belgium
- m) CHU UCL Namur, geriatric medicine, Yvoir, Belgium
- n) UCLouvain, Institute of Health and Society, Brussels, Belgium

Correspondence to:

Barbara Roux

Centre of Pharmacovigilance and Pharmacoepidemiology, Department of Pharmacology-
Toxicology and Centre of Pharmacovigilance, University Hospital of Limoges

INSERM UMR 1248

Faculty of Medicine, University of Limoges

Limoges, France

Phone: +335 55 05 67 43

Email: barbara.roux@chu-limoges.fr

Word count: 3,995 (excluding abstract and key points)

Number of tables: 5

Number of appendices: 7

Number of references: 28

Disclosures: This study was supported by a grant from the *Mutuelle d'assurances du corps de santé français* (MACSF). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript. Bianca Rakheja, Barbara Roux, Anne Niquille, Nicole Ouellet, Catherine Péteïn, Anne Spinewine, François-Xavier Sibille and Marie-Laure Laroche declare that they have no conflict of interest. Caroline Sirois is supported by *Fonds de recherche du Québec – Santé (Junior 1)* salary award and receives a grant from the *Centre de recherche sur les soins et les services de premières lignes de l'Université Laval*.

This work was presented as an oral communication at EuroDURG conference, held in Szeged (Hungary), March 2020.

Acknowledgments: The authors are grateful to all researchers and healthcare professionals who participated in the recruitment of participants. Further, we also thank the data manager of Pharmacology, Toxicology and Pharmacovigilance Department of University Hospital Centre of Limoges. Finally, we thank all respondents for their participation in the study.

Abstract

Background: Understanding the attitudes of older adults and caregivers towards deprescribing is essential for successful deprescribing.

Objectives: This study aimed to capture and compare the attitudes and beliefs of older adults and caregivers towards deprescribing in four French-speaking countries and to investigate factors associated with these attitudes.

Methods: A multicenter cross-sectional study was conducted by administering the French version of the revised Patients' Attitudes Towards Deprescribing questionnaire in Belgium, Canada, France and Switzerland. Older adults ≥ 65 years living in the community or in institutions and taking at least one chronic prescribed medication, as well as caregivers of older adults with these characteristics were included. Comparative statistics were performed using Chi-square and Fisher's exact tests for categorical variables and Mann-Whitney and Kruskal-Wallis tests for quantitative variables. Additional univariate analyses with Bonferroni risk correction and multinomial logistic regression analyses were carried out to examine the differences between countries more specifically. In addition, correlations between factor scores and some quantitative variables were calculated via Spearman's correlation.

Results: A total of 367 older adults ([79.3, standard deviation (SD) 8.7 years], living at home: 63.1%, taking ≥ 5 medications: 53.5%) and 255 caregivers (64.4, SD 12.6 years; care recipients: 83.4, SD 7.9 years, living at home: 52.2%, taking ≥ 5 medications: 68.9%) answered the questionnaire. For older adults and caregivers respectively, 87.5% and 75.6% would be willing to stop one of their own medications or their care recipient's medications if the physician said it was possible. Reluctance to stop a medication taken for a long time was expressed by 46% of older adults and 46.4% of caregivers. Institutionalized older adults were less likely to be willing to have a medication deprescribed than community-dwelling older adults (adjusted odds ratio (aOR): 0.25; 95%CI 0.09-0.64). No significant associations were found between the countries and the participants' willingness to stop a medication for both subgroups. Older adults taking at least five chronic medications had a higher probability to express reluctance to stop a medication taken for a long time than those with fewer than five medications (aOR: 1.69; 1.06-2.70). More specifically, compared to Canadians, older adults in Switzerland (aOR: 0.29; 0.14-0.62) and caregivers in France (aOR: 0.36; 0.16-0.78) had a lower probability of reluctance to stop a medication.

Conclusions: A significant proportion of older adults and caregivers were willing to deprescribe current medications although some barriers remain. Globally, some differences on attitudes towards deprescribing were noted between countries. However, most of them may result from socio-demographic differences. Thus, there is a real opportunity for

healthcare professionals to discuss deprescribing and implement mutualized interventions on a very large scale in French-speaking countries.

Keywords: attitudes; older adults; caregivers; deprescribing; polypharmacy.

What is already known about this subject:

- Polypharmacy and inappropriate medication use are common issues in the older population and are associated with a plethora of negative health outcomes.
- Deprescribing may be an optimal way to tackle these aforementioned harms. However, for the approach to be effective, it is essential to understand older adults' and caregivers' attitudes towards deprescribing.
- Prior international studies have reported an openness of older adults and caregivers towards deprescribing, but few of them were conducted among populations in two different settings (community and institution) and in multiple countries to compare attitudes.

What this study adds:

- A majority of French-speaking older adults and caregivers were willing to deprescribe a medication if recommended by a physician.
- However, despite the apparent openness to deprescribing, certain barriers remain and should be further explored by clinicians actively collaborating with patients and caregivers.
- Some differences on attitudes and beliefs towards deprescribing were observed between countries, but they seem more resulted to socio-demographic differences, indicating that common large-scale deprescribing interventions may be implemented in French-speaking countries.

Introduction

Polypharmacy is a challenging and growing issue among multimorbid older adults. The use of multiple medications has indeed been associated with a number of adverse events including preventable adverse drug reactions, inappropriate medication use, and thus significant financial costs [1-3]. Therefore, the process of withdrawing a medication under the recommendation of a healthcare professional to help counter polypharmacy [4], known as deprescribing, may be a potential strategy to reverse the clinical and economic burdens of polypharmacy. Previous studies support that deprescribing interventions are associated with positive health outcomes [3, 5-7]. In fact, deprescribing has been shown to be effective in reducing the use of potentially inappropriate medications (PIMs), and was shown to significantly decrease mortality without causing additional emergency room visits or hospitalizations [3, 5-7].

Successful deprescribing interventions should be patient-centered and rely on a collaboration between prescribers, older adults, caregivers and other healthcare professionals [8]. Both older adults and caregivers have reported a willingness to be involved in the decision-making process about their medications [8]. However, as reported by physicians, older adults and caregivers have expressed reluctance towards withdrawing medication, which represents an important barrier to deprescribing in clinical practice [8]. Thus, a better understanding of their attitudes and beliefs towards deprescribing would be conducive to identifying and tackling the existing barriers.

The revised Patients' Attitudes Towards Deprescribing (rPATD) questionnaire was developed by Reeve et al. [9] to capture the attitudes and beliefs towards deprescribing among older adults and caregivers. Prior international studies have used this questionnaire in community [8, 10, 11, 13], in residential-aged care facilities [11] or hospital settings [10, 11, 12, 14]. However, few have assessed the attitudes of both older adults and caregivers in different settings [8, 10] and to our knowledge, none have included populations from different countries aiming to assess potential attitudes differences. Thus, as French-speaking countries are greatly exposed to polypharmacy and PIM use [15-20], this research will allow us to compare the attitudes towards deprescribing between these countries. Identifying these differences allow us gauge whether or not the implementation of deprescribing should be rather individualized according to the countries or on the contrary if they could be mutualized between the four countries.

This study aimed to: i) explore and to compare the attitudes and beliefs of older adults and caregivers towards deprescribing in four French-speaking countries (Belgium,

Canada, France and Switzerland) and ii) to investigate factors associated with these attitudes.

Methods

Study population and recruitment

Older adults and caregivers were recruited in community pharmacies, hospital outpatient clinics, general practitioner clinics, residential aged care facilities, institutions for independent elders and community organizations from July 1, 2018 to March 1, 2019 in four French-speaking countries (Belgium, Canada (province of Quebec), France and Switzerland). Further information about recruitment were provided in a prior study [21]. To participate in this study, older adults had to be at least 65 years of age, taking at least one prescribed medication for the past three months and living in the community or in an institution. Older adults who were hospitalized, unable to complete the questionnaire for medical reasons (e.g. cognitive decline) or unable to speak and understand French were not eligible. To be included, caregivers had to be at least 18 years of age and caring for an older adult with similar characteristics described above. Caregivers unable to speak and understand French were excluded. Older adults and caregivers were recruited independently, that is, they were not paired.

Survey and data collection

A survey was conducted among caregivers and older adults using the transculturally adapted and validated French version of the revised Patients' Attitudes Towards Deprescribing questionnaire (rPATD) (older adults and caregivers' versions) [21]. The version for older adults consists of two sections; the first section collects sociodemographic data and information on medication habits, and the second contains 22 statements to qualitatively measure their attitudes and beliefs towards deprescribing and other medication-related themes. Similarly, the version for caregivers also consists of two sections; the first one collects sociodemographic information on the caregiver and their care receiver, as well as current medication habits of the latter, and the second contained 19 statements on the same themes as the older adults' version. These statements, in both versions, are distributed into the following four dimensions or factors: burden factor, appropriateness factor, concerns about stopping factors and involvement factor. Each dimension contains four to five questions. In addition to these dimensions, two global questions are added on the willingness to stop medications and the general satisfaction with current medications. The participants rated their agreement with each statement using a 5-point Likert scale with a scoring system (1=strongly agree, 2=agree, 3=unsure, 4=disagree, and 5=strongly disagree). Thus, an average score from 1 to 5 was calculated for each dimension [11]. A higher score indicates more extensive burden, concerns about stopping and involvement in medications with the exception of the appropriateness factor for which the score system is reversed (i.e. higher

score indicates stronger beliefs in appropriateness of medications) [11]. The paper versions of questionnaires were administered by researchers or healthcare professionals. When necessary, a researcher could be made available to assist with the completion of the older adults' version of the questionnaire. All data were recorded into an "electronic Case Report Form" (eCRF).

Sample size

Sample size (275 older adults and 240 caregivers) was previously calculated in a prior study aimed at validating the original rPATD questionnaire into French [21]. The sample size was judged sufficient for the aims of this study. Distribution of participants among the four countries was based on the older adults' residence (community *versus* institutions) and the likelihood of recruitment in each context.

Statistical analysis

Descriptive statistics were conducted to describe responses to the French version of the rPATD questionnaire. Comparative statistics were conducted to compare participants' characteristics, responses and factor scores according to country and living arrangement. Chi-square test and Fisher's exact test were used to compare categorical variables while quantitative variables were compared using non-parametric Mann-Whitney and Kruskal-Wallis tests. Categories of agreement "strongly agree"/ "agree" and "strongly disagree"/ "disagree" were respectively grouped for statistical analyses. In addition, additional univariate analyzes were conducted for factor scores in order to compare more precisely the differences between countries. Multinomial logistic regression analyses were also performed to investigate the association between responses to some questions which may represent strong barriers and/or facilitators to deprescribing (nominal dependent variables) and some participants' characteristics (binary independent variables). The categorical dependent variable was divided into three categories: "strongly agree/agree", "unsure" and "strongly disagree/disagree". The last category listed was used as the reference category in models. All variables with a $p < 0.25$ in univariate analyses were included in multivariate models and a backward stepwise procedure was performed to retained variables with p -values < 0.05 in final models. Age, country and number of medications variables were systematically forced as covariates in the models. Adjusting for socio-demographic characteristics including the country in regression analyses should permit to further explore the potential differences on the attitudes towards deprescribing between countries. Correlations between factor scores and some quantitative variables (age, number of medications and scores for the two global questions) were also assessed using Spearman's correlation. All analyzes were performed with SAS Studio version 3.8 and statistical significance was set up at 0.05, except for

additional univariate and correlation analyses where Bonferroni adjustments were applied due to the examination of multiple comparisons and correlations between variables.

Ethical approval

The Ethical Review Boards of the University Hospital of Limoges (no. 268/2018/24), the University Hospital of UCL Namur (NUB B039201836742) and the University of Quebec at Rimouski (CER-101-745) approved the study. Ethical approval was not required for Switzerland. Consent forms were signed in Belgium but were not required in France as the survey was considered a human and social study nor in Quebec (Canada) where consent was manifest when participants agreed to complete the questionnaire. Participants' responses to the questionnaire were anonymous.

Results

Characteristics of the study population

Descriptive characteristics of older adults

A total of 367 older adults were recruited; 101 (27.5%) in Belgium, 110 (30.0%) in Canada, 83 (22.6%) in France and 73 (19.9%) in Switzerland (**Table 1**). The median age of older adults was 80 years (IQR 72-86); the youngest participants were recruited in Canada (median: 74 years; IQR 69-80) and the oldest in Switzerland (median: 87 years; IQR 81-91). Overall, the majority of participants in each individual country were women (63.2%) and lived in the community (63.1%), except for Switzerland where all older adults were recruited in an institution due to the limited possibility to recruit in the community. Globally, 53.5% of individuals were taking at least five and more medications regularly; this proportion appeared higher in France (63.4%) and lower in Canada (43.8%). A total of 96 individuals (26.4%) obtained a higher education (university-level) degree, and most of them were from Belgium (36 individuals) or Canada (39 individuals). More than half of older adults (53.7%) were assisted to complete the questionnaire including 100% of participants in Switzerland.

Descriptive characteristics of caregivers and their care recipients

A total of 255 caregivers were recruited (**Table 2**); 40 (15.7%) in Belgium, 95 (37.3%) in Canada, 73 (28.6%) in France and 47 (18.4%) in Switzerland. The median age of caregivers was 65 years (IQR 57-74); caregivers recruited in Switzerland (57 years, IQR 51-65) and Belgium (58 years, IQR 50.5-67) were younger, whereas those recruited in Canada were older (70 years, IQR 63-76). The grand majority of caregivers were women, both overall (74.9%) and in each country. Recruited caregivers were often children (35.4%) or spouses (32.7%) or other relatives (excluding siblings) (21.7%). Proportions for level of education were similar for upper secondary education and higher education (33.9% and 33%, respectively). Among caregivers with a university degree, the proportion was higher for those recruited in Belgium (42.5%) and Canada (36.8%). Concerning care recipients of surveyed caregivers, their median age was 84 years (IQR 78-89) and were mostly women overall (65%) and in each individual country (**Table 3**). Living arrangements were almost evenly divided between the community (52.2%) and institutions (47.8%). More than half of the care recipients (68.9%) were taking more than five regular medications with globally similar proportions between countries. The majority of care recipients received assistance to manage their medication; 29.4% received assistance by their caregivers while 53% by paid carers.

Attitudes towards deprescribing

Older adults' responses to the questionnaire

A significant proportion of older adults (87.5%) would be willing to stop one or more of their medications if the doctor said it was possible (**Table 4**). Proportions differed somewhat from one country to another in univariate analysis, with a higher proportion in Switzerland (99%) compared to France (84%; $p=0.001$), Belgium (81%; $p<0.001$) and Canada (89%; $p=0.032$) (**Table 4 and Supplementary Table 1**). However, 46% of them would be reluctant to stop a medication that they had been taking for a long time. The crude variability of responses between countries was even greater regarding this statement; lower reluctance was observed in Switzerland (27%; $p<0.001$) compared to Canada (61%) and France ($p<0.003$) (**Table 4 and Supplementary Table 1**).

Caregivers' responses to the questionnaire

A majority of caregivers (75.6%) would be willing to stop at least one of the medications taken by their care recipient if the doctor deemed it possible (**Table 5**). Crude proportions were similar from one country to another, ranging from 74% (Canada) to 77.8% (France) ($p=0.050$) (**Table 5**). Yet, 46.4% expressed reluctance towards stopping a medication that their care recipient had been taking for a long time. Proportions differed across the four countries in univariate analysis; 33% in France, 45% in Switzerland, 48% in Belgium and 57% in Canada ($p=0.043$).

Factor scores for older adults and caregivers

Supplementary Table 2 presents the mean factor scores for the total sample population and each country. Similar mean scores were found for the burden factor for older adults and caregivers. The mean appropriateness factor differed for older adults between countries ($p=0.041$), but no statistical difference was found in additional univariate analysis (**Supplementary Table 3**). The mean score for the concerns about stopping factor score was lower for older adults in Switzerland (1.9, SD 0.8) *versus* Canada (2.4, SD 1.0; $p<0.001$) and France (2.6, SD 0.9; $p<0.001$) in univariate analysis (**Supplementary Tables 2 and 3**). In univariate analysis, the involvement factor score was lower in Switzerland for both older adults (3.6, SD 1.0) and caregivers (3.4, SD 1.1) in comparison to the three other countries ($p<0.001$). Likewise, the involvement factor score was particularly high for older adults in Canada (4.6, SD 0.5) compared to the other countries ($p<0.001$). According to living arrangement, the concerns about stopping factor score in older adults was higher in the community than in institution (mean: 2.4, SD 0.9 *versus* 2.1, SD 0.9; $p<0.001$) (**Supplementary Table 4**). In addition, factor scores for involvement were higher for community-dwelling older adults and caregivers compared to those living in institution (mean: 4.4, SD 0.7 *versus* 3.6, SD 1.1 for older adults; $p<0.001$ and mean: 4.3, SD 0.9 *versus* 3.7, SD 1.0 for caregivers; $p<0.001$).

Associations between some questions of the French rPATD and participants' characteristics

Multinomial logistic regression models showed that older adults living in institutions were less likely to be willing to have a medication deprescribed compared to community-dwelling older adults (adjusted odds ratio (aOR): 0.25; 95%CI 0.09-0.64) (**Supplementary Table 5**). The likelihood of willingness to be involved in decision-making regarding medications was lower in older adults aged 85 years and older than those aged 65-74 years (aOR: 0.38; 0.17-0.87), and was higher in older adults with higher education versus those with a primary school education (aOR: 5.70; 2.18-14.93) (**Supplementary Table 6**). Furthermore, it was anticipated that older adults taking at least five chronic medications would want to be involved in the decision-making (aOR: 2.76; 1.49-5.14), and they were more likely to express reluctance to stop a medication (aOR: 1.69; 1.06-2.70) (**Supplementary Table 6**). Compared to Canadians, older adults in Belgium were less likely to show willingness to be involved in decision-making (aOR: 0.32; 0.14-0.73). Older adults in Switzerland were less likely to express reluctance towards stopping a medication taken for a long time (aOR: 0.29; 0.14-0.62), yet were also less likely to be satisfied with current medications (aOR: 0.10; 0.01-0.65) (**Supplementary Tables 5 and 6**). Caregivers living in France were less likely to be reluctant towards stopping a medication as compared to Canadians (aOR: 0.36; 0.16-0.78) (**Supplementary Table 6**). In addition, older caregivers were less likely to be satisfied with the current medications of their care recipient in comparison to younger caregivers (65-74 years *versus* 25-74 years: aOR: 0.24; 95%CI 0.08-0.70) (**Supplementary Table 5**).

Relationships between factor scores and global questions, age and number of medications

The strongest correlations were observed for the appropriateness score and overall satisfaction with current medications (Spearman's correlation coefficient: 0.478 for older adults and 0.580 for caregivers; $p < 0.001$), the burden and the appropriateness scores (-0.567 and -0.626 for older adults and caregivers, respectively; $p < 0.001$) as well as between the number of medications and the burden score (0.551 for older adults and 0.414 for caregivers; $p < 0.001$) (**Supplementary Table 7**). Significant correlations were also found between the burden score and overall satisfaction with medications in both older adults and caregivers' data (-0.344 and -0.509, respectively; $p < 0.001$). Only in older adults, the concern about stopping medications factor was negatively correlated with a willingness to stop medications (-0.306; $p < 0.001$). In caregivers, increased involvement in medication was positively associated with a willingness to have a medication deprescribed (0.306; $p < 0.001$).

while in older adults, decreased involvement was correlated with increased age (-0.317; $p < 0.001$) and greater concerns about stopping medications (-0.205; $p < 0.001$).

Discussion

The results showed that a large proportion of older adults (88%) and caregivers (76%) in the four French-speaking countries were open to deprescribing. In addition, both subgroups had moderate concerns about stopping medications but perceived burden of medications. However, certain barriers remain as 46% of older adults and 46% of caregivers would be reluctant to stop a medicine that has been taken for a long time. Furthermore, older adults (92.4%) and caregivers (76.3%) were globally satisfied with the current medicines, and believed strongly in the appropriateness of medications, which may constitute an important barrier. Some differences on attitudes towards deprescribing were noted between French-speaking countries, especially in older adults. However, most of these differences may result from socio-demographic differences. On that note, living in the community was the main predictor of willingness to have a medication deprescribed in the older population.

Similar findings were obtained in other countries. A recent study showed that 83% of older adults and 87.1% of caregivers in Singapore would be willing to stop a medication if the doctor said it was possible [10]. In Australia, these proportions were 88% for older adults and 84% for caregivers [11]. Moreover, 92% and 90.2% of older adults agreed with this statement in an American and Jordanian study, respectively [8, 12]. However, a recent study showed that both subgroups were less open to deprescribing in Malaysia; 69% of older adults and 59% of caregivers were willing to stop at least one medication [13]. The moderate concerns about stopping medications and perceived burden of medications, as well as the high involvement in medication management, which could be conducive to deprescribing, were also reported in the Australian population (older adults and caregivers) [11]. Nevertheless, despite this overall openness to deprescribing worldwide, some degree of reluctance concerning the cessation of a medication that has been taken for a long time was also found in past studies in both older adults and caregivers [10, 12, 13]. Likewise, the high belief in appropriateness of medications in our study, a potential obstacle to deprescribing, was also observed in the Australian study [11].

In multinomial regression analyses, community-dwelling older adults had greater odds of being willing to have a medication deprescribed than those living in institutions. This result is not surprising given that institutionalized older adults may express general indifference about medications due to their great trust in healthcare professionals' decisions regarding medication management [22]. As observed in our study, they have fewer concerns about stopping medications and want to be less involved in medication management in comparison to community-dwelling older adults. Our analyses also showed that older adults were more likely predisposed to being involved in decision-making if they were younger, were taking a

greater number of medications and had a higher level of education. Similar findings were observed in a previous study where greater involvement in medication management correlated with having to take more than five medications, and a higher level of education [10]. Unexpectedly, older adults taking at least five medications were more likely to be reluctant to stop a medication they had been taking for a long time as compared with those taking fewer than five medications. Our results contrast with the findings of a US study where older adults with polypharmacy had expressed a higher willingness to stop one or more medications [8]. Our finding may have been influenced by the fact that older adults in our study were globally satisfied with their medications, and strongly believed in their appropriateness. Differences appeared between countries from our multivariate analyses. The most notable differences were seen between Canada and Switzerland. Canadians older adults were more likely to be reluctant to stop a medication taken for a long time in comparison with older adults living in Switzerland and caregivers living in France. In addition, older adults in Canada were more involved in medication management than older adults in Belgium, and were more satisfied with their current medications than older adults in Switzerland. Several differences were observed in univariate analyses, but these differences disappeared when adjusting for socio-demographic variables in multivariate analyses. For example, older adults and caregivers in Switzerland seem to be less involved in medication management compared to the other countries in univariate analyses on factor scores but this difference was no longer present in multivariate models. Thus, some caution should be applied in the interpretation of the results of univariate analyses. This also suggests that the socio-demographic differences may partly explain the difference in attitudes towards deprescribing among countries.

Moreover, our results describe conflicting attitudes; despite their strong belief in the appropriateness of their medications and their satisfaction, older adults and caregivers expressed an openness to deprescribing when recommended by the physician. These paradoxical statements illustrate perhaps the influence of a strong professional-patient relationship. Indeed, as already mentioned, older adults, and more so caregivers, trust the recommendations of prescribers [23]. In addition, the high involvement factor scores express that the older adults and caregivers especially in the community are interested in being involved in medication management. Thus, there is a strong opportunity for health professionals to engage in a collaborative partnership with elderly patients and families to optimize medication regimen, reduce polypharmacy and deprescribe when it is appropriate.

Interestingly, the moderate burden factor scores indicate that older adults and caregivers did not perceive an important medication-related burden, whereas there was a

positive correlation between medication-related burden and the number of medications taken regularly. As participants expressed moderate burden, no particular correlation was observed between perceived burden and willingness to stop a medication. However, patients may minimize the burden because they view their medication regimen as a necessity, an opinion that was expressed by certain older adults during the recruitment process and outlined in a previous review [24]. In contrast, as observed in a prior study, a willingness to have a medication deprescribed was negatively correlated with greater concerns about stopping medications [11]. This finding and the certain degree of reluctance to stop a medicine that has been taken for a long time in our study, may suggest that some barriers remain to be addressed in order to fully implement successful deprescribing interventions. Discussing the reasons for deprescribing and addressing concerns among older adults and caregivers may represent a potential manner to tackle these barriers and thus facilitate deprescribing [25]. That being said, healthcare professionals may play a key role and should be more educated on how to address these barriers. The lack of support from a health-care professional was reported as an obstacle to the implementation of effective deprescribing strategies [26]. A study showed that a minority of older adults in Canada were aware of the term “deprescribing”, and suggested that informing patients about the potential harms of medications and using the term “deprescribing” could increase awareness [27]. This lack of awareness was apparent during the recruitment process when individuals appeared uneasy upon hearing the term “deprescribing”. Therefore, further educational interventions from health care providers should be encouraged as outlined in the D-PRESCRIBE trial [28].

There are some limitations in the present study. Older adults and caregivers who have a particular interest in being involved in medication-related decisions may have been more inclined to respond to the questionnaire, leading to a possible volunteer bias. Furthermore, the number of medications taken daily was self-reported, leading to missing data or invalid responses such as a range of values. A social desirability bias may have occurred particularly when older adults required assistance to complete the questionnaire. Finally, differences observed between countries should be interpreted with caution in univariate analyses due to the absence of adjustment on country-specific socio-demographic differences.

Conclusion

Both older adults and caregivers seem globally open to deprescribing, with a willingness to be involved in the process. However, certain barriers remain and will need to be further addressed by clinicians. Further interventions should be notably target individuals least inclined to be open to deprescribing (e.g. institutionalized older adults; those with higher concerns to stop medications (e.g. adults using at least 5 and more medications regularly) and those who want to be less involved in medication management such as adults aged ≥ 85 years and individuals with lower education level). Few differences were noted in the attitudes and beliefs towards deprescribing from one French-speaking country to another. Indeed, most of the differences observed seem to derive more likely from distinct socio-demographic contexts. These findings reveal a strong opportunity for healthcare professionals to discuss deprescribing and implement common interventions on a very large scale in French-speaking countries in clinical practice and research activities.

References

1. Davies LE, Spiers G, Kingston A, Todd A, Adamson J, Hanratty B. Adverse Outcomes of Polypharmacy in Older People: Systematic Review of Reviews. *J Am Med Dir Assoc.* 2020; 21(2): 181–7.
2. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opinion on Drug Safety.* 2014;1 3(1): 57–65.
3. Reeve E, Thompson W, Farrell B. Deprescribing: A narrative review of the evidence and practical recommendations for recognizing opportunities and taking action. *European Journal of Internal Medicine.* 2017; 38: 3–11.
4. Reeve E, Gnjjidic D, Long J, Hilmer S. A Systematic Review of the Emerging definition of 'Deprescribing' With Network Analysis: Implications for Future Research and Clinical Practice. *Br J Clin Pharmacol.* 2015; 80(6): 1254-6
5. Hansen CR, O'Mahony D, Kearney PM, Sahm LJ, Cullinan S, Huibers CJA et al. Identification of Behaviour Change Techniques in Deprescribing Interventions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2018; 84(12): 2716-28
6. Prsukowski JA, Springer S, Thorpe CT, Klein-Fedyshin M, Handler SM. Does Deprescribing Improve Quality of Life? A Systematic Review of the Literature. *Drugs Aging* 2019; 36(12):1097-1110
7. Page AT, Clifford RM, Potter K, Schwartz D, Etherton-Beer CD. The Feasibility and Effect of Deprescribing in Older Adults on Mortality and Health: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2016; 82(3): 583-623
8. Reeve E, Wolff JL, Skehan M, Bayliss EA, Hilmer SN, Boyd CM. Assessment of Attitudes Toward Deprescribing in Older Medicare Beneficiaries in the United States. *JAMA Intern Med.* 2018; 178(12): 1673-80
9. Reeve E, Low LF, Shakib S, Hilmer SN. Development and Validation of the Revised Patients' Attitudes Towards Deprescribing (rPATD) Questionnaire: Versions for Older Adults and Caregivers. *Drugs Aging* 2016; 33(12): 913-28
10. Kua Chong-Han, Reeve E, Ratnasingam V, Mask VSL, Lee SWH, Pharmaceutical Society of Singapore Deprescribing Workgroup. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2020; glaa018
11. Reeve E, Low L-F, Hilmer SN. Attitudes of Older Adults and Caregivers in Australia toward Deprescribing. *J Am Geriatr Soc.* 2019 Jun; 67(6): 1204–10.
12. Nusair MB, Aabyat R, Al-Azzam S, El-Hajji FD, Nusir AT, Al-Batineh M. Translation and Psychometric Properties of the Arabic Version of the Revised Patients' Attitudes Towards Deprescribing Questionnaire. *Journal of Pharmaceutical Health Services Research* 2020; 11(2): 173-81
13. Kua KP, Saw PS, Lee SWH. Attitudes towards deprescribing among multi-ethnic community-dwelling older patients and caregivers in Malaysia: a cross-sectional questionnaire study. *A Comment. Int J Clin Pharm.* 2019 Oct;41(5):1131–2.

14. Scott S, Clark A, Farrow C, May H, Patel M, Twigg MJ, et al. Attitudinal predictors of older peoples' and caregivers' desire to deprescribe in hospital. *BMC Geriatrics* [Internet]. 2019 Dec [cited 2019 Apr 18];19(1):108.
15. Canadian Institute for Health Information. Drug use among seniors in Canada, 2016. Ottawa, ON:CIHI;2018.
16. Herr M, Sirven N, Grondin H, Pichetti S, Sermet C. Frailty, polypharmacy, and potentially inappropriate medications in old people: findings in a representative sample of the French population. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(9):1165–72.
17. Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité. Polymédication chez les personnes âgées. Bruxelles, INAMI;2014.
18. Blozik E, Rapold R, von Overbeck J, Reich O. Polypharmacy and potentially inappropriate medication in the adult, community-dwelling population in Switzerland. *Drugs Aging*. 2013;30(7):561–8.
19. Wauters M, Elseviers M, Vaes B, Degryse J, Dalleur O, Vander Stichele R, et al. Too many, too few, or too unsafe? Impact of inappropriate prescribing on mortality, and hospitalization in a cohort of community-dwelling oldest old. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82(5):1382–92.
20. Midão L, Giardini A, Menditto E, Kardas P, Costa E. Polypharmacy prevalence among older adults based on the survey of health, ageing and retirement in Europe. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2018; 78: 213–20.
21. Roux B, Sirois C, Niquille A, Spinewine A, Ouellet N, Péteïn C, Sibille FX, Csajka C, Reeve E, Villeneuve C, Laroche ML. Cross-cultural adaptation and psychometric validation of the revised Patients' Attitudes Towards Deprescribing (rPATD) questionnaire in French language. *Submission to Research in Social and Administrative Pharmacy*.
22. Palagyi A, Keay L, Harper J, Potter J, Lindley RI. Barricades and brickwalls--a qualitative study exploring perceptions of medication use and deprescribing in long-term care. *BMC Geriatr*. 2016;16:15.
23. Pickering AN, Hamm ME, Dawdani A, Hanlon JT, Thorpe CT, Gellad WF, et al. Older Patient and Caregiver Perspectives on Medication Value and Deprescribing: A Qualitative Study. *J Am Geriatr Soc*. 2020; 68(4): 746-753.
24. Mohammed MA, Moles RJ, Chen TF. Medication-related Burden and Patients' Lived Experience With Medicine: A Systematic Review and Metasynthesis of Qualitative Studies. *BMJ Open* 2016; 6(2): e010035.
25. Reeve E, Low L-F, Hilmer SN. Beliefs and attitudes of older adults and carers about deprescribing of medications: a qualitative focus group study. *Br J Gen Pract*. 2016 Aug;66(649):e552-560.
26. Martin P, Tannenbaum C. A realist evaluation of patients' decisions to deprescribe in the EMPOWER trial. *BMJ Open* 2017; 7(4): e015959.
27. Turner JP, Tannenbaum C. Older Adults' Awareness of Deprescribing: A Population-Based Survey. *J Am Geriatr Soc*, 2017; 65(2): 2691-96

28. Martin P, Tamblin R, Benedetti A, Ahmed S, Tannenbaum C. Effect of a Pharmacist-Led Educational Intervention on Inappropriate Medication Prescriptions in Older Adults: The D-PRESCRIBE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018; 320(18):1889.

Tables

Table 1. Characteristics of older adults

Characteristic ^a	Total (n=367)	Belgium (n=101)	Canada (n=110)	France (n=83)	Switzerland (n=73)	P value ^b
Age, years						
Median (IQR)	80 (72-86)	80 (72-85)	74 (69-80)	80 (71-86)	87 (81-91)	
Mean (SD)	79.3 (8.7)	79.4 (8.2)	75.0 (7.2)	79.2 (8.4)	85.9 (7.7)	<.001
Sex, n (%)						0.444
Male	135 (36.8)	43 (42.6)	41 (37.3)	28 (33.7)	23 (31.5)	
Female	232 (63.2)	58 (57.4)	69 (62.7)	55 (66.3)	50 (68.5)	
Living arrangement, n (%)						<.001
Community	231 (63.1)	73 (73.0)	91 (82.7)	67 (80.7)	0	
Institution ^c	135 (36.9)	27 (27.0)	19 (17.3)	16 (19.3)	73 (100)	
Number of regular medications						
Median (IQR)	5.0 (3-7)	5.0 (3-7)	4.0 (2-6)	6.0 (3-8)	5.1 (2.4)	
Mean (SD)	5.2 (3.2)	5.5 (3.3)	4.6 (3.3)	5.8 (3.4)	5.0 (3-6)	0.021
n (%)						0.260
1-4	146 (46.5)	39 (42.9)	59 (56.2)	26 (36.6)	22 (46.8)	
5-9	134 (42.7)	40 (43.9)	38 (36.2)	36 (50.7)	20 (42.6)	
≥10	34 (10.8)	12 (13.2)	8 (7.6)	9 (12.7)	5 (10.6)	
Medication management^d, n (%)						
Self-manage	325 (64.0)	67 (66.3)	102 (92.7)	65 (78.3)	1 (1.4)	<.001
Spouse	13 (3.5)	5 (5.0)	3 (2.7)	5 (2.9)	0	0.001
Other relative	7 (1.9)	6 (5.9)	0	1 (1.2)	0	<.001
Paid carer	123 (33.5)	25 (24.8)	7 (6.4)	19 (22.9)	72 (98.6)	<.001
Other non-relative	0	0	0	0	0	
Level of education, n (%)						<.001
Primary education (elementary school)	84 (23.1)	13 (13.0)	11 (24.9)	34 (41.0)	26 (35.6)	
Lower secondary education	98 (26.9)	26 (26.0)	32 (29.6)	26 (31.3)	14 (19.2)	
Upper secondary education (high school)	86 (23.6)	25 (25.0)	26 (24.1)	10 (12.0)	25 (34.2)	
Higher education (university)	96 (26.4)	36 (36.0)	39 (36.1)	13 (15.7)	8 (11.0)	

Characteristic ^a	Total (n=367)	Belgium (n=101)	Canada (n=110)	France (n=83)	Switzerland (n=73)	P value ^b
Help to complete questionnaire, n (%)						<.001
Yes	183 (53.7)	44 (50.0)	33 (32.3)	33 (42.3)	73 (100)	
No	158 (46.3)	44 (50.0)	69 (67.7)	45 (57.7)	0	

^aIndividuals without missing data for the corresponding question.

^bChi-square and Fisher's exact tests for categorical variables and Kruskal-Wallis tests for quantitative variables for comparison between the four countries.

^cResidential aged care facilities, institutions for independent elders and community organizations.

^dMultiple responses to this question were allowed.

Table 2. Characteristics of caregivers

Characteristic ^a	Total (n=255)	Belgium (n=40)	Canada (n=95)	France (n=73)	Switzerland (n=47)	P value ^b
Age, years						
Median (IQR)	65 (57-74)	58 (50.5-67)	70 (63-76)	65 (58-73)	57 (51-65)	
Mean (SD)	64.4 (12.6)	59.0 (15.1)	69.1 (9.7)	65.2 (12.8)	58.1 (10.8)	<.001
Sex, n (%)						0.220
Male	64 (25.1)	11 (27.5)	20 (21.1)	20 (21.9)	17 (36.2)	
Female	191 (74.9)	29 (72.5)	75 (78.9)	57 (78.1)	30 (63.8)	
Relationship of care recipient, n (%)						<.001
Spouse	83 (32.7)	12 (30.0)	48 (51.0)	18 (24.7)	5 (10.7)	
Children	90 (35.4)	17 (42.5)	11 (11.7)	36 (49.3)	26 (55.3)	
Sibling	14 (5.5)	0	11 (11.7)	3 (4.1)	0	
Other relative	55 (21.7)	8 (20.0)	20 (21.3)	12 (16.4)	15 (31.9)	
Other non-relative	12 (4.7)	3 (7.5)	4 (4.3)	4 (5.5)	1 (2.1)	
Level of education, n (%)						0.002
Primary education (elementary school)	21 (8.3)	3 (7.5)	6 (6.3)	10 (13.9)	2 (4.3)	
Lower secondary education	63 (24.8)	6 (15.0)	28 (29.5)	24 (33.3)	5 (10.6)	
Upper secondary education (high school)	86 (33.9)	14 (35.0)	26 (27.4)	19 (26.4)	27 (57.4)	
Higher education (university)	84 (33.0)	17 (42.5)	35 (36.8)	19 (26.4)	13 (27.7)	

^aIndividuals without missing data for the corresponding question.

^bChi-square and Fisher's exact tests for categorical variables and Kruskal-Wallis tests for quantitative variables for comparison between the four countries.

Table 3. Characteristics of care recipients

Characteristic ^a	Total (n=255)	Belgium (n=40)	Canada (n=95)	France (n=73)	Switzerland (n=47)	P value ^b
Age						
Median (IQR)	84 (78-89)	83 (80-88)	81 (73-85)	86 (83-90)	81 (73-85)	
Mean (SD)	83.4 (7.9)	83.2 (7.2)	80 (8.4)	86.1 (6.4)	86.1 (7.1)	<.001
Sex, n (%)						
Male	89 (35.0)	14 (35.0)	45 (47.9)	21 (28.8)	9 (19.1)	<.001
Female	165 (65.0)	26 (65.0)	49 (52.1)	52 (71.2)	38 (80.9)	
Living arrangement, n (%)						
Community	132 (52.2)	34 (85.0)	48 (51.6)	50 (68.5)	0	<.001
Institution ^c	121 (47.8)	6 (15.0)	45 (48.4)	23 (31.5)	47 (100)	
Number of regular medications						
Median (IQR)	6 (4-8)	7.5 (4.5-10.0)	5.5 (4-8)	6.0 (5-8)	4 (4-6)	
Mean (SD)	6.4 (3.6)	7.0 (3.1)	6.3 (3.9)	6.5 (3.0)	5.3 (4.6)	0.043
n (%)						0.088
1-4	55 (31.1)	8 (25.0)	24 (32.4)	11 (22.0)	12 (57.2)	
5-9	88 (49.7)	15 (46.9)	36 (48.7)	30 (60.0)	7 (33.3)	
≥ 10	34 (19.2)	9 (28.1)	14 (18.9)	9 (18.0)	2 (9.5)	
Medication management^d, n (%)						
Caregiver	75 (29.4)	17 (42.5)	27 (28.4)	30 (41.1)	1 (2.1)	<.001
Self-manage	53 (20.8)	10 (25.0)	32 (33.7)	10 (13.7)	1 (2.1)	
Relative	18 (7.1)	6 (15.0)	6 (6.3)	5 (6.9)	1 (2.1)	
Paid carer	134 (52.6)	11 (27.5)	37 (39.0)	41 (56.2)	45 (95.7)	
Other non-relative	11 (4.3)	0	7 (7.4)	3 (4.1)	1 (2.1)	

Characteristic ^a	Total (n=255)	Belgium (n=40)	Canada (n=95)	France (n=73)	Switzerland (n=47)	P value ^b
Level of education, n (%)						<.001
No schooling	2 (0.8)	0	2 (2.1)	0	0	
Primary education (elementary school)	104 (40.8)	13 (32.5)	30 (31.6)	41 (56.2)	20 (42.6)	
Lower secondary education	64 (25.1)	9 (22.5)	30 (31.6)	22 (30.1)	3 (6.4)	
Upper secondary education (high school)	48 (18.8)	9 (22.5)	14 (14.7)	6 (8.2)	19 (40.4)	
Higher education (university)	28 (11.0)	6 (15.0)	16 (16.8)	2 (2.8)	4 (8.5)	
Do not know	9 (3.5)	3 (7.5)	3 (3.2)	2 (2.7)	1 (2.1)	

^aIndividuals without missing data for this question.

^bChi-square and Fisher's exact tests for categorical variables and Kruskal-Wallis tests for quantitative variables for comparison between the four countries.

^cResidential aged care facilities, institutions for independent elders and community organizations.

^dMultiple responses to this question were allowed.

Table 4. Older adults' responses to the questionnaire

Statement^a	Agree	Unsure	Disagree	P value^b
Burden Factor				
I spend a lot of money on my medicines, n (%)	122 (34.4)	49 (13.8)	184 (51.8)	<.001
Belgium	46 (46.5)	10 (10.1)	43(43.4)	
Canada	44 (43.6)	7 (6.9)	50 (49.5)	
France	14 (17.1)	10 (12.2)	58 (70.7)	
Switzerland	33 (24.7)	22 (30.1)	33 (45.2)	
Taking my medicines every day is very inconvenient, n (%)	73 (20.3)	26 (7.2)	260 (72.5)	0.251
Belgium	15 (15.1)	12 (12.1)	72 (72.8)	
Canada	22 (21.2)	5 (4.8)	77 (74.0)	
France	20 (24.1)	3 (3.6)	60 (72.3)	
Switzerland	16 (21.9)	6 (8.2)	51 (69.9)	
I feel that I am taking a large number of medicines, n (%)	136 (37.5)	11 (3.0)	216 (59.5)	0.522
Belgium	43 (42.6)	2 (1.9)	56 (55.5)	
Canada	34 (35.6)	6 (1.4)	66 (63.0)	
France	33 (39.8)	2 (2.4)	48 (57.8)	
Switzerland	26 (35.6)	1 (1.4)	46 (63.0)	
I feel that my medicines are a burden to me, n (%)	75 (20.9)	21 (5.8)	263 (73.3)	0.146
Belgium	24 (24.7)	6 (6.2)	67 (69.1)	
Canada	18 (16.9)	6 (5.7)	82 (77.4)	
France	21 (25.3)	8 (9.6)	54 (65.1)	
Switzerland	12 (16.4)	1 (1.4)	60 (82.2)	
Sometimes, I think I take too many medicines, n (%)	118 (32.7)	15 (4.1)	228 (63.2)	0.881
Belgium	36 (36.4)	3 (3.0)	60 (60.6)	
Canada	31 (32.9)	5 (2.7)	70 (64.4)	
France	27 (32.5)	5 (6.0)	51 (61.5)	
Switzerland	24 (32.9)	2 (2.7)	47 (64.4)	
Appropriateness Factor				
I feel that I may be taking one or more medicines that I no longer need, n (%)	60 (16.5)	65 (17.9)	238 (65.6)	0.009
Belgium	13 (12.9)	15 (14.8)	73 (72.3)	
Canada	15 (14.1)	11 (10.4)	80 (75.5)	
France	15 (18.1)	21 (25.3)	47 (56.6)	
Switzerland	17 (23.3)	18 (24.7)	38 (52.0)	
I would like to try stopping one of my medicines to see how I feel without it, n (%)	114 (31.6)	33 (9.1)	214 (59.3)	0.055
Belgium	26 (26.3)	6 (6.0)	67 (67.7)	
Canada	28 (26.4)	10 (9.4)	68 (64.2)	
France	27 (32.5)	9 (10.9)	47 (56.6)	
Switzerland	33 (45.2)	8 (11.0)	32 (43.8)	
I would like my doctor to reduce the dose of one or more of my medicines, n (%)	104 (28.6)	47 (12.9)	213 (58.5)	0.034
Belgium	26 (25.7)	10 (9.9)	65 (64.4)	
Canada	29 (27.1)	10 (9.3)	68 (63.6)	
France	20 (24.1)	18 (21.7)	45 (54.2)	
Switzerland	29 (39.7)	9 (12.3)	35 (48.0)	
I think one or more of my medicines may not be working, n (%)	64 (8.0)	79 (21.8)	219 (42.5)	0.013
Belgium	16 (15.8)	23 (22.8)	62 (61.4)	
Canada	14 (13.3)	15 (14.3)	76 (72.4)	
France	15 (18.1)	27 (32.5)	41 (49.4)	
Switzerland	19 (26.0)	14 (19.2)	40 (54.8)	

Statement ^a	Agree	Unsure	Disagree	P value ^b
Appropriateness Factor				
I believe one or more of my medicines may be currently giving me side effects, n (%)	91 (25.0)	27 (7.4)	246 (67.6)	0.006
Belgium	22 (21.8)	10 (9.9)	69 (68.3)	
Canada	29 (27.1)	2 (1.9)	76 (71.0)	
France	30 (36.1)	7 (8.4)	46 (55.5)	
Switzerland	10 (13.7)	8 (11.0)	55 (75.3)	
Concerns About Stopping Factor				
I would be reluctant to stop a medicine that I had been taking for a long time, n (%)	167 (46.0)	42 (11.6)	154 (42.4)	<.001
Belgium	46 (45.5)	14 (13.9)	41 (40.6)	
Canada	65 (60.8)	4 (3.7)	38 (35.5)	
France	36 (43.9)	14 (17.1)	32 (39.0)	
Switzerland	20 (27.4)	10 (13.7)	43 (58.9)	
I one of my medicines was stopped, I would be worried about missing out on future benefits, n (%)	135 (37.4)	68 (18.8)	158 (43.8)	<.001
Belgium	39 (38.6)	16 (15.9)	46 (45.5)	
Canada	48 (46.2)	7 (6.7)	49 (47.1)	
France	32 (38.6)	26 (31.3)	25 (30.1)	
Switzerland	16 (21.9)	19 (26.0)	38 (52.1)	
I get stressed whenever changes are made to my medicines, n (%)	87 (24.0)	40 (11.1)	235 (64.9)	0.011
Belgium	17 (16.8)	15 (14.9)	69 (68.3)	
Canada	25 (23.8)	8 (7.6)	72 (68.6)	
France	32 (38.6)	7 (8.4)	44 (53.0)	
Switzerland	13 (17.8)	10 (13.7)	50 (68.5)	
If my doctor recommended stopping a medicine, I would feel that he/she was giving up on me, n (%)	31 (8.6)	15 (4.1)	316 (87.3)	0.031
Belgium	4 (4.0)	2 (2.0)	95 (94.0)	
Canada	15 (14.3)	3 (2.9)	87 (82.8)	
France	9 (10.9)	6 (7.2)	68 (81.9)	
Switzerland	3 (4.1)	4 (5.5)	66 (90.4)	
I have had a bad experience when stopping a medicine before, n (%)	56 (15.5)	19 (5.3)	285 (79.2)	0.076
Belgium	16 (16.2)	2 (2.0)	81 (81.8)	
Canada	17 (16.0)	4 (3.8)	85 (80.2)	
France	16 (19.5)	9 (11.0)	57 (69.5)	
Switzerland	7 (9.6)	4 (5.5)	62 (84.9)	
Involvement Factor				
I have a good understanding of the reasons I was prescribed each of my medicines, n (%)	306 (85.0)	6 (1.7)	13.3	<.001
Belgium	89 (89.0)	1 (1.0)	10 (10.0)	
Canada	99 (91.7)	2 (1.8)	7 (6.5)	
France	65 (82.3)	3 (3.8)	11 (13.9)	
Switzerland	53 (72.6)	0	20 (27.4)	
I know exactly what medicines I am currently taking, and/or I keep an up-to-date list of my medicines, n (%)	297 (82.3)	7 (1.9)	57 (15.8)	<.001
Belgium	84 (83.2)	3 (2.9)	14 (13.9)	
Canada	100 (95.2)	1 (1.0)	4 (3.8)	
France	69 (84.2)	1 (1.2)	12 (14.6)	
Switzerland	44 (60.3)	2 (2.7)	27 (37.0)	

Statement ^a	Agree	Unsure	Disagree	P value ^b
Involvement Factor				
I like to know as much as possible about my medicines, n (%)	261 (71.9)	16 (4.4)	86 (23.7)	<.001
Belgium	66 (66.0)	6 (28.0)	28 (6.0)	
Canada	94 (87.1)	1 (0.9)	13 (12.0)	
France	62 (75.6)	4 (4.9)	16 (19.5)	
Switzerland	39 (53.4)	5 (6.9)	29 (39.7)	
I like to be involved in making decisions about my medicines with my doctors, n (%)	266 (72.9)	28 (7.7)	19.4	<.001
Belgium	68 (67.3)	6 (5.6)	27 (26.7)	
Canada	94 (86.2)	3 (2.8)	12 (11.0)	
France	66 (80.5)	6 (7.3)	10 (12.2)	
Switzerland	38 (52.1)	13 (17.8)	22 (30.1)	
I always ask my doctor, pharmacist or healthcare professional if there is something I don't understand about my medicines, n (%)	264 (72.3)	21 (5.8)	21,9	<.001
Belgium	60 (59.4)	6 (5.9)	35 (34.7)	
Canada	96 (88.9)	2 (1.9)	10 (9.2)	
France	58 (69.9)	5 (6.0)	20 (24.1)	
Switzerland	50 (68.5)	8 (11.0)	15 (20.5)	
Global Questions				
If my doctor said it was possible I would be willing to stop one or more of my regular medicines, n (%)	316 (87.5)	19 (5.3)	26 (7.2)	0.012
Belgium	81 (81.0)	9 (9.0)	10 (10.0)	
Canada	93 (88.6)	6 (5.7)	6 (5.7)	
France	70 (84.3)	3 (3.6)	10 (12.1)	
Switzerland	72 (98.6)	1 (1.4)	0	
Overall, I am satisfied with my current medicines, n (%)	343 (94.2)	11 (3.0)	10 (2.8)	0.213
Belgium	94 (94.0)	3(3.0)	3 (3.0)	
Canada	101 (93.5)	5 (4.6)	2 (1.9)	
France	81 (97.6)	2 (2.4)	0	
Switzerland	67 (91.8)	1 (1.3)	5 (6.9)	

^aIndividuals without missing data for the corresponding statement.

^bChi-square and Fisher's exact tests for comparison between the four countries for each corresponding statement.

Table 5. Caregivers' responses to the questionnaire

Statement^a	Agree	Unsure	Disagree	P value^b
Burden Factor				
My care recipient's medicines are quite expensive, n (%)	91 (37.4)	85 (35.0)	67 (27.6)	<.001
Belgium	18 (45.0)	8 (20.0)	14 (35.0)	
Canada	48 (53.9)	15 (16.9)	26 (29.2)	
France	12 (17.9)	37 (55.2)	18 (26.9)	
Switzerland	13 (27.7)	25 (53.2)	9(19.1)	
I feel that the person I care for is taking a large number of medicines, n (%)	97 (38.9)	40 (16.1)	112 (45.0)	0.077
Belgium	15 (37.5)	5 (12.5)	20 (50.0)	
Canada	39 (42.4)	10 (10.9)	43 (46.7)	
France	28 (40.0)	10 (14.3)	32 (45.7)	
Switzerland	15 (31.9)	15 (31.9)	17 (36.2)	
I feel that my care recipient's medicines are a burden to them, n (%)	77 (31.4)	24 (9.8)	144 (58.8)	0.367
Belgium	12 (30.0)	4 (10)	24 (60.0)	
Canada	28 (32.2)	6 (6.9)	53 (60.9)	
France	22 (31.0)	5 (7.0)	44 (62.0)	
Switzerland	15 (31.9)	9 (19.2)	23 (48.9)	
Sometimes, I think the person I care for takes too many medicines, n (%)	78 (32.1)	32 (13.2)	133 (54.7)	0.004
Belgium	10 (25.6)	4 (10.3)	25 (64.1)	
Canada	32 (36.4)	3 (3.4)	53 (60.2)	
France	22 (31.9)	12 (17.4)	35 (50.7)	
Switzerland	14 (29.8)	13 (27.7)	20 (42.5)	
Appropriateness Factor				
I feel that the person that I care for may be taking one or more medicines that they no longer need, n (%)	42 (17.0)	130 (52.6)	75 (30.4)	0.003
Belgium	4 (10.3)	8 (20.5)	27 (69.2)	
Canada	21 (23.1)	18 (19.8)	52 (57.1)	
France	11 (15.7)	26 (37.1)	33 (47.2)	
Switzerland	6 (12.8)	23 (48.9)	18 (38.3)	
I would like the doctor to try stopping one of my care recipient's medicines to see how they feel without it, n (%)	61 (24.4)	61 (24.4)	128 (51.2)	0.006
Belgium	5 (12.8)	10 (25.6)	24 (61.6)	
Canada	27 (29.0)	14 (15.1)	52 (55.9)	
France	22 (31.0)	17 (23.9)	32 (45.1)	
Switzerland	7 (14.8)	20 (42.6)	20 (42.6)	
I would like the doctor to reduce the dose of one or more of my care recipient's medicines, n (%)	60 (24.0)	61 (24.4)	129 (51.6)	0.006
Belgium	6 (15.0)	8 (20.0)	26 (65.0)	
Canada	21 (22.8)	14 (15.2)	57 (62.0)	
France	22 (31.0)	21 (29.6)	28 (39.4)	
Switzerland	11 (23.4)	18 (38.3)	18 (38.3)	
I think one or more of my care recipient's medicines may not be working, n (%)	50 (20.2)	77 (31.0)	121 (48.8)	<.001
Belgium	6 (15.0)	7 (17.5)	27 (67.5)	
Canada	24 (26.7)	18 (20.0)	48 (53.3)	
France	13 (18.3)	27 (38.0)	31 (43.7)	
Switzerland	7 (14.9)	25 (53.2)	15 (31.9)	

Statement^a	Agree	Unsure	Disagree	P value^b
Appropriateness Factor				
I believe one or more of my care recipient's medicines may be currently giving them side effects, n (%)	76 (30.3)	55 (21.9)	120 (47.8)	0.035
Belgium	9 (22.5)	3 (7.5)	28 (70.0)	
Canada	32 (34.8)	18 (19.6)	42 (45.6)	
France	21 (29.2)	19 (26.4)	32 (44.4)	
Switzerland	14 (29.8)	15 (31.9)	18 (38.3)	
Concerns About Stopping Factor				
I would be reluctant to stop one of my care recipient's medicines that they had been taking for a long time, n (%)	115 (46.4)	49 (19.7)	84 (33.9)	0.043
Belgium	19 (47.5)	5 (12.5)	16 (40.0)	
Canada	52 (57.1)	14 (15.4)	25 (27.5)	
France	23 (32.9)	17 (24.3)	30 (42.8)	
Switzerland	21 (44.6)	13 (27.7)	13 (27.7)	
I get stressed whenever changes are made to my care recipient's medicines, n (%)	72 (29.2)	43 (17.4)	132 (53.4)	0.007
Belgium	12 (30.0)	7 (17.5)	21 (52.5)	
Canada	30 (33.7)	7 (7.9)	52 (58.4)	
France	19 (26.8)	12 (16.9)	40 (56.3)	
Switzerland	11 (23.4)	17 (36.2)	19 (40.4)	
I feel that if I agreed to stopping one of my care recipient's medicines then this is giving up on them, n (%)	88 (35.0)	22 (8.8)	141 (56.2)	0.139
Belgium	13 (32.5)	2 (5.0)	25 (62.5)	
Canada	31 (33.7)	5 (5.4)	56 (60.9)	
France	27 (33.7)	6 (5.4)	39 (60.9)	
Switzerland	17 (36.2)	9 (19.1)	21 (44.7)	
The person that I care for has had a bad experience when stopping a medicine before, n (%)	56 (22.5)	50 (20.1)	143 (57.4)	<.001
Belgium	9 (22.5)	6 (15.0)	25 (62.5)	
Canada	20 (22.0)	10 (11.0)	61 (67.0)	
France	13 (18.3)	15 (21.1)	43 (60.6)	
Switzerland	14 (29.8)	19 (40.4)	14 (29.8)	
Involvement Factor				
I know exactly what medicines the person that I care for is currently taking and/or I have an up-to-date list of their medicines, n (%)	164 (66.1)	13 (5.3)	71 (28.6)	0.001
Belgium	30 (75.0)	4 (10.0)	6 (15.0)	
Canada	64 (71.9)	2 (2.3)	23 (25.8)	
France	52 (72.2)	1 (1.4)	19 (26.4)	
Switzerland	18 (38.3)	6 (12.8)	23 (48.9)	
I like to know as much as possible about my care recipient's medicines, n (%)	198 (78.9)	16 (6.4)	37 (14.7)	<.001
Belgium	27 (67.5)	4 (10.0)	9 (22.5)	
Canada	84 (90.3)	0	9 (9.7)	
France	59 (83.1)	3 (4.2)	9 (12.7)	
Switzerland	28 (59.6)	9 (19.1)	10 (21.3)	
I like to be involved in making decisions about my care recipients medicines with their doctors, n (%)	199 (79.3)	19 (7.6)	33 (13.1)	0.008
Belgium	31 (77.5)	2 (5.0)	7 (17.5)	
Canada	77 (83.7)	4 (4.4)	11 (11.9)	
France	63 (87.5)	4 (5.6)	5 (6.9)	
Switzerland	28 (59.6)	9 (19.1)	10 (21.3)	

Statement^a	Agree	Unsure	Disagree	P value^b
Involvement Factor				
I always ask the doctor, pharmacist or other healthcare professional if there is something I don't understand about my care recipient's medicines, n (%)	184 (74.5)	24 (9.7)	39 (15.8)	0.025
Belgium	29 (72.5)	4 (10.0)	7 (17.5)	
Canada	71 (78.9)	5 (5.6)	14 (15.5)	
France	58 (83.0)	6 (8.5)	6 (8.5)	
Switzerland	26 (55.3)	9 (19.2)	12 (25.5)	
Global questions				
If their doctor said it was possible I would be willing to stop one or more of my care recipient's medicines, n (%)	189 (75.6)	30 (12.0)	31 (12.4)	0.050
Belgium	31 (77.5)	7 (17.5)	2 (5.0)	
Canada	67 (73.6)	6 (6.6)	18 (19.8)	
France	56 (77.8)	8 (11.1)	8 (11.1)	
Switzerland	35 (74.5)	9 (19.1)	3 (6.4)	
Overall, I am satisfied with my care recipient's current medicines, n (%)	190 (76.3)	39 (15.7)	20 (8.0)	0.009
Belgium	34 (85.0)	4 (10.0)	2 (5.0)	
Canada	71 (78.9)	9 (10.0)	10 (11.1)	
France	57 (79.2)	10 (13.9)	5 (6.9)	
Switzerland	28 (59.6)	16 (34.0)	3 (6.4)	

^aIndividuals without missing data for the corresponding statement.

^bChi-square and Fisher's exact tests for comparison between the four countries for each corresponding statement.

Supplementary Tables

Supplementary Table 1. Additional univariate analyses (Chi-square tests) to compare some responses of the French rPATD questionnaire between countries in older adults and caregivers

	Canada	Switzerland	France	
Belgium	Older adults			
	Q19: p=0.0126 Q27: p=0.0049 Q29: p=0.3155 Q30: p=0.7484	Q19: p=0.0365 Q27: p=0.0265 Q29: p=0.0004 Q30: p=0.4566	Q19: p=0.8351 Q27: p=0.515 Q29: p=0.3260 Q30: p=0.3852	
	Caregivers			
	Q22: p=0.3625 Q28: p=0.6789 Q30: p=0.0252 Q31: p=0.0381	Q22: p=0.1804 Q28: p=0.1055 Q30: p=1.0 Q31: p=0.0165	Q22: p=0.1972 Q28: p=0.2502 Q30: p=0.3946 Q31: p=0.8638	
	France	Older adults		
		Q19: p=0.0035 Q27: p=0.3149 Q29: p=0.2572 Q30: p=0.4567	Q19: p=0.0418 Q27: p=0.0008 Q29: p=0.0014 Q30: p=0.0307	
Caregivers				
Q22: p=0.0092 Q28: p=0.1169 Q30: p=0.2298 Q31: p=0.5309		Q22: p=0.2302 Q28: p=0.0024 Q30: p=0.3652 Q31: p=0.0378		
Switzerland		Older adults		
		Q19: p=<.0001 Q27: p=<.0001 Q29: p=0.0328 Q30: p=0.1466		
	Caregivers			
	Q22: p=0.1923 Q28: p=0.0032 Q30: p=0.0170 Q31: p=0.0024			

Older adults: Q19: "I would be reluctant to stop a medicine that I had been taking for a long time"; Q27: "I like to be involved in making decisions about my medicines with my doctors"; Q29: "If my doctor said it was possible I would be willing to stop one or more of my regular medicines"; Q30: "Overall, I am satisfied with my current medicines".

Caregivers: Q22: "I would be reluctant to stop one of my care recipient's medicines that they had been taking for a long time"; Q28: "I like to be involved in making decisions about my care recipients medicines with their doctors"; Q30: "If their doctor said it was possible I would be willing to stop one or more of my care recipient's medicines"; Q31: "Overall, I am satisfied with my care recipient's current medicines".

Significant correlations with the Bonferroni risk correction ($p < 0.008$) were in bold.

Refer to Tables 1 and 2 for the proportions of responses to each corresponding question.

Supplementary Table 2. Mean factor scores in older adults and caregivers

Factors ^a	Belgium		Canada		France		Switzerland		Total population		P value ^c
	N ^b	Mean (SD)	N ^b	Mean (SD)	N ^b	Mean (SD)	N ^b	Mean (SD)	N ^b	Mean (SD)	
Burden											
Older adults	93	2.5 (1.2)	94	2.4 (1.1)	82	2.4 (1.0)	73	2.3 (1.1)	342	2.4 (1.1)	0.506
Caregivers	39	2.8 (1.1)	81	2.9 (1.1)	63	2.8 (1.0)	47	2.8 (1.0)	230	2.8 (1.0)	0.919
Appropriateness											
Older adults	99	3.8 (1.0)	101	3.9 (1.0)	83	3.5 (1.1)	73	3.5 (1.2)	356	3.7 (1.1)	0.041
Caregivers	38	3.4 (0.7)	89	3.1 (0.9)	68	3.1 (0.8)	47	3.1 (0.8)	242	3.2 (0.9)	0.249
Concerns about stopping											
Older adults	99	2.2 (0.9)	97	2.4 (1.0)	81	2.6 (0.9)	73	1.9 (0.8)	350	2.3 (0.9)	<.001
Caregivers	40	2.7 (0.9)	83	2.7 (1.0)	68	2.7 (0.9)	47	3.0 (1.0)	238	2.8 (1.0)	0.206
Involvement											
Older adults	99	3.9 (1.0)	104	4.6 (0.5)	78	4.1 (0.9)	73	3.6 (1.0)	354	4.1 (1.0)	<.001
Caregivers	40	4.1 (1.1)	87	4.1 (0.9)	69	4.2 (0.9)	47	3.4 (1.1)	243	4.0 (1.0)	<.001

^aFactor scores range between 1 and 5. Higher scores indicate greater perceived burden of medications, belief in appropriateness of medications, concerns about stopping, and involvement in medication management.

^bNumber of individuals without missing data for all the questions in the corresponding factor.

^cKruskal-Wallis test for comparison between the four countries for both older adults and caregivers. Significant associations ($p < 0.05$) were in bold.

Supplementary Table 3. Additional univariate analyses (Kruskal-Wallis tests) to compare mean of factor scores between countries in older adults and caregivers

	Canada	Switzerland	France
Belgium	Older adults		
	B: $p=0.6395$ A: $p=0.0533$ C: $p=0.1432$ I: $p<.0001$	B: $p=0.1562$ A: $p=0.1080$ C: $p=0.0106$ I: $p=0.0073$	B: $p=0.4944$ A: $p=0.0750$ C: $p=0.0101$ I: $p=0.2808$
	Caregivers		
	B: $p=0.6132$ A: $p=0.0925$ C: $p=0.5565$ I: $p=0.9979$	B: $p=0.8008$ A: $p=0.0548$ C: $p=0.1063$ I: $p=0.0047$	B: $p=0.9311$ A: $p=0.0440$ C: $p=0.8552$ I: $p=0.6560$
France	Older adults		
	B: $p=0.9042$ A: $p=0.0135$ C: $p=0.2760$ I: $p<.0001$	B: $p=0.3354$ A: $p=0.9687$ C: $p<.0001$ I: $p=0.0002$	
	Caregivers		
	B: $p=0.5313$ A: $p=0.8146$ C: $p=0.4906$ I: $p=0.7047$	B: $p=0.6845$ A: $p=0.8685$ C: $p=0.0385$ I: $p<0.0001$	
Switzerland	Older adults		
	B: $p=0.2272$ A: $p=0.0443$ C: $p<.0001$ I: $p<.0001$		
	Caregivers		
	B: $p=0.8642$ A: $p=0.7047$ C: $p=0.1659$ I: $p=0.0002$		

B: burden factor; A: Appropriateness factor; C: concerns about stopping factor; I: Involvement factor. Mean scores were calculated in individuals without missing data for all the questions in the corresponding factor.

Significant correlations with the Bonferroni risk correction ($p<0.008$) were in bold.

Refer to Supplementary Table 2 for the means of each corresponding factor score.

Supplementary Table 4. Comparison of factor scores in older adults and caregivers according to living arrangement

Factor ^a	Community		Institution		P value ^c
	N ^b	Mean (SD)	N ^b	Mean (SD)	
Burden					
Older adults	215	2.5 (1.1)	126	2.3 (1.1)	0.087
Caregivers	119	2.9 (1.0)	109	2.8 (1.0)	0.337
Appropriateness					
Older adults	223	3.7 (1.0)	132	3.7 (1.1)	0.810
Caregivers	123	3.3 (0.8)	117	3.1 (0.9)	0.236
Concerns about stopping					
Older adults	221	2.4 (0.9)	129	2.1 (0.9)	<.001
Caregivers	123	2.7 (0.9)	115	2.9 (1.0)	0.1423
Involvement					
Older adults	221	4.4 (0.7)	133	3.6 (1.1)	<.001
Caregivers	126	4.3 (0.9)	117	3.7 (1.0)	<.001

^aFactor scores range between 1 and 5. Higher scores indicate greater perceived burden of medications, belief in appropriateness of medications, concerns about stopping, and involvement in medication management.

^bNumber of individuals without missing data for all the questions in the corresponding factor.

^cMann-Whitney test for comparison between the two groups (community *versus* institution). Significant differences ($p < 0.05$) were in bold.

Supplementary Table 5. Multinomial logistic regression analyses of willingness to have a medication deprescribed and satisfaction with current medications

	Willingness to have a medication deprescribed		Satisfaction with current medications	
	Strongly agree/agree vs strongly disagree/disagree aOR (95%CI)	Unsure vs strongly disagree/disagree aOR (95%CI)	Strongly agree/agree vs strongly disagree/disagree aOR (95%CI)	Unsure vs strongly disagree/disagree aOR (95%CI)
Older adults	N^a=355		N^a=359	
Age, years				
65 -74	1.00	1.00	1.00	1.00
75 - 84	0.70 (0.25-2.01)	0.77 (0.18-3.36)	1.15 (0.27-4.97)	3.34 (0.36-30.62)
85 and older	1.25 (0.36-4.32)	0.84 (0.12-5.67)	12.37 (1.12-136.68)	45.14 (2.22-916.01)
Living arrangement				
Community	1.00	1.00	NA ^b	NA ^b
Institution	0.25 (0.09-0.64)	0.15 (0.02-0.89)	NA ^b	NA ^b
Number of different medications				
<5	1.00	1.00	1.00	1.00
5 and more	0.88 (0.37-2.07)	0.61 (0.17-2.23)	1.81 (0.43-7.51)	2.24 (0.34-14.54)
Countries				
Canada	1.00	1.00	1.00	1.00
Belgium	0.62 (0.20-1.86)	1.11 (0.24-5.13)	0.45 (0.07-2.86)	0.23 (0.02-2.43)
France	0.45 (0.15-1.37)	0.34 (0.05-2.04)	>999.999 (<0.001->999.999) ^c	>999.999 (<0.001->999.999) ^c
Switzerland	>999.999 (<0.001->999.999) ^d	>999.999 (<0.001->999.999) ^d	0.10 (0.01-0.65)	0.01 (0.001-0.35)
Caregivers	N^a=238		N^a=238	
Age of caregivers, years				
25- 64	1.00	1.00	1.00	1.00
65 -74	1.96 (0.57-6.73)	1.47 (0.34-6.21)	0.24 (0.08-0.70)	0.28 (0.07-1.08)
75 and older	1.52 (0.42-5.41)	0.82 (0.15-4.28)	0.27 (0.08-0.85)	0.33 (0.07-1.50)

	Willingness to have a medication deprescribed		Satisfaction with current medications	
	Strongly agree/agree vs strongly disagree/disagree aOR (95%CI)	Unsure vs strongly disagree/disagree aOR (95%CI)	Strongly agree/agree vs strongly disagree/disagree aOR (95%CI)	Unsure vs strongly disagree/disagree aOR (95%CI)
Caregivers	N^a=238		N^a=238	
Number of different care recipient medications				
<5	1.00	1.00	1.00	1.00
5 and more	1.31 (0.48-3.53)	0.95 (0.28-3.16)	2.62 (1.10-6.23)	2.25 (0.71-7.10)
Countries				
Canada	1.00	1.00	1.00	1.00
Belgium	2.58 (0.50-13.17)	2.09 (0.29-15.09)	2.94 (0.60-14.25)	9.23 (1.37-62.00)
France	1.59 (0.49-5.16)	1.40 (0.31-6.29)	1.81 (0.67-4.88)	3.65 (0.85-15.56)
Switzerland	1.51 (0.33-6.79)	5.28 (0.98-28.49)	2.70 (0.66-10.98)	9.50 (1.61-56.06)

aOR, adjusted odds ratio; CI, confidence interval.

The category of reference was “Strongly disagreed/disagreed” for the dependent variable. Age of older adults or caregivers, number of different medications and country were forced as independent variables in models. Significant associations ($p < 0.05$) were in bold.

^aAnalyses in individuals without missing data for each corresponding question.

^bThe variable Living arrangement was not included in the model due to a $p\text{-value} < 0.05$ (Wald test).

^cInfinite values due to 0 response in the category “Strongly disagree/disagree” at the corresponding question in Switzerland.

^dInfinite values due to 0 response in the category “Strongly disagree/disagree” at the corresponding question in France.

Supplementary Table 6. Multinomial logistic regression analyses of reluctance to stop a medication and willingness to be involved in making decisions

	Reluctance to stop a medication taken for a long time		Willingness to be involved in making decisions	
	Strongly agree/agree vs strongly disagree/disagree aOR (95%CI)	Unsure vs strongly disagree/disagree aOR (95%CI)	Strongly agree/agree vs strongly disagree/disagree aOR (95%CI)	Unsure vs strongly disagree/disagree aOR (95%CI)
Older adults	N^a=358		N^a=359	
Age, years				
65 -74	1.00	1.00	1.00	1.00
75 -84	1.34 (0.76-2.37)	1.59 (0.66-3.82)	0.53 (0.24-1.18)	0.65 (0.17-2.53)
85 and older	0.97 (0.52-1.80)	0.74 (0.28-1.95)	0.38 (0.17-0.87)	0.77 (0.21-2.87)
Number of different medications				
<5	1.00	1.00	1.00	1.00
5 and more	1.69 (1.06-2.70)	0.83 (0.40-1.72)	2.76 (1.49-5.14)	2.28 (0.88-5.85)
Level of education				
Primary education (elementary school)	NA ^b	NA ^b	1.60 (0.73-3.47)	0.62 (0.19-2.04)
Lower secondary education	NA ^b	NA ^b	2.18 (0.97-4.92)	0.87 (0.27-2.79)
Upper secondary education (high school)	NA ^b	NA ^b	5.70 (2.18-14.93)	0.63 (0.10-3.74)
Higher education (university)	NA ^b	NA ^b		
Countries				
Canada	1.00	1.00	1.00	1.00
Belgium	0.61 (0.33-1.12)	3.23 (0.95-10.98)	0.32 (0.14-0.73)	0.90 (0.18-4.39)
France	0.63 (0.33-1.21)	4.65 (1.35-15.88)	1.48 (0.55-3.96)	2.17 (0.40-11.85)
Switzerland	0.29 (0.14-0.62)	2.67 (0.71-10.07)	0.48 (0.19-1.21)	2.44 (0.51-11.70)
Caregivers	N^a=244		N^a=248	
Age of caregivers, years				
25-64	1.00	1.00	1.00	1.00
65 -74	0.62 (0.30-1.27)	0.56 (0.22-1.39)	0.90 (0.34-2.38)	0.84 (0.18-3.76)
75 and older	1.29 (0.55-3.00)	1.38 (0.49-3.90)	0.79 (0.26-2.37)	1.97 (0.39-9.83)

	Reluctance to stop a medication taken for a long time		Willingness to be involved in making decisions	
	Strongly agree/agree vs strongly disagree/disagree	Unsure vs strongly disagree/disagree	Strongly agree/agree vs strongly disagree/disagree	Unsure vs strongly disagree/disagree
	aOR (95%CI)	aOR (95%CI)	aOR (95%CI)	aOR (95%CI)
Caregivers	N^a=244		N^a=248	
Number of different care recipient medications				
<5	1.00	1.00	1.00	1.00
5 and more	1.45 (0.78-2.71)	1.06 (0.48-2.33)	1.05 (0.45-2.40)	0.35 (0.08-1.42)
Countries				
Canada	1.00	1.00	1.00	1.00
Belgium	0.45 (0.19-1.10)	0.45 (0.13-1.58)	0.55 (0.18-1.64)	0.84 (0.11-6.40)
France	0.36 (0.16-0.78)	0.79 (0.30-2.07)	1.92 (0.56-6.53)	2.84 (0.44-18.05)
Switzerland	0.74 (0.28-1.90)	1.64 (0.53-5.04)	0.38 (0.12-1.16)	2.40 (0.44-13.20)

aOR, adjusted odds ratio; CI, confidence interval.

The category of reference was “Strongly disagreed/disagreed” for the dependent variable. Age of older adults or caregivers, number of different medications and country were forced as independent variables in models. Significant associations ($p < 0.05$) were in bold.

^aAnalyses in individuals without missing data for each corresponding question.

^bThe variable Level of education was not included in the model due to a p -value < 0.05 (Wald test).

Supplementary Table 7. Relationships between factor scores and global questions, age and number of medications

	Appropriateness	Concerns	Involvement	G1^a	G2^a	Age	Number of medications
	Spearman's correlation, p value	Spearman's correlation, p value	Spearman's correlation, p value	Spearman's correlation, p value	Spearman's correlation, p value	Spearman's correlation, p value	Spearman's correlation, p value
Burden							
Older adults	-0.567, <0.001	0.166, 0.002	-0.028, 0.602	0.057, 0.892	-0.344, <0.001	-0.055, 0.310	0.551, <0.001
Caregivers	-0.626, <0.001	0.151, 0.025	-0.121, 0.070	0.094, 0.155	-0.509, <0.001	-0.087, 0.188	0.414, <0.001
Appropriateness							
Older adults	-	-0.012, 0.819	0.057, 0.286	-0.178, 0.001	0.478, <0.001	-0.053, 0.312	-0.325, <0.001
Caregivers	-	-0.103, 0.119	0.082, 0.210	-0.179, 0.005	0.580, <0.001	0.073, 0.257	-0.159, 0.039
Concerns							
Older adults	-	-	-0.205, <0.001	0.306, <0.001	-0.022, 0.679	-0.131, 0.013	0.170, 0.003
Caregivers	-	-	0.003, 0.953	-0.154, 0.018	-0.012, 0.853	-0.061, 0.346	0.061, 0.433
Involvement							
Older adults	-	-	-	0.016, 0.759	0.028, 0.595	-0.317, <0.001	-0.002, 0.964
Caregivers	-	-	-	0.306, <0.001	0.195, 0.002	0.026, 0.681	0.022, 0.774
G1							
Older adults	-	-	-	-	-0.001, 0.999	0.099, 0.058	0.010, 0.860
Caregivers	-	-	-	-	-0.042, 0.509	-0.098, 0.120	0.048, 0.526
G2							
Older adults	-	-	-	-	-	0.059, 0.256	0.114, 0.044
Caregivers	-	-	-	-	-	0.157, 0.013	-0.040, 0.597
Age							
Older adults	-	-	-	-	-	-	0.217, <0.001
Caregivers	-	-	-	-	-	-	-0.053, 0.484 ^b

^aG1 and G2 correspond to the two global questions of the rPATD questionnaire (G1: If my/their doctor said it was possible I would be willing to stop one of more of my regular medicines/my care recipient's medicines; G2: Overall, I am satisfied with my current medicines/my care recipient's current medicines).

^bCorrelation between number of medications and age of the care recipient. Significant correlations with the Bonferroni risk correction ($p < 0.001$) were in bold.

IV.5.2. Discussion des principaux résultats

Les résultats de cette étude ont montré que la majorité des personnes âgées (88 %) et des aidants (76 %) était ouvert à la déprescription bien que quelques barrières subsistent. Quelques différences d'attitudes ont été notées entre les pays ; elles concernent principalement la Suisse et le Canada parmi les personnes âgées. Globalement, les personnes âgées au Canada par rapport aux autres pays semblent plus enclines à vouloir s'impliquer dans leur prise en charge ; ce qui constitue un levier. Mais d'un autre côté, elles présentent plus de réticence à vouloir arrêter un médicament pris depuis longtemps et semblent avoir une satisfaction plus élevée pour leur traitement. A l'inverse, les sujets âgés en Suisse expriment moins de réticence et sont moins satisfaits de leur traitement. D'autres différences dans les analyses univariées étaient présentes, mais celles-ci doivent être interprétées avec précaution étant donné que ces différences disparaissent dans les analyses multivariées. Par exemple, les personnes âgées en Suisse semblaient vouloir moins s'impliquer dans les décisions qui sont prises concernant les médicaments ; cette différence n'était plus présente dans les analyses de régression. Cette différence observée semble être plus en lien avec le lieu de résidence (score au facteur relatif à l'implication moins élevé chez les sujets vivant en institution que ceux vivant à domicile). De même, le lieu de résidence semble mieux expliquer une différence d'attitudes à la question générale sur la volonté de vouloir arrêter un médicament, que les pays en eux-mêmes. Ainsi, bien qu'il y ait quelques différences significatives dans les analyses univariées, il semblerait que la majorité des différences dérivent plus de différences socio-démographiques propres à chaque pays et non de manière évidente à des attitudes différentes entre les pays. Ce résultat peut être vu comme une opportunité pour mettre en place des interventions ciblées à grande échelle et mutualisées entre les pays francophones.

Dans ce sens, cette étude a permis d'identifier et de quantifier certaines barrières de manière générale pouvant freiner en pratique la mise en place de la déprescription et qui pourront être abordées par les professionnels de santé et prises en compte lors de la mise en place d'interventions. Parmi ces barrières figurent la réticence à arrêter un médicament pris depuis longtemps ; réticence partagée à la fois par les personnes âgées (46 %) et les aidants (46 %). En effet, il peut être difficile pour les personnes âgées de comprendre qu'un médicament pris depuis longtemps et pour lequel, ils étaient censés le prendre « pour toute la vie » doit être arrêté et ne soit plus approprié. Il est donc nécessaire de bien expliquer qu'avec le temps les risques et les bénéfices des médicaments changent, tout comme les objectifs de soins, et qu'une prescription appropriée peut devenir moins utile avec le temps et/ou exposer à des risques. Cette étape pourrait être anticipée en amont lors du parcours de soins, pour faciliter lors du moment venu le processus de déprescription. Outre la

réticence à arrêter un médicament pris depuis longtemps, il semblerait qu'il existe d'autres réticences générales freinant la volonté d'arrêter un médicament et de vouloir s'impliquer dans les décisions concernant les traitements ; ceci est objectivé par des corrélations négatives dans notre étude entre le facteur relatif aux préoccupations concernant l'arrêt des médicaments et i) le facteur relatif à l'implication, et ii) la question globale sur la volonté d'arrêter un médicament. Une seconde barrière est une croyance élevée en la pertinence des médicaments (caractère approprié des médicaments) à la fois pour les personnes âgées et les aidants ; barrière objectivée par des scores élevés au facteur relatif à la pertinence des médicaments (« *Appropriateness factor* ») dans notre étude et ailleurs dans la littérature [176]. En effet, les personnes âgées et les aidants, ont tendance à percevoir plutôt le côté bénéfique des médicaments, et à ne pas se soucier des potentiels effets indésirables, tant que ceux-ci ne sont pas apparus ou qu'une expérience antérieure défavorable avec un médicament ne s'est pas produite. Ce résultat est aussi à mettre en relation avec un score modéré au facteur relatif au fardeau des médicaments (« *Burden Factor* »). Bien qu'une corrélation fût présente entre le nombre de médicaments et le fardeau des médicaments, il n'existait pas de corrélation entre la volonté d'arrêter un médicament et ce fardeau. Ceci illustre que le plus souvent les patients minimisent les contraintes ou même si elles sont présentes, celles-ci sont moins importantes que la prise du médicament, qui pour eux est une nécessité voire une obligation. Prendre plusieurs médicaments tous les jours peut ne pas être une contrainte, car cela est tout simplement nécessaire. La troisième barrière pourrait être la satisfaction élevée des personnes âgées et des aidants pour les traitements ; cette donnée est cohérente avec une croyance élevée en la pertinence des médicaments, mais cette satisfaction est aussi en contradiction avec le fait qu'une majorité des participants étaient d'accord pour arrêter de prendre un médicament, si cela était recommandé par un médecin. Cette attitude contradictoire peut souligner la confiance élevée des patients et des aidants envers le médecin. Ainsi, le médecin peut être perçu comme un levier à la déprescription, d'où l'importance de bien éduquer les professionnels de santé à la déprescription et de leur fournir des outils adéquats pour y parvenir.

Sur ce point, d'autres leviers peuvent être aussi soulignés dans notre étude, notamment le score élevé pour le facteur relatif à l'implication des patients et/ou des aidants dans les décisions qui sont prises concernant les traitements. L'implication des patients et/ou des aidants et l'instauration d'un dialogue est en effet primordial pour assurer le succès des interventions de déprescription. De plus, une meilleure sensibilisation des personnes âgées au mot « déprescription » et à la possibilité de survenue d'effets indésirables liés à l'usage de médicaments pourrait constituer un levier supplémentaire pour faciliter la déprescription [167] ainsi que de bien expliquer que la déprescription ne concerne pas seulement un arrêt

de traitement mais aussi une réduction de dose ; élément pouvant être omis lors des dialogues avec les patients et de façon plus générale dans la communauté scientifique [177]. L'idée de réduire la dose d'un médicament peut être en effet mieux acceptée d'emblée que d'arrêter un médicament, surtout si celui-ci est pris depuis longtemps.

Outre l'identification de certains leviers et barrières, notre étude permet de donner des pistes sur les individus les moins enclins à être ouverts à la déprescription, et donc préférentiellement à viser lors d'interventions futures, à savoir : les personnes âgées vivant en institution ; les individus désirant moins s'impliquer dans leur prise en charge (personnes des catégories d'âge de 85 ans et plus, faible niveau d'éducation et ceux prenant moins de 5 médicaments) ; les individus présentant plus de réticences concernant l'arrêt des médicaments (individus prenant 5 médicaments ou plus) et ceux présentant un degré plus important de satisfaction pour les traitements (les aidants plus jeunes, c'est à dire, ceux âgés entre 25 et 64 ans).

IV.6. Conclusion sur la mise à disposition d'un outil d'aide à la déprescription pour les pays francophones

Dans ce dernier travail, nous mettons à disposition un questionnaire valide et fidèle, qui pourra être utilisé à la fois en pratique clinique et en recherche, pour quantifier et mieux comprendre les attitudes des personnes âgées et des aidants vis-à-vis de la déprescription ; éléments essentiels à prendre en compte pour des interventions de déprescription efficaces.

Malgré cette apparente utilité, quelques précautions doivent être tout de même prises en compte lors de l'utilisation de ce questionnaire. Premièrement, une attention doit être portée à l'interprétation du score relatif aux préoccupations concernant l'arrêt des médicaments, qui peut être non spécifique et englober d'autres préoccupations que le simple arrêt des médicaments, c'est à dire, des préoccupations générales concernant la prise des médicaments. Ainsi, un score élevé à ce facteur pourrait ne pas refléter avec certitude la présence d'inquiétudes concernant l'arrêt des médicaments. D'un autre côté, il vaut peut-être mieux surestimer les inquiétudes que de les sous-estimer car une sous-estimation et ainsi une non connaissance des réticences, freinerait davantage la déprescription. Deuxièmement, une autre précaution à considérer est de bien cibler la population la plus apte à remplir l'auto-questionnaire puisque plus de la moitié des sujets âgés ont eu besoin d'aide pour remplir l'auto-questionnaire dans notre étude, en raison probablement de plusieurs facteurs (incompréhension de certains items, longueur du questionnaire et redondance de certaines questions, *etc.*). Ainsi, des pistes d'améliorations futures ont pu être mises en évidence dans notre étude pour une éventuelle révision de ce questionnaire, dont notamment sa simplification afin d'augmenter sa facilité d'utilisation.

Cependant, malgré ces limites, notre étude ancillaire a montré que ce questionnaire pouvait être utile pour quantifier et mettre en évidence de manière générale des barrières mais aussi des leviers pour optimiser la réussite des interventions de déprescription à l'avenir. Outre le fait de se focaliser sur les barrières et leviers, ce questionnaire permet également d'identifier les sujets moins ouverts à la déprescription et/ou moins susceptibles de l'être (plus de réticence ou moins de volonté de vouloir s'impliquer dans leur prise en charge).

Nos résultats confortent également les données encourageantes de la littérature, c'est à dire, une ouverture des personnes âgées et des aidants envers la déprescription. L'absence de différences évidentes entre les pays francophones quant aux attitudes, met en évidence que la mise en place d'interventions de déprescription à grande échelle et mutualisées serait possible entre ces pays. Ceci pourrait notamment aboutir à la mise en place d'un réseau francophone sur la déprescription.

Enfin, nos résultats soulignent le rôle important de la décision partagée entre le médecin et son patient quant à la volonté ou non d'arrêter un médicament. Un patient satisfait par son traitement, serait *a priori*, tout de même d'accord d'arrêter un médicament si son médecin l'avait recommandé. Ceci illustre la confiance accordée par le patient auprès de son médecin, confiance soulignée dans d'autres études [176]. C'est pourquoi, les médecins et aussi d'autres professionnels de santé tels que les pharmaciens sont des potentiels « *drivers* » de ce processus de déprescription où une coopération entre ces deux acteurs faciliterait le processus et où le pharmacien pourrait apporter du soutien et alléger les tâches des médecins, lesquels ont rapporté le manque de temps disponible comme une barrière pour optimiser les prescriptions [76, 178]. D'où l'importance d'éduquer ces professionnels de santé et de leur fournir des outils adéquats pour y parvenir. Dans ce sens, le questionnaire français APaD, peut se présenter comme un outil idéal, pour engager un dialogue avec le patient sur la déprescription. Au cours de ce dialogue, le professionnel de santé pourra expliquer les raisons de l'arrêt d'un médicament (pourquoi arrêter tel médicament) et les bénéfices attendus afin d'aboutir à une décision partagée positive ou non envers la déprescription. En effet, il a été rapporté que les patients étaient plus enclins à vouloir arrêter un traitement, s'ils étaient d'accord que celui-ci était inapproprié [179]. De plus, il a été démontré que l'instauration d'un dialogue avec les patients était associé à des taux de réussite de déprescription plus élevés, comme par exemple pour l'arrêt des benzodiazépines [180]. Aussi, il semblerait que l'éducation des patients (brochures expliquant pourquoi un médicament est inapproprié, les alternatives possibles, etc.) en partenariat avec les professionnels de santé soit un moyen efficace pour des interventions de déprescription réussies [181]. Cette interaction entre les professionnels de santé et les patients est ainsi

importante et mériterait d'être plus prise en compte lors du processus de déprescription en pratique mais aussi en recherche, où peu d'études interventionnelles intègrent cette composante ; la majorité d'entre elles mesure le succès des interventions que par une diminution du nombre de médicaments et/ou de la dose [180]. L'intégration d'une mesure qualitative dans les interventions de déprescription pourrait notamment permettre de prendre en compte l'opinion et les attitudes des patients (à l'aide du questionnaire APaD par exemple) mais aussi les attitudes des médecins, lesquels sont les principaux initiateurs du processus de déprescription et qui font face à de nombreuses barrières [180]. À cette fin, un questionnaire a été développé pour évaluer les attitudes des professionnels de santé [182].

Pour finir, les résultats de notre étude bien qu'encourageants doivent être confirmés à plus grande échelle dans les pays francophones ; ce qui permettrait également d'identifier d'autres barrières et leviers. De plus, malgré des données positives sur la volonté des personnes âgées et des aidants d'arrêter un médicament en utilisant l'auto-questionnaire, des recherches sont encore à effectuer pour confirmer la validité prédictive de cet auto-questionnaire [183]. En effet, un patient répondant vouloir arrêter un ou plusieurs médicaments (ou réduire la dose) pourra finalement par la suite se résigner à suivre le processus de déprescription en pratique ; élément supplémentaire à confirmer dans des études à plus grande échelle.

Partie V. CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES

A l'initiation de ce travail de thèse, nous avons mis en évidence la nécessité d'améliorer le bon usage des médicaments dans la population âgée, laquelle repose sur des enjeux de santé publique majeurs étant donné la part de plus en plus importante de la population âgée dans nos sociétés et l'impact potentiel tant clinique qu'économique des PPI. Cependant, nous avons également mis en évidence que les données populationnelles sur les PPI étaient anciennes en France et au Québec et qu'il existait peu de nouvelles données explorant d'autres facettes des PPI pour sensibiliser de manière adéquate et plus précise les professionnels de santé et/ou les instances sanitaires sur la situation actuelle. Outre cette sensibilisation, il était également nécessaire de fournir des outils adéquats aux professionnels de santé pour limiter les PPI.

Ainsi, dans ce travail de thèse, nous avons mené des travaux à la fois pour quantifier les PPI afin de fournir des données populationnelles actualisées tout en apportant de nouvelles données innovantes sur les PPI, comme leur potentielle chronicité. En parallèle, nous avons mené des travaux sur la mise à disposition d'outils ayant pour objectifs de favoriser une détection des PPI et de limiter leur initiation, d'aider à optimiser les ordonnances et à amener les personnes âgées et leur entourage vers la déprescription, dans le but de réduire la polymédication et ainsi indirectement les PPI déjà introduites.

Dans une première partie de cette thèse, nous avons mis à jour la liste française Laroche créant ainsi un nouvel outil, dénommé REMEDI[e]S, qui combine des critères implicites et explicites, pour une meilleure efficacité dans la détection des PPI et l'optimisation des prescriptions chez les personnes âgées en France.

Dans une seconde partie de cette thèse, nous avons quantifié les PPI en France et au Québec, pays et province fortement touchés par la polymédication et la multimorbidité, et par ce biais, fournis de nouvelles données populationnelles sur la prévalence et les facteurs associés ainsi que sur l'incidence des PPI. Mais aussi, à notre connaissance, pour la toute première fois, sur la persistance des PPI. Toutes ces données convergent vers la même conclusion, à savoir une prévalence élevée et constante des PPI chez le sujet âgé qui pourrait résulter de l'initiation élevée de PPI, lesquelles pourraient être poursuivies au cours du temps sans interruption, c'est à dire, être persistantes. De plus, une banalisation des PPI pourrait contribuer à cette cascade. Ces données populationnelles soulèvent également d'autres points préoccupants concernant l'impact économique des PPI. En France, les PPI représentent 6,3 % des dépenses médicamenteuses remboursées par l'Assurance Maladie pour les personnes âgées de 65 ans et plus en 2017 et près de 2 % des dépenses en considérant la population française entière. Or, nous n'avons étudié qu'une partie de

l'iceberg ; les coûts indirects associés aux PPI sont probablement plus importants compte tenu de l'éventuelle iatrogénie induite. Ainsi, il semble nécessaire d'un point de vue de santé publique, de mettre en place des interventions ciblées et efficaces pour diminuer les PPI et d'anticiper leur mise en place, étant donné la croissance rapide de la population âgée. Dans ce sens, nos données fournissent de nombreuses pistes.

Dans la dernière partie de ce travail, nous avons exploré le potentiel de la déprescription, nouvelle approche de plus en plus reconnue et étudiée pour diminuer la polymédication et les PPI. Plus précisément, nous avons étudié un des aspects primordiaux à prendre en compte pour la réussite des interventions de déprescription, à savoir les attitudes des personnes âgées et/ou de leur entourage, c'est-à-dire, les aidants. Pour cela, nous avons dans un premier temps adapté transculturellement le questionnaire anglophone rPATD en français puis validé ses propriétés psychométriques qui ont permis de confirmer la fidélité et la validité de ce questionnaire intitulé « Attitudes des Personnes âgées vis-à-vis de la Déprescription » ou « APaD ». Une des forces de ce travail est que l'adaptation transculturelle du questionnaire anglophone a été réalisée avec trois autres pays francophones, ce qui permettra une large diffusion de notre outil tout en étant profitable à chacun des pays respectifs, tous concernés par les enjeux de la polymédication et des PPI. Dans un second temps, à l'aide des données récoltées pour la validation du questionnaire, nous avons exploré et comparé les attitudes des personnes âgées et des aidants dans les quatre pays francophones et identifié les facteurs associés à ces attitudes. Les résultats sont encourageants et en accord avec les données d'autres études internationales, à savoir une ouverture à la fois des aidants et des personnes âgées à la déprescription. Néanmoins, quelques barrières subsistent, lesquelles devront être abordées lors d'interventions futures. Un avantage est que ces interventions pourront être potentiellement mutualisées entre les pays francophones étant donné l'absence de différences d'attitudes évidentes et importantes entre les pays. Ces interventions pourront également cibler les individus les moins enclins à être ouverts à la déprescription, comme ceux identifiés dans notre étude.

En conclusion, ces travaux montrent la nécessité de constamment sensibiliser les professionnels de santé à la détection des PPI, lesquelles demeurent encore fréquemment élevées avec une potentielle banalisation de leur prescription et sont associées à des coûts directs importants. D'où pour la France, la pertinence de la mise à jour des critères français, c'est à dire, le développement de l'outil REMEDI[e]S. Malgré ces données préoccupantes, des résultats encourageants existent à travers la déprescription, qui constitue une nouvelle approche pour optimiser davantage les prescriptions des personnes âgées et permettra d'impliquer davantage le patient et/ou son entourage dans les décisions concernant ses traitements ; gage du succès du processus de déprescription.

A travers la réalisation de tous ces travaux, plusieurs perspectives sont envisageables et mériteraient d'être étudiées. Premièrement, pour les deux outils (outil PIPA et questionnaire APaD), des mesures pour améliorer leur application en pratique clinique pourraient être considérées. Une disponibilité de l'outil REMEDI[e]S sous forme d'application web et son intégration dans les systèmes d'information hospitalier pourrait accroître l'utilisation de l'outil à la fois en ambulatoire et à l'hôpital, tout en ayant une utilité pour la formation des professionnels de santé et des étudiants. En ce qui concerne le questionnaire APaD, celui-ci mériterait d'être simplifié pour faciliter son utilisation en tant qu'auto-questionnaire. Par ailleurs, une mise à disposition de cet outil sous format électronique pourrait également être un autre moyen pour faciliter son utilisation en pratique clinique ainsi que sa diffusion.

Deuxièmement, il semble nécessaire de tester davantage ces deux outils. Bien que dérivant d'un consensus, l'impact clinique de l'outil REMEDI[e]S pour prévenir la survenue d'évènements indésirables devra être vérifié. Des études interventionnelles à l'image des études européennes SENATOR et OPERAM pourraient être mises en place (intégration des critères explicites dans les systèmes d'information hospitalier et mesure du risque de survenue d'évènements indésirables) [184, 185]. Cependant, avant toute mise en place de ce genre d'intervention, certains éléments devront être vérifiés, à savoir l'acceptabilité de l'outil REMEDI[e]S par les professionnels de santé et sa fidélité inter-évaluateur (*inter-rater reliability*) ; éléments importants pour considérer une généralisation du questionnaire. Aussi, il serait préférable qu'une étude pilote soit conduite afin de s'assurer de l'absence de tiers facteurs tels que ceux relatifs à l'environnement qui pourraient être des freins et biaiser les résultats des interventions [186]. Pour le questionnaire APaD, il serait utile de l'utiliser dans des études à plus grande échelle pour notamment identifier d'autres barrières et/ou leviers, et également pour vérifier la validité prédictive du questionnaire à initier la déprescription en pratique clinique.

Enfin, la conduite d'autres études pour compléter ces travaux de thèse, serait nécessaire sur les PPI. Des études populationnelles pourraient être conduites sur l'impact clinique (évènements peu étudiés tels que la dépendance) et économique (coûts directs et indirects) des PPI, en stratifiant ces résultats selon certaines catégories de PPI. Nous avons montré une persistance non négligeable aux MPI à 1 an ; il pourrait donc être judicieux d'étudier l'impact clinique et/ou économique d'une telle persistance ainsi que de mieux caractériser le délai entre la survenue d'un événement indésirable et la durée d'exposition à une PPI. Plus précisément, en France, une étude de terrain pourrait être réalisée pour évaluer les omissions de traitement ainsi que les *drug-disease interactions* ; critères peu évaluables dans les bases de données médico-administratives. Aussi, il pourrait être utile

d'évaluer l'incidence des PPI et d'identifier les facteurs associés, pour cibler d'emblée les nouveaux utilisateurs et éviter que ceux-ci deviennent persistants. Un travail préliminaire est d'ailleurs en cours à partir de l'EGB sur l'incidence des PPI en France. Pour conclure, l'outil REMEDI[e]S pourrait servir à la mise en place d'indicateurs afin d'instaurer une surveillance populationnelle annuelle et d'adapter les stratégies de prévention en conséquence, à l'image de la surveillance effectuée par l'INSPQ pour les maladies chroniques au Québec. *In fine*, cette surveillance longitudinale pourrait permettre d'évaluer l'impact de la diffusion de l'outil REMEDI[e]S sur les pratiques de prescription.

Un dernier élément à mentionner est que l'optimisation des prescriptions chez les personnes âgées fait intervenir trois principaux facteurs : le patient, les professionnels de santé et l'environnement [67] et que bien que la mise à disposition d'outils et/ou de guides soient d'une grande utilité, un des principaux problèmes reste la présence permanente de barrières qui freine les interventions et émane de ces trois acteurs [187] ; ce qui amène de la complexité pour atteindre une optimisation « idéale » des prescriptions des personnes âgées et soulève d'autres voies futures de recherche en prenant en compte chacun des facteurs et/ou au mieux en les combinant.

RÉFÉRENCES

1. Tabue-Teguo M, Simo N, Gonzalez-Colaço Harmand M, Cesari M, Avila-Funes J-A, Féart C, et al. Frailty in elderly: a brief review. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2017;15(2):127–37.
2. Haut Conseil de la santé publique. Actualité et dossier en santé publique : vieillissement, âge et santé. HCSP. 1997;21:1-48. <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/Adsp?clef=43>.
3. Mitnitski A, Collerton J, Martin-Ruiz C, Jagger C, von Zglinicki T, Rockwood K, et al. Age-related frailty and its association with biological markers of ageing. *BMC Med*. 2015;13:161.
4. Corpus de Gériatrie. Chapitre 1 : le vieillissement humain. 2000. http://www.chups.jussieu.fr/polys/geriatrie/tome1/01_vieillissement.pdf
5. Legrain S. Consommation Médicamenteuse chez le Sujet Agé. 2005. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/pmsa_synth_biblio_2006_08_28__16_44_51_58_0.pdf
6. Lalive d'Épinay C, Spini D. Le grand âge : un domaine de recherche récent. *Gérontologie Société*. 2007;123(4):31.
7. Centre d'analyse stratégique. Vivre ensemble plus longtemps : enjeux et opportunités pour l'action publique du vieillissement de la population française. Paris: La Documentation française. 2010. <http://archives.strategie.gouv.fr/cas/content/rapport-vivre-ensemble-plus-longtemps-0.html>
8. He W, Goodkind D, Kowal P. U.S. Census Bureau, International Population Reports, An Aging World: 2015, U.S. Government Publishing Office, Washington, DC, 2016.
9. Institut national de la statistique et des études économiques. Population par âge – Tableaux de l'économie française. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4277619?sommaire=4318291>
10. Institut national de la statistique et des études économiques. Espérance de vie – Mortalité – Tableaux de l'économie française. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4277640?sommaire=4318291>
11. Eurostat. Nombre d'années de vie en bonne santé à 65 ans, par sexe. https://ec.europa.eu/eurostat/fr/web/products-datasets/-/TEPSR_SP320
12. Institut de la statistique du Québec. Espérance de vie à la naissance et à 65 ans selon le sexe, Québec, 1975-1977 à 2019. <https://www.stat.gouv.qc.ca/statistiques/population-demographie/deces-mortalite/4p1.htm>
13. Institut de la statistique du Québec. Données sociodémographiques en bref. 2015. <https://www.stat.gouv.qc.ca/statistiques/conditions-vie-societe/bulletins/sociodemo-vol19-no3.pdf>
14. Ankri J. Le risque iatrogène médicamenteux chez le sujet âgé. *Gérontologie Société*. 2002; 103(4):93.
15. Laroche M-L, Roux B, Grau M. Iatrogénie médicamenteuse chez la personne âgée, comprendre et agir. *Actual Pharm*. 2017;56(571):28–32.
16. Tecklenborg S, Byrne C, Cahir C, Brown L, Bennett K. Interventions to Reduce Adverse Drug Event-Related Outcomes in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Drugs Aging*. 2020;37(2):91–8.
17. Canadian Institute for Health Information. Drug use among seniors in Canada, 2016. Ottawa, ON: CIHI; 2018.
18. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Rapport IATROSTAT. Publication Octobre 2020.
19. Ferchichi S, Antoine V. Appropriate drug prescribing in the elderly. *Rev Med Interne*. 2004;25(8):582–90.
20. Formica D, Sultana J, Cutroneo PM, Lucchesi S, Angelica R, Crisafulli S, et al. The

- economic burden of preventable adverse drug reactions: a systematic review of observational studies. *Expert Opin Drug Saf.* 2018;17(7):681–95.
21. Rochon PA, Gurwitz JH. Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *BMJ.* 1997;315(7115):1096–9.
 22. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Prévenir la iatrogenèse médicamenteuse chez le sujet âgé. 2005. https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9641eb3f4a1e67ba18a6b8aecd3f1985.pdf
 23. Haute Autorité de Santé. Indicateurs de Pratique Clinique. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1250626/fr/indicateurs-de-pratique-clinique-ipc-pmsa
 24. Merle L, Laroche M-L, Dantoine T, Charmes J-P. Predicting and preventing adverse drug reactions in the very old. *Drugs Aging.* 2005;22(5):375–92.
 25. Fortin M, Stewart M, Poitras M-E, Almirall J, Maddocks H. A systematic review of prevalence studies on multimorbidity: toward a more uniform methodology. *Ann Fam Med.* 2012;10(2):142–51.
 26. Pruitt SD. Former les personnels de santé du XXI^e siècle: le défi des maladies chroniques. Genève: Organisation Mondiale de la Santé, Groupe des Maladies Non Transmissibles et Santé Mentale, Dép. Maladies Chroniques et Promotion de la Santé. 2005; 72.
 27. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet Lond Engl.* 2012;380(9836):37–43.
 28. Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;57(1):6–14.
 29. Salive ME. Multimorbidity in older adults. *Epidemiol Rev.* 2013;35:75–83.
 30. Caisse Nationale d'Assurance Maladie. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses : Propositions de l'Assurance Maladie pour 2019. 2018. <https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/rapport-charges-et-produits-2019-web.pdf>
 31. Simard M, Dubé M, Gaulin M, Trépanier PL. La prévalence de la multimorbidité au Québec : portrait pour l'année 2016-2017. Institut National de Santé Publique du Québec (INSPQ), Québec, Canada, 2019. https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2577_prevalence_multimorbidite_quebec_2016_2017.pdf
 32. Institut de la statistique du Québec. Enquête québécoise sur les limitations d'activités, les maladies chroniques et le vieillissement 2010-2011. 2013. <https://www.stat.gouv.qc.ca/statistiques/sante/services/incapacites/limitation-maladies-chroniques-utilisation.pdf>
 33. Marengoni A, Angleman S, Melis R, Mangialasche F, Karp A, Garmen A, et al. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing Res Rev.* 2011;10(4):430–9.
 34. Nunes BP, Flores TR, Mielke GI, Thumé E, Facchini LA. Multimorbidity and mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr.* 2016;67:130–8.
 35. Curtin D, Gallagher PF, O'Mahony D. Explicit criteria as clinical tools to minimize inappropriate medication use and its consequences. *Ther Adv Drug Saf.* 2019;10:2042098619829431.
 36. WHO Centre for Health Development (Kobe, Japan). A glossary of terms for community health care and services for older persons. 2004. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68896/WHO_WKC_Tech.Ser._04.2.pdf?sequence=1&isAllowed=y
 37. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. Tools for Assessment of the Appropriateness of Prescribing and Association with Patient-Related Outcomes: A Systematic Review. *Drugs Aging.* 2018;35(1):43–60.

38. Duerden M, Avery T, Payne R, King's Fund (London E. Polypharmacy and medicines optimisation: making it safe and sound. 2013. https://www.kingsfund.org.uk/sites/default/files/field/field_publication_file/polypharmacy-and-medicines-optimisation-kingsfund-nov13.pdf
39. Levy HB. Polypharmacy Reduction Strategies: Tips on Incorporating American Geriatrics Society Beers and Screening Tool of Older People's Prescriptions Criteria. *Clin Geriatr Med*. 2017;33(2):177–87.
40. Sirois C, Domingues NS, Laroche M-L, Zongo A, Lunghi C, Guénette L, et al. Polypharmacy Definitions for Multimorbid Older Adults Need Stronger Foundations to Guide Research, Clinical Practice and Public Health. *Pharm Basel Switz*. 2019;7(3).
41. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr*. 2017 10;17(1):230.
42. Lee EA, Brettler JW, Kanter MH, Steinberg SG, Khang P, Distasio CC, et al. Refining the Definition of Polypharmacy and Its Link to Disability in Older Adults: Conceptualizing Necessary Polypharmacy, Unnecessary Polypharmacy, and Polypharmacy of Unclear Benefit. *Perm J*. 2020;24.
43. Moriarty F, Hardy C, Bennett K, Smith SM, Fahey T. Trends and interaction of polypharmacy and potentially inappropriate prescribing in primary care over 15 years in Ireland: a repeated cross-sectional study. *BMJ Open*. 2015;5(9):e008656.
44. Franchi C, Tettamanti M, Pasina L, Djignefa CD, Fortino I, Bortolotti A, et al. Changes in drug prescribing to Italian community-dwelling elderly people: the EPIFARM-Elderly Project 2000-2010. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(4):437–43.
45. Haider SI, Johnell K, Thorslund M, Fastbom J. Trends in polypharmacy and potential drug-drug interactions across educational groups in elderly patients in Sweden for the period 1992 - 2002. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2007;45(12):643–53.
46. Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995-2010. *BMC Med*. 2015;13:74.
47. Oktorá MP, Denig P, Bos JHJ, Schuiling-Veninga CCM, Hak E. Trends in polypharmacy and dispensed drugs among adults in the Netherlands as compared to the United States. *PloS One*. 2019;14(3):e0214240.
48. Herr M, Sirven N, Grondin H, Pichetti S, Sermet C. Frailty, polypharmacy, and potentially inappropriate medications in old people: findings in a representative sample of the French population. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(9):1165–72.
49. Bongue B, Laroche ML, Gutton S, Colvez A, Guéguen R, Moulin JJ, et al. Potentially inappropriate drug prescription in the elderly in France: a population-based study from the French National Insurance Healthcare system. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67(12):1291–9.
50. Cossec CL, Sermet C, Perronnin CM. Mesurer la polymédication chez les personnes âgées : impact de la méthode sur la prévalence et les classes thérapeutiques. IRDES. 2015;8. <https://www.irdes.fr/recherche/questions-d-economie-de-la-sante/213-mesurer-la-polymedication-chez-les-personnes-agees.pdf>
51. Nguyen TN, Ngangue P, Haggerty J, Bouhali T, Fortin M. Multimorbidity, polypharmacy and primary prevention in community-dwelling adults in Quebec: a cross-sectional study. *Fam Pract*. 2019;36(6):706–12.
52. Morin L, Johnell K, Laroche M-L, Fastbom J, Wastesson JW. The epidemiology of polypharmacy in older adults: register-based prospective cohort study. *Clin Epidemiol*. 2018;10:289–98.
53. Jörgensen T, Johansson S, Kennerfalk A, Wallander MA, Svärdsudd K. Prescription drug use, diagnoses, and healthcare utilization among the elderly. *Ann Pharmacother*. 2001;35(9):1004–9.
54. McCarthy LM, Visentin JD, Rochon PA. Assessing the Scope and Appropriateness of Prescribing Cascades. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(5):1023–6.
55. Sirois C, Laroche M-L, Guénette L, Kröger E, Cooper D, Émond V. Polypharmacy in multimorbid older adults: protocol for a systematic review. *Syst Rev*. 2017

- 19;6(1):104.
56. Doan J, Zakrzewski-Jakubiak H, Roy J, Turgeon J, Tannenbaum C. Prevalence and risk of potential cytochrome P450-mediated drug-drug interactions in older hospitalized patients with polypharmacy. *Ann Pharmacother*. 2013;47(3):324–32.
 57. Steinman MA, Landefeld CS, Rosenthal GE, Berthenthal D, Sen S, Kaboli PJ. Polypharmacy and prescribing quality in older people. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54(10):1516–23.
 58. Shi S, Mörike K, Klotz U. The clinical implications of ageing for rational drug therapy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(2):183–99.
 59. Anathhanam S, Powis RA, Cracknell AL, Robson J. Impact of prescribed medications on patient safety in older people. *Ther Adv Drug Saf*. 2012;3(4):165–74.
 60. Lang PO. Le processus de fragilité : que comprendre de la physiopathologie ? *NPG*;13(73):28–34.
 61. O'Connor MN, Gallagher P, O'Mahony D. Inappropriate prescribing: criteria, detection and prevention. *Drugs Aging*. 2012;29(6):437–52.
 62. Lucchetti G, Lucchetti ALG. Inappropriate prescribing in older persons: A systematic review of medications available in different criteria. *Arch Gerontol Geriatr*. 2017;68:55–61.
 63. Motter FR, Fritzen JS, Hilmer SN, Paniz ÉV, Paniz VMV. Potentially inappropriate medication in the elderly: a systematic review of validated explicit criteria. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74(6):679–700.
 64. Panes A, Pariente A, Bénard-Larivière A, Lassalle R, Dureau-Pournin C, Lorrain S, et al. Use of benzodiazepines and z-drugs not compliant with guidelines and associated factors: a population-based study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2020;270(1):3–10.
 65. Bergmann J-F, Les participants à la table ronde n°2 de Giens XXIII.. *Thérapie*. 2008;63(4):267–73.
 66. Fialová D, Laffon B, Marinković V, Tasić L, Doro P, Sóos G, et al. Medication use in older patients and age-blind approach: narrative literature review (insufficient evidence on the efficacy and safety of drugs in older age, frequent use of PIMs and polypharmacy, and underuse of highly beneficial nonpharmacological strategies). *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75(4):451–66.
 67. 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 Lond Engl*. 2007;370(9582):173–84.
 68. Kaufmann CP, Tremp R, Hersberger KE, Lampert ML. Inappropriate prescribing: a systematic overview of published assessment tools. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(1):1–11.
 69. Dimitrow MS, Airaksinen MSA, Kivelä S-L, Lyles A, Leikola SNS. Comparison of prescribing criteria to evaluate the appropriateness of drug treatment in individuals aged 65 and older: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(8):1521–30.
 70. Desnoyer A, Guignard B, Lang P-O, Desmeules J, Vogt-Ferrier N, Bonnabry P. [Potentially inappropriate medications in geriatrics: Which tools to detect them?]. *Presse Med*. 2016;45(11):957–70.
 71. Rieg S, Wehling M. FORTA(Fit-fOR-The-Aged)-based medication optimization: retrospective analysis of experiences from an unconventional outpatient service. *Eur Geriatr Med*. 2020 Aug 9. doi: 10.1007/s41999-020-00378-z.
 72. Pazan F, Kather J, Wehling M. A systematic review and novel classification of listing tools to improve medication in older people. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75(5):619–25.
 73. Awad A, Hanna O. Potentially inappropriate medication use among geriatric patients in primary care setting: A cross-sectional study using the Beers, STOPP, FORTA and MAI criteria. *PLoS One*. 2019;14(6):e0218174.
 74. Lopez-Rodriguez JA, Rogero-Blanco E, Aza-Pascual-Salcedo M, Lopez-Verde F, Pico-Soler V, Leiva-Fernandez F, et al. Potentially inappropriate prescriptions

- according to explicit and implicit criteria in patients with multimorbidity and polypharmacy. MULTIPAP: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2020;15(8):e0237186.
75. Mangin D, Bahat G, Golomb BA, Mallery LH, Moorhouse P, Onder G, et al. International Group for Reducing Inappropriate Medication Use & Polypharmacy (IGRIMUP): Position Statement and 10 Recommendations for Action. *Drugs Aging*. 2018;35(7):575–87.
 76. Drenth-van Maanen AC, Leendertse AJ, Jansen PAF, Knol W, Keijsers CJPW, Meulendijk MC, et al. The Systematic Tool to Reduce Inappropriate Prescribing (STRIP): Combining implicit and explicit prescribing tools to improve appropriate prescribing. *J Eval Clin Pract*. 2018;24(2):317–22.
 77. Guaraldo L, Cano FG, Damasceno GS, Rozenfeld S. Inappropriate medication use among the elderly: a systematic review of administrative databases. *BMC Geriatr*. 2011;11:79.
 78. Tommelein E, Mehuys E, Petrovic M, Somers A, Colin P, Boussey K. Potentially inappropriate prescribing in community-dwelling older people across Europe: a systematic literature review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(12):1415–27.
 79. Morin L, Laroche M-L, Texier G, Johnell K. Prevalence of Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults Living in Nursing Homes: A Systematic Review. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17(9):862.e1-9.
 80. Gallagher P, Lang PO, Cherubini A, Topinková E, Cruz-Jentoft A, Montero Errasquin B, et al. Prevalence of potentially inappropriate prescribing in an acutely ill population of older patients admitted to six European hospitals. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67(11):1175–88.
 81. Moriarty F, Bennett K, Fahey T, Kenny RA, Cahir C. Longitudinal prevalence of potentially inappropriate medicines and potential prescribing omissions in a cohort of community-dwelling older people. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(4):473–82.
 82. Bongue B, Naudin F, Laroche M-L, Galteau M-M, Guy C, Guéguen R, et al. Trends of the potentially inappropriate medication consumption over 10 years in older adults in the East of France. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18(12):1125–33.
 83. Clark CM, Shaver AL, Aurelio LA, Feuerstein S, Wahler RG, Daly CJ, et al. Potentially Inappropriate Medications Are Associated with Increased Healthcare Utilization and Costs. *J Am Geriatr Soc*. 2020 Aug 5; doi: 10.1111/jgs.16743.
 84. Muhlack DC, Hoppe LK, Stock C, Haefeli WE, Brenner H, Schöttker B. The associations of geriatric syndromes and other patient characteristics with the current and future use of potentially inappropriate medications in a large cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74(12):1633–44.
 85. Thorell K, Midlöv P, Fastbom J, Halling A. Use of potentially inappropriate medication and polypharmacy in older adults: a repeated cross-sectional study. *BMC Geriatr*. 2020;20(1):73.
 86. Ble A, Masoli JAH, Barry HE, Winder RE, Tavakoly B, Henley WE, et al. Any versus long-term prescribing of high risk medications in older people using 2012 Beers Criteria: results from three cross-sectional samples of primary care records for 2003/4, 2007/8 and 2011/12. *BMC Geriatr*. 2015;15:146.
 87. Stock S, Redaelli M, Simic D, Siegel M, Henschel F. Risk factors for the prescription of potentially inappropriate medication (PIM) in the elderly: an analysis of sickness fund routine claims data from Germany. *Wien Klin Wochenschr*. 2014;126(19–20):604–12.
 88. Lund BC, Carrel M, Gellad WF, Chrischilles EA, Kaboli PJ. Incidence- Versus Prevalence-Based Measures of Inappropriate Prescribing in the Veterans Health Administration. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(8):1601–7.
 89. Hyttinen V, Jyrkkä J, Saastamoinen LK, Vartiainen A-K, Valtonen H. Patient- and health care-related factors associated with initiation of potentially inappropriate medication in community-dwelling older persons. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2019;124(1):74–83.
 90. Heider D, Matschinger H, Meid AD, Quinzler R, Adler J-B, Günster C, et al. Health

- Service Use, Costs, and Adverse Events Associated with Potentially Inappropriate Medication in Old Age in Germany: Retrospective Matched Cohort Study. *Drugs Aging*. 2017;34(4):289–301.
91. Xing XX, Zhu C, Liang HY, Wang K, Chu YQ, Zhao LB, et al. Associations Between Potentially Inappropriate Medications and Adverse Health Outcomes in the Elderly: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2019;53(10):1005–19.
 92. Wallace E, McDowell R, Bennett K, Fahey T, Smith SM. Impact of Potentially Inappropriate Prescribing on Adverse Drug Events, Health Related Quality of Life and Emergency Hospital Attendance in Older People Attending General Practice: A Prospective Cohort Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017;72(2):271–7.
 93. Bolina AF, Gomes NC, Marchiori GF, Pegorari MS, Tavares DMDS. Potentially inappropriate medication use and frailty phenotype among community-dwelling older adults: A population-based study. *J Clin Nurs*. 2019;28(21–22):3914–22.
 94. Koyama A, Steinman M, Ensrud K, Hillier TA, Yaffe K. Long-term Cognitive and Functional Effects of Potentially Inappropriate Medications in Older Women. *J Gerontol Ser A* 2014.;69(4):423–9.
 95. Price SD, Holman CDJ, Sanfilippo FM, Emery JD. Impact of specific Beers Criteria medications on associations between drug exposure and unplanned hospitalisation in elderly patients taking high-risk drugs: a case-time-control study in Western Australia. *Drugs Aging*. 2014;31(4):311–25.
 96. Moriarty F, Cahir C, Bennett K, Fahey T. Economic impact of potentially inappropriate prescribing and related adverse events in older people: a cost-utility analysis using Markov models. *BMJ Open*. 2019;9(1):e021832.
 97. van der Stelt C a. K, Vermeulen Windsant-van den Tweel AMA, Egberts ACG, van den Bemt PMLA, Leendertse AJ, Hermens W a. JJ, et al. The Association Between Potentially Inappropriate Prescribing and Medication-Related Hospital Admissions in Older Patients: A Nested Case Control Study. *Drug Saf*. 2016;39(1):79–87.
 98. Cahir C, Fahey T, Teeling M, Teljeur C, Feely J, Bennett K. Potentially inappropriate prescribing and cost outcomes for older people: a national population study. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;69(5):543–52.
 99. Black CD, Thavorn K, Coyle D, Bjerre LM. The Health System Costs of Potentially Inappropriate Prescribing: A Population-Based, Retrospective Cohort Study Using Linked Health Administrative Databases in Ontario, Canada. *PharmacoEconomics - Open*. 2020;4(1):27–36.
 100. Beuscart J-B, Dupont C, Defebvre M-M, Puisieux F. Potentially inappropriate medications (PIMs) and anticholinergic levels in the elderly: a population based study in a French region. *Arch Gerontol Geriatr*. 2014;59(3):630–5.
 101. Jardin M, Bocquier A, Cortaredona S, Nauleau S, Millon C, Savard-Chambard S, et al. [Potentially inappropriate prescriptions for the elderly: a study of health insurance reimbursements in Southeastern France]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2012;60(2):121–30.
 102. Lechevallier-Michel N, Gautier-Bertrand M, Alpérovitch A, Berr C, Belmin J, Legrain S, et al. Frequency and risk factors of potentially inappropriate medication use in a community-dwelling elderly population: results from the 3C Study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;60(11):813–9.
 103. Martinot P, Landré B, Zins M, Goldberg M, Ankri J, Herr M. Association Between Potentially Inappropriate Medications and Frailty in the Early Old Age: A Longitudinal Study in the GAZEL Cohort. *J Am Med Dir Assoc*. 2018;19(11):967-973.e3.
 104. Berdot S, Bertrand M, Dartigues J-F, Fourrier A, Tavernier B, Ritchie K, et al. Inappropriate medication use and risk of falls--a prospective study in a large community-dwelling elderly cohort. *BMC Geriatr*. 2009;9:30.
 105. Hiance-Delahaye A, de Schongor FM, Lechowski L, Teillet L, Arvieu J-J, Robine J-M, et al. Potentially inappropriate prescription of antidepressants in old people: characteristics, associated factors, and impact on mortality. *Int Psychogeriatr*. 2018;30(5):715–26.

106. Rousseau A, Rybarczyk-Vigouret MC, Vogel T, Lang P-O, Michel B. [Inappropriate prescription and administration of medications in 10 nursing homes in Alsace, France]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2016;64(2):95–101.
107. Pagès A, Mazon M, Cool C, McCambridge C, Cestac P, Rouch L, et al. Cost analysis of potentially inappropriate medication in older hospitalised patients. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2019 Oct 15;1-5.
108. Caucat M, Zacarin A, Rousseau V, Montastruc J-L, Bagheri H. The Cost of Potentially Inappropriate Medications in Nursing Homes in West Occitanie. *Pharm Basel Switz*. 2020;8(1).
109. Morgan SG, Hunt J, Rioux J, Proulx J, Weymann D, Tannenbaum C. Frequency and cost of potentially inappropriate prescribing for older adults: a cross-sectional study. *CMAJ Open*. 2016;4(2):E346-351.
110. Reeve E, Thompson W, Farrell B. Deprescribing: A narrative review of the evidence and practical recommendations for recognizing opportunities and taking action. *Eur J Intern Med*. 2017;38:3–11.
111. Hansen CR, O'Mahony D, Kearney PM, Sahm LJ, Cullinan S, Huibers CJA, et al. Identification of behaviour change techniques in deprescribing interventions: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(12):2716–28.
112. Ailabouni N, Mangin D, Nishtala PS. DEFEAT-polypharmacy: deprescribing anticholinergic and sedative medicines feasibility trial in residential aged care facilities. *Int J Clin Pharm*. 2019;41(1):167–78.
113. Pruskowski JA, Springer S, Thorpe CT, Klein-Fedyshin M, Handler SM. Does Deprescribing Improve Quality of Life? A Systematic Review of the Literature. *Drugs Aging*. 2019;36(12):1097–110.
114. Page AT, Clifford RM, Potter K, Schwartz D, Etherton-Beer CD. The feasibility and effect of deprescribing in older adults on mortality and health: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82(3):583–623.
115. Reeve E, Jordan V, Thompson W, Sawan M, Todd A, Gammie TM, et al. Withdrawal of antihypertensive drugs in older people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;6:CD012572.
116. Page A, Clifford R, Potter K, Etherton-Beer C. A concept analysis of deprescribing medications in older people. *J Pharm Pract Res*. 2018;48(2):132–48.
117. Reeve E, Moriarty F, Nahas R, Turner JP, Kouladjian O'Donnell L, Hilmer SN. A narrative review of the safety concerns of deprescribing in older adults and strategies to mitigate potential harms. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17(1):39–49.
118. Reeve E, Shakib S, Hendrix I, Roberts MS, Wiese MD. Review of deprescribing processes and development of an evidence-based, patient-centred deprescribing process. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78(4):738–47.
119. Reeve E, To J, Hendrix I, Shakib S, Roberts MS, Wiese MD. Patient barriers to and enablers of deprescribing: a systematic review. *Drugs Aging*. 2013;30(10):793–807.
120. Pravodelov V. Thoughtful Prescribing and Deprescribing. *Med Clin North Am*. 2020 ;104(5):751–65.
121. Anderson K, Stowasser D, Freeman C, Scott I. Prescriber barriers and enablers to minimising potentially inappropriate medications in adults: a systematic review and thematic synthesis. *BMJ Open*. 2014;4(12):e006544.
122. Reeve E. Deprescribing tools: a review of the types of tools available to aid deprescribing in clinical practice. *J Pharm Pract Res*. 2020;50(1):98–107.
123. Reeve E, Shakib S, Hendrix I, Roberts MS, Wiese MD. Development and validation of the patients' attitudes towards deprescribing (PATD) questionnaire. *Int J Clin Pharm*. 2013;35(1):51–6.
124. Kalogianis MJ, Wimmer BC, Turner JP, Tan ECK, Emery T, Robson L, et al. Are residents of aged care facilities willing to have their medications deprescribed? *Res Soc Adm Pharm RSAP*. 2016;12(5):784–8.
125. Reeve E, Wiese MD, Hendrix I, Roberts MS, Shakib S. People's attitudes, beliefs, and experiences regarding polypharmacy and willingness to Deprescribe. *J Am*

- Geriatr Soc. 2013;61(9):1508–14.
126. Qi K, Reeve E, Hilmer SN, Pearson S-A, Matthews S, Gnjjidic D. Older peoples' attitudes regarding polypharmacy, statin use and willingness to have statins deprescribed in Australia. *Int J Clin Pharm.* 2015;37(5):949–57.
 127. Galazzi A, Lusignani M, Chiarelli MT, Mannucci PM, Franchi C, Tettamanti M, et al. Attitudes towards polypharmacy and medication withdrawal among older inpatients in Italy. *Int J Clin Pharm.* 2016;38(2):454–61.
 128. Sirois C, Ouellet N, Reeve E. Community-dwelling older people's attitudes towards deprescribing in Canada. *Res Soc Adm Pharm RSAP.* 2017;13(4):864–70.
 129. Schiøtz ML, Frølich A, Jensen AK, Reuther L, Perrild H, Petersen TS, et al. Polypharmacy and medication deprescribing: A survey among multimorbid older adults in Denmark. *Pharmacol Res Perspect.* 2018;6(6):e00431.
 130. Jia Hao L, Omar MS, Tohit N. Polypharmacy and Willingness to Deprescribe Among Elderly with Chronic Diseases. *Int J Gerontol.* 2018 ;12(4):340–3.
 131. Reeve E, Low L-F, Shakib S, Hilmer SN. Development and Validation of the Revised Patients' Attitudes Towards Deprescribing (rPATD) Questionnaire: Versions for Older Adults and Caregivers. *Drugs Aging.* 2016;33(12):913–28.
 132. Reeve E, Low L-F, Hilmer SN. Attitudes of Older Adults and Caregivers in Australia toward Deprescribing. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67(6):1204–10.
 133. Kua C-H, Reeve E, Ratnasingam V, Mak VSL, Lee SWH. Patients' and Caregivers' Attitudes Towards Deprescribing in Singapore. *J Gerontol Ser A.* 2020;glaa018.
 134. Kua KP, Saw PS, Lee SWH. Attitudes towards deprescribing among multi-ethnic community-dwelling older patients and caregivers in Malaysia: a cross-sectional questionnaire study. *A Comment. Int J Clin Pharm.* 2019;41(5):1131–2.
 135. Scott S, Clark A, Farrow C, May H, Patel M, Twigg MJ, et al. Attitudinal predictors of older peoples' and caregivers' desire to deprescribe in hospital. *BMC Geriatr.* 2019;19(1):108.
 136. Midão L, Giardini A, Menditto E, Kardas P, Costa E. Polypharmacy prevalence among older adults based on the survey of health, ageing and retirement in Europe. *Arch Gerontol Geriatr.* 2018;78:213–20.
 137. Blozik E, Rapold R, von Overbeck J, Reich O. Polypharmacy and potentially inappropriate medication in the adult, community-dwelling population in Switzerland. *Drugs Aging.* 2013;30(7):561–8.
 138. Moss JM, Bryan WE, Wilkerson LM, King HA, Jackson GL, Owenby RK, et al. An Interdisciplinary Academic Detailing Approach to Decrease Inappropriate Medication Prescribing by Physician Residents for Older Veterans Treated in the Emergency Department. *J Pharm Pract.* 2019;32(2):167–74.
 139. Lüscher SC, Hersberger KE, Brühwiler LD. A survey on what pharmacists and physicians caring for nursing home residents expect of user-friendly lists of potentially inappropriate prescribing (PIP lists). *Z Evidenz Fortbild Qual Im Gesundheitswesen.* 2020 Aug 18; S1865-9217(20)30089-1.doi: 10.1016/j.zefq.2020.06.011.
 140. O'Mahony D, Gallagher PF. Inappropriate prescribing in the older population: need for new criteria. *Age Ageing.* 2008;37(2):138–41.
 141. Fialová D, Brkić J, Laffon B, Reissigová J, Grešáková S, Dogan S, et al. Applicability of EU(7)-PIM criteria in cross-national studies in European countries. *Ther Adv Drug Saf.* 2019;10:2042098619854014.
 142. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Risques de surdosage grave de la colchicine - Rappel des règles de bon usage - Point d'Information. 2016. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Risques-de-surdosage-grave-de-la-colchicine-Rappel-des-regles-de-bon-usage-Point-d-Information>
 143. Laroche M-L, Sirois C, Reeve E, Gnjjidic D, Morin L. Pharmacoepidemiology in older people: Purposes and future directions. *Therapie.* 2019;74(2):325–32.
 144. Haute Autorité de Santé. Évaluation et amélioration des pratiques : prescrire chez le sujet âgé. 2006.<https://www.has->

- sante.fr/upload/docs/application/pdf/traceur_has_fichesynt_h_sujetage.pdf
145. Jones J, Hunter D. Consensus methods for medical and health services research. *BMJ*. 1995;311(7001):376–80.
 146. Haute Autorité de Santé. Médicaments de la maladie d'Alzheimer : un intérêt médical insuffisant pour justifier leur prise en charge par la solidarité nationale. 2016. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2679466/fr/medicaments-de-la-maladie-d-alzheimer-un-interet-medical-insuffisant-pour-justifier-leur-prise-en-charge-par-la-solidarite-nationale
 147. Reeve E, Farrell B, Thompson W, Herrmann N, Sketris I, Magin PJ, et al. Deprescribing cholinesterase inhibitors and memantine in dementia: guideline summary. *Med J Aust*. 2019;210(4):174–9.
 148. Voigt K, Gottschall M, Köberlein-Neu J, Schübel J, Quint N, Bergmann A. Why do family doctors prescribe potentially inappropriate medication to elderly patients? *BMC Fam Pract*. 2016 22;17:93.
 149. Pohontsch NJ, Hesper K, Löffler A, Haenisch B, Parker D, Luck T, et al. General practitioners' views on (long-term) prescription and use of problematic and potentially inappropriate medication for oldest-old patients-A qualitative interview study with GPs (CIM-TRIAD study). *BMC Fam Pract*. 2017;18(1):22.
 150. Pohl-Dernick K, Meier F, Maas R, Schöffski O, Emmert M. Potentially inappropriate medication in the elderly in Germany: an economic appraisal of the PRISCUS list. *BMC Health Serv Res*. 2016;16:109.
 151. Leikola S, Dimitrow M, Lyles A, Pitkälä K, Airaksinen M. Potentially inappropriate medication use among Finnish non-institutionalized people aged ≥65 years: a register-based, cross-sectional, national study. *Drugs Aging*. 2011;28(3):227–36.
 152. Bezin J, Duong M, Lassalle R, Droz C, Pariente A, Blin P, et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26(8):954–62.
 153. Blais C, Jean S, Sirois C, Rochette L, Plante C, Larocque I, et al. Quebec Integrated Chronic Disease Surveillance System (QICDSS), an innovative approach. *Chronic Dis Inj Can*. 2014;34(4):226–35.
 154. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. Les dépenses de santé en 2017 : les résultats des comptes de la santé. Edition 2018. <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/cns18.pdf>
 155. Henschel F, Redaelli M, Siegel M, Stock S. Correlation of Incident Potentially Inappropriate Medication Prescriptions and Hospitalization: An Analysis Based on the PRISCUS List. *Drugs - Real World Outcomes*. 2015;2(3):249–59.
 156. Endres HG, Kaufmann-Kolle P, Steeb V, Bauer E, Böttner C, Thürmann P. Association between Potentially Inappropriate Medication (PIM) Use and Risk of Hospitalization in Older Adults: An Observational Study Based on Routine Data Comparing PIM Use with Use of PIM Alternatives. *PloS One*. 2016;11(2):e0146811.
 157. Hesper K, Pohontsch NJ, Scherer M, Löffler A, Luck T, Riedel-Heller SG, et al. Perspective of elderly patients on chronic use of potentially inappropriate medication - Results of the qualitative CIM-TRIAD study. *PloS One*. 2018;13(9):e0202068.
 158. de Decker L, Gouraud A, Berrut G. [Adherence and persistence in elderly subjects]. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2011;9(1):29–38.
 159. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2008;11(1):44–7.
 160. Tamblyn R, Lavoie G, Petrella L, Monette J. The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Québec. *J Clin Epidemiol*. 1995;48(8):999–1009.
 161. Raghunath AS, O'Morain C, McLoughlin RC. Review article: the long-term use of proton-pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22 Suppl 1:55–63.
 162. Seo N, Song I, Park H, Ha D, Shin J-Y. Trends in the prescribing of atypical antipsychotics in elderly patients with dementia in Korea. *Int J Clin Pharmacol Ther*.

- 2017;55(7):581–7.
163. Weir DL, Lee TC, McDonald EG, Motulsky A, Abrahamowicz M, Morgan S, et al. Both New and Chronic Potentially Inappropriate Medications Continued at Hospital Discharge Are Associated With Increased Risk of Adverse Events. *J Am Geriatr Soc.* 2020;68(6):1184–92.
 164. Bénard-Larivière A, Noize P, Pambrun E, Bazin F, Verdoux H, Tournier M, et al. Trends in incident use of benzodiazepines and Z-drugs in France from 2006 to 2012: a population-based study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26(2):162–9.
 165. Moriarty F, Bennett K, Cahir C, Fahey T. Characterizing Potentially Inappropriate Prescribing of Proton Pump Inhibitors in Older People in Primary Care in Ireland from 1997 to 2012. *J Am Geriatr Soc.* 2016;64(12):e291–6.
 166. le K, Felton M, Springer S, Wilson SA, Albert SM. Physician Factors Associated with Polypharmacy and Potentially Inappropriate Medication Use. *J Am Board Fam Med JABFM.* 2017;30(4):528–36.
 167. Turner JP, Tannenbaum C. Older Adults' Awareness of Deprescribing: A Population-Based Survey. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65(12):2691–6.
 168. Schiøtz ML, Frølich A, Jensen AK, Reuther L, Perrild H, Petersen TS, et al. Polypharmacy and medication deprescribing: A survey among multimorbid older adults in Denmark. *Pharmacol Res Perspect.* 2018;6(6):e00431.
 169. Tegegn HG, Tefera YG, Erku DA, Haile KT, Abebe TB, Chekol F, et al. Older patients' perception of deprescribing in resource-limited settings: a cross-sectional study in an Ethiopia university hospital. *BMJ Open.* 2018;8(4):e020590.
 170. Nusair MB, Arabyat R, Al-Azzam S, El-Hajji FD, Nusir AT, Al-Batineh M. Translation and psychometric properties of the Arabic version of the revised Patients' Attitudes Towards Deprescribing questionnaire. *J Pharm Health Serv Res.* 2020;11(2):173.181.
 171. Edelman M, Jellema P, Hak E, Denig P, Blanker MH. Patients' Attitudes Towards Deprescribing Alpha-Blockers and Their Willingness to Participate in a Discontinuation Trial. *Drugs Aging.* 2019;36(12):1133–9.
 172. Wild D, Grove A, Martin M, Eremenco S, McElroy S, Verjee-Lorenz A, et al. Principles of Good Practice for the Translation and Cultural Adaptation Process for Patient-Reported Outcomes (PRO) Measures: report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2005;8(2):94–104.
 173. Collins D. Pretesting survey instruments: an overview of cognitive methods. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil.* 2003;12(3):229–38.
 174. Guillemin F, Bombardier C, Beaton D. Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. *J Clin Epidemiol.* 1993;46(12):1417–32.
 175. Mokkink LB, Terwee CB, Patrick DL, Alonso J, Stratford PW, Knol DL, et al. The COSMIN study reached international consensus on taxonomy, terminology, and definitions of measurement properties for health-related patient-reported outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2010;63(7):737–45.
 176. Burghle A, Lundby C, Ryg J, Søndergaard J, Pottegård A, Nielsen D, et al. Attitudes Towards Deprescribing Among Older Adults with Limited Life Expectancy and Their Relatives: A Systematic Review. *Drugs Aging.* 2020;37(7):503–520.
 177. Gnjidic D, Reeve E. Deprescribing: What do we know, and where to next? *Br J Clin Pharmacol.* 2020 Aug 26. doi: 10.1111/bcp.14525.
 178. Zimmerman KM, Bell CA, Donohoe KL, Salgado TM. Medicine, pharmacy and nursing trainees' perceptions of curriculum preparation to deprescribe and interprofessional roles in the deprescribing process. *Gerontol Geriatr Educ.* 2020;41(1):63–84.
 179. Reeve E, Low L-F, Hilmer SN. Beliefs and attitudes of older adults and carers about deprescribing of medications: a qualitative focus group study. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract.* 2016;66(649):e552-560.

180. Aubert CE, Kerr EA, Maratt JK, Klamerus ML, Hofer TP. Outcome Measures for Interventions to Reduce Inappropriate Chronic Drugs: A Narrative Review. *J Am Geriatr Soc.* 2020 Aug 11. doi: 10.1111/jgs.16697.
181. Martin P, Tamblyn R, Benedetti A, Ahmed S, Tannenbaum C. Effect of a Pharmacist-Led Educational Intervention on Inappropriate Medication Prescriptions in Older Adults: The D-PRESCRIBE Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018;320(18):1889–98.
182. Linsky A, Simon SR, Stolzmann K, Bokhour BG, Meterko M. Prescribers' perceptions of medication discontinuation: survey instrument development and validation. *Am J Manag Care.* 2016;22(11):747–54.
183. Turner JP, Martin P, Zhang YZ, Tannenbaum C. Complexities in predicting deprescribing success using patients' beliefs and attitudes. *Res Soc Adm Pharm.* 2019;15(12):1499.
184. Adam L, Moutzouri E, Baumgartner C, Loewe AL, Feller M, M'Rabet-Bensalah K, et al. Rationale and design of OPTimising thERapy to prevent Avoidable hospital admissions in Multimorbid older people (OPERAM): a cluster randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2019;9(6):e026769.
185. O'Mahony D, Gudmundsson A, Soiza RL, Petrovic M, Jose Cruz-Jentoft A, Cherubini A, et al. Prevention of adverse drug reactions in hospitalized older patients with multimorbidity and polypharmacy: the SENATOR* randomized controlled clinical trial. *Age Ageing.* 2020; 49(4):605-614.
186. Dalton K, O'Mahony D, Cullinan S, Byrne S. Factors Affecting Prescriber Implementation of Computer-Generated Medication Recommendations in the SENATOR Trial: A Qualitative Study. *Drugs Aging.* 2020; 37(9):703-713.
187. Cullinan S, O'Mahony D, Fleming A, Byrne S. A meta-synthesis of potentially inappropriate prescribing in older patients. *Drugs Aging.* 2014;31(8):631–8.

ANNEXES

Annexe 1. Publications et communications en rapport avec la thèse

Publications

Roux B, Sirois C, Simard M, Gagnon M-E, Laroche M-L. Potentially inappropriate medications in older adults: a population-based cohort study. *Fam Pract.* 2020;25;37(2):173–9.

Roux B, Sirois C, Simard M, Gagnon M-E, Laroche M-L. Reply to Potentially inappropriate medication use in older adults: a reply to Amorim et al. *Fam Pract.* 2020 Sep 21;cmaa098. doi: 10.1093/fampra/cmaa098. Online ahead of print.

Roux B, Sirois C, Simard M, Gagnon M-E, Laroche M-L. One-year persistence of potentially inappropriate medication use in older adults: A population-based study. *Br J Clin Pharmacol.* 2020;86(6):1062–80.

Roux B, Sirois C, Niquille A, Spinewine A, Ouellet N, Péteïn C, Sibille FX, Csajka C, Reeve E, Villeneuve C, Laroche ML. Cross-cultural adaptation and psychometric validation of the revised Patients' Attitudes Towards Deprescribing (rPATD) questionnaire in French. *Res Social Adm Pharm.* 2020 Nov 10; S1551-7411(20)31170-0. doi: 10.1016/j.sapharm.2020.11.004. Online ahead of print.

Roux B, Berthou-Contreras J, Beuscart JB, Charenton-Blavignac M, Doucet J, Fournier JP, De la Gastine B, Gautier S, Gonthier R, Gras V, Grau M, Noize P, Polard E, Rudelle E, Valnet-Rabier MB, Tannou T, Laroche ML. REview of potentially inappropriate MEDication pr[e]scribing in Seniors: (REMEDI[e]S): French implicit and explicit criteria. *European Journal of Clinical Pharmacology* (1^{ère} soumission).

Roux B, Noize P, Bezin J, Morival C, Laroche ML. Prevalence of potentially inappropriate prescribing use and associated costs in France: a population-based study. *En cours de relecture par les coauteurs.*

Rakheja B, **Roux B**, Sirois C, Niquille A, Péteïn C, Ouellet N, Spinewine A, Sibille FX, Laroche ML. Attitudes of older adults and caregivers towards Deprescribing: a multicenter cross-sectional study. *En cours de relecture par les coauteurs.*

Rapport

Roux B, Simard M, Gagnon ME, Sirois C. Utilisation des médicaments potentiellement inappropriés chez les aînés présentant des maladies chroniques au Québec en 2014-2015. Quebec, Canada: Institut national de santé publique du Québec (INSPQ); 2019.

Communications orales et affichées

Roux B, Noize P, Bezin J, Morival C, Laroche ML. Updated data on potentially inappropriate medications use in older adults in France: a population-based study. **Communication affichée.**

Congrès de l'International Society of Pharmacoepidemiology – ICPE All Access 2020 – 16 au 17 Septembre 2020.

Roux B, Sirois C, Spinewine A, Niquille A, Ouellet N, Sibille FX, Péteïn Catherine, Dalleur O, Csajka C, Villeneuve C, Laroche ML.

Cross-cultural adaptation and psychometric validation of the French version of the revised Patients' Attitudes Towards Deprescribing (rPATD) questionnaire. **Communication affichée.**

Attitudes of community-dwelling older adults and caregivers towards deprescribing in French-speaking countries. **Communication orale.**

Congrès de l'European Drug Utilisation Research Group Reference (EuroDURG) – Szeged (Hongrie) – 4 au 7 Mars 2020.

Roux B, Sirois C, Spinewine A, Niquille A, Ouellet N, Dalleur O, Csajka C, Villeneuve C, Laroche ML.

Cross-cultural adaptation and validation of the revised Patients' Attitudes Towards Deprescribing (rPATD) questionnaire in French Language.

15^{ième} congrès international de l'European Geriatric Medicine Society (EuGMS) – Cracovie (Pologne) – 25 au 27 Septembre 2019. Communication affichée.

Roux B, Sirois C, Simard M, Laroche ML.

How long are seniors exposed to potentially inappropriate medications?

15^{ième} congrès international de l'European Geriatric Medicine Society (EuGMS) – Cracovie (Pologne) – 25 au 27 Septembre 2019. Communication affichée.

Roux B, Sirois C, Simard M, Gagnon ME, Laroche ML.

The use of potentially inappropriate medications in older adults in Quebec, Canada: a population-based study.

14^{ième} congrès de l'European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics (EACPT) – Stockholm (Suède) – 29 Juin au 2 Juillet 2019. Communication orale.

Roux B, Sirois C, Simard M, Gagnon ME, Laroche ML.

Potentially inappropriate medication use in older adults in Quebec, Canada: a population-based cohort study.

One-year persistence of potentially inappropriate medication use in older adults: a population-based study in Quebec, Canada.

35^{ième} congrès de l'International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management – Philadelphie (Etats-Unis) – 24 au 28 Août 2019. Communications affichées.

Roux B, Sirois C, Simard M, Gagnon ME, Laroche ML.

The use of potentially inappropriate medications in older adults in Quebec: a population-based study.

*5^{ème} Journée de la recherche des étudiants Santé des populations et pratiques optimales en santé (SP-POS) – Université de Laval (Québec) – 8 Juin 2018. **Communication affichée.***

Roux B, Sirois C, Simard M, Gagnon ME, Laroche ML.

The use of potentially inappropriate medications in older adults in Quebec: a population-based study.

*Congrès des Pharmaciens du Canada – Fredericton (Nouveau-Brunswick, Canada) – 2 au 4 Juin 2018. **Communication orale.***

Annexe 2. Autres publications et communications réalisées en parallèle de la thèse sur le thème de la iatrogénie, du bon usage des médicaments chez les personnes âgées et dans d'autres populations

Publications

Roux B, Morin L, Papon A, Laroche ML. Prescription and deprescription of medications for older adults receiving palliative care during the last 3 months of life: a single-center retrospective cohort study. *Eur Geriatr Med.* 2019;10(3):463–71.

Gagnon ME, Sirois C, Simard M, **Roux B**, Plante C. Potentially inappropriate medications in older individuals with diabetes: A population-based study in Quebec, Canada. *Prim Care Diabetes.* 2020 May 10; S1751-9918(20)30166-2. doi: 10.1016/j.pcd.2020.03.003.

Laroche M-L, Blin A, Coubret A, Grau M, **Roux B**, Aubard Y. Off-label prescribing during pregnancy in France: the NéHaVi cohort. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2020;58(4):198-208.

Sirois C, Simard N, Gosselin E, Gagnon ME, **Roux B**, Laroche ML. Mixed Bag « Polypharmacy »: Methodological Pitfalls and Challenges of This Exposure Definition. *Curr Epidemiol Rep* 6, 390-401 (2019).

Laroche ML, **Roux B**, Grau M. Iatrogénie médicamenteuse chez la personne âgée, comprendre et agir. *Actualités Pharmaceutiques.* 2017;56(571):28–32.

Rakheja B, Sirois C, Ouellet N, **Roux B**, Laroche ML. Attitudes Towards Deprescribing in Older Patients and Caregivers: A Survey in Quebec, Canada. *Soumis à Journal of Evaluation in Clinical Practice.*

Laroche ML, Ngo Thi Hong V, Sirois C, Daveluy A, Guillaumin M, Valnet-Rabier MB, Grau M, **Roux B**, Merle L. Mapping of drug-related problems among older adults conciliating medical and pharmaceutical approaches. *Soumis à European Geriatric Medicine.*

Communications orales et affichées

Roux B, Morin L, Papon A, Laroche ML.

Médicaments futiles et essentiels au cours des trois derniers mois de vie de personnes âgées bénéficiant de soins palliatifs.

11^{ème} Congrès International Francophone de Gérontologie et Gériatrie (CIFGG) – Montreux (Suisse) – 13 au 15 Juin 2018. **Communication orale.**

Roux B, Morin L, Papon A, Laroche ML.

Quality of drug prescribing in older adults receiving palliative care in their last three months of life.

10^{ème} Congrès mondial de la recherche de l'Association Européenne pour les Soins Palliatifs – Berne (Suisse) – 23 au 26 Mai 2018. **Communication affichée.**

Roux B, Morin L, Papon A, Laroche ML.

Prescription of futile and essential drugs in the last three months of life of older patients receiving palliative care.

*EuroDurg – Glasgow (Ecosse) – 15 au 17 Novembre 2017. **Communication orale.***

Sirois C, Gagnon ME, Gaulin M, Mbuya-Bienge C, **Roux B**, Simard M.

L'usage des soins de première ligne et des médicaments diffère-t-il entre les milieux ruraux et urbains au Québec ? Une analyse populationnelle.

*Colloque 617 de l'Acfas – Rimouski (Québec) – 9 Mai 2018. **Communication orale.***

Blin A, **Roux B**, Coubret A, Grau M, Aubard Y, Laroche ML.

Off-label use during pregnancy: analysis of the NéHaVi cohort.

*Congrès de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT) – Toulouse – 12 au 14 Juin 2018. **Communication affichée.***

Viroux A, **Roux B**, François V, Laroche ML.

Drug-induced pulmonary arterial hypertension: a case-control study on VigiBase.

*Congrès de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT) – Toulouse – 12 au 14 Juin 2018. **Communication affichée.***

Annexe 3. Exemple de structure du questionnaire réalisé pour le consensus sur la mise à jour de la Liste Laroche des médicaments potentiellement inappropriés

Critère B/R-3 : Antiarythmiques (dronédarone)

Veillez donner votre degré d'accord pour l'inclusion du critère B/R-3 :

- Tout à fait d'accord
- Plutôt d'accord
- Ni d'accord ni en désaccord
- Plutôt en désaccord
- Tout à fait en désaccord

Vous pouvez ajouter des commentaires concernant l'inclusion du critère B/R-3.

Veillez donner votre degré d'accord pour le rationnel du critère B/R-3 :

- Tout à fait d'accord
- Plutôt d'accord
- Ni d'accord ni en désaccord
- Plutôt en désaccord
- Tout à fait en désaccord

Vous pouvez ajouter des commentaires concernant le rationnel du critère B/R-3.

Veillez donner votre degré d'accord pour les alternatives thérapeutiques proposées du critère B/R-3 :

- Tout à fait d'accord
- Plutôt d'accord
- Ni d'accord ni en désaccord
- Plutôt en désaccord
- Tout à fait en désaccord

Annexe 4. Processus de l'adaptation transculturelle (étude APaD)

ADAPTATION TRANSCULTURELLE		
QUOI		QUI
1. Obtenir l'autorisation d'utiliser l'instrument		Équipe en charge du projet
2. Première traduction		Traducteurs de langue native anglaise et maîtrisant correctement le français
3. Synthèse		Comité d'experts
4. Rétro-traduction		Traducteurs de langue native française et maîtrisant correctement l'anglais
5. Synthèse		Comité d'experts
6. Harmonisation des versions traduites et rétro-traduites		Comité d'experts
7. Phase pré-test : débriefing cognitif		20 personnes âgées et 20 aidants
8. Synthèse des résultats du débriefing cognitif et finalisation		Comité d'experts
9. Relecture		Comité d'experts et équipe en charge du projet
10. Rapport final		Équipe en charge du projet

Annexe 5. Lettre d'information (étude APaD)



Questionnaire sur les Attitudes des Personnes âgées vis-à-vis de la Déprescription : Etude APaD

Le Centre Régional de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Information sur les médicaments du CHU de Limoges (France), avec des chercheurs de Belgique, du Québec et de la Suisse souhaiteraient valider un auto-questionnaire sur l'attitude qu'adopteraient les personnes de 65 ans et plus et leurs proches aidants si le médecin, le pharmacien ou un autre professionnel de la santé proposait de « déprescrire » certains médicaments. On entend par « déprescription » un acte de soins qui consiste à réduire les doses ou à interrompre un ou plusieurs médicaments qui ne sont plus nécessaires. En effet, à un certain moment, les médicaments qui étaient auparavant bons doivent être réévalués. L'étude qui vous est proposée doit impliquer 275 personnes âgées et 240 aidants vivant dans plusieurs régions francophones (France, Belgique, Québec et Suisse).

Pour participer à l'étude, il suffit de répondre à un court questionnaire. Pour les questions de la deuxième partie, vous devrez indiquer votre opinion sur différents énoncés. Vous aurez besoin d'environ 10 minutes pour remplir le questionnaire. Pour certains d'entre vous (20 personnes sur 515), vous serez susceptibles d'être recontactés au cours de cette étude pour répondre une seconde fois au questionnaire. Le personnel de recherche vous téléphonera 5 à 7 jours après le premier remplissage pour recueillir à nouveau vos réponses au questionnaire (10 minutes d'entretien environ).

Toutes les informations recueillies demeureront anonymes. Il sera impossible d'identifier vos opinions personnelles dans les rapports résultant de ce questionnaire. Les informations seront conservées sous clé de façon sécuritaire au CHU de Limoges et sur un serveur CHU de Limoges. Seul le personnel de recherche aura accès aux données, qui seront détruites après deux ans.

Votre participation est tout à fait volontaire. Il n'y a pas de risques ni de bénéfices personnels prévisibles à participer à cette étude. Toutefois, votre participation pourrait aider à mieux comprendre la déprescription en vue d'engager un dialogue entre le patient, son entourage et le médecin. Aucune compensation monétaire ne sera versée pour votre participation à l'étude. Vous êtes libre de vous retirer en tout temps sans préjudice sur votre prise en charge médicale et sans devoir justifier votre décision.

Le protocole de cette étude a été revu et approuvé par le Comité d'éthique du CHU de Limoges le 24/05/2018. Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous disposez à tout moment d'un droit d'accès et de rectification des



données informatisées vous concernant (loi n° 2004-801 du 6 août 2004 modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés). Vos données personnelles sont protégées par le cadre juridique de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 dite « loi Informatique et Libertés », qui évolue avec l'entrée en vigueur du règlement européen n°2016/679 du 27 avril 2016 sur la protection des données personnelles (RGPD).

En répondant au questionnaire, vous déclarez avoir pris connaissance des informations ci-dessus, avoir obtenu les réponses à vos questions sur votre participation à la recherche et de comprendre le but, la nature, les avantages, les risques et les inconvénients de cette recherche.

Pour plus d'informations :

Pr. Marie-Laure Laroche, investigateur -
coordonnateur

Centre Régional de Pharmacovigilance,
de Pharmaco-épidémiologie et
d'Information sur les médicaments
Service de Pharmacologie, Toxicologie et
Pharmacovigilance, CHU de Limoges
INSERM U1248

CBRS – 2^{ème} étage, 2 avenue Martin
Luther King, 87042 Limoges Cedex

Téléphone : 05 55 05 67 43

Mail : marie-laure.laroche@chu-limoges.fr

Annexe 6. Questionnaires version « personne âgée » et « aidant » (étude APaD)



APaD – Attitudes des personnes âgées vis-à-vis de la déprescription
version personne âgée



No de questionnaire FR- _____ -PA (numéro 01 à 100, ex : FR-001-PA)

Questionnaire sur les attitudes des patients envers la déprescription version pour les personnes âgées

Après avoir pris connaissance de la note d'information, merci d'avance de bien vouloir prendre le temps de remplir ce questionnaire anonyme.

Date de remplissage du questionnaire : |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

1^{ère} partie :

1. Quel est votre âge ?	_____ ans
2. Quel est votre sexe ?	<input type="checkbox"/> Homme <input type="checkbox"/> Femme
3. Où vivez-vous ?	<input type="checkbox"/> A domicile (maison, appartement...) <input type="checkbox"/> Dans une institution (EHPAD...) <input type="checkbox"/> Autre (précisez) : _____
4. Quel est votre plus haut niveau scolaire atteint ?	<input type="checkbox"/> Je n'ai jamais été à l'école <input type="checkbox"/> Primaire (Certificat d'études) <input type="checkbox"/> Collège (Brevet, BEPC), CAP, BEP <input type="checkbox"/> Lycée (Bac général, Bac Pro ou équivalent) <input type="checkbox"/> Supérieur au Bac (université/grandes écoles) Précisez ce niveau, si nécessaire : _____
5. Combien de sortes (noms) de médicaments prescrits différents prenez-vous par jour ?	_____
6. Combien cela représente-il de prises de comprimés, gélules, patchs, gouttes, etc. par jour ?	Le matin ? _____ Le midi ? _____ Le soir ? _____ Au coucher ? _____ À tout autre moment ? _____ <input type="checkbox"/> Je ne sais pas

No de questionnaire FR-_____ -PA (numéro 01 à 100, ex : FR-001-PA)

<p>7. Qui s'occupe de vos médicaments ? (Cochez tout ce qui s'applique)</p>	<p><input type="checkbox"/> Vous-même</p> <p><input type="checkbox"/> Votre conjoint</p> <p><input type="checkbox"/> Un membre de votre famille</p> <p><input type="checkbox"/> Une personne de confiance (une personne sans lien de parenté)</p> <p><input type="checkbox"/> Un soignant (ex : une infirmière)</p> <p><input type="checkbox"/> Autre (précisez) : _____</p>
<p>8. Utilisez-vous un dispositif pour vous aider à prendre vos médicaments (ex : pilulier, semainier) ?</p>	<p><input type="checkbox"/> Oui</p> <p><input type="checkbox"/> Non</p>

2^{ème} partie :

Indiquez votre degré d'accord avec les énoncés suivants en cochant la case appropriée.

	Oui, tout à fait	Oui, en partie	Sans avis ou indécis	Non, pas vraiment	Non, pas du tout
9. Je dépense beaucoup d'argent pour mes médicaments	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Prendre mes médicaments tous les jours n'est pas très pratique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Je trouve que je prends un grand nombre de médicaments	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Je trouve que mes médicaments sont une contrainte pour moi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Parfois, je pense que je prends trop de médicaments	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Je trouve que je prends peut-être un ou plusieurs médicaments dont je n'ai plus besoin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. J'aimerais essayer d'arrêter un de mes médicaments pour voir comment je me sentirais sans celui-ci	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. J'aimerais que mon médecin réduise la dose d'un ou plusieurs de mes médicaments	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Je pense qu'un ou plusieurs de mes médicaments ne sont peut-être pas efficaces	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Je crois qu'un ou plusieurs de mes médicaments peuvent me donner en ce moment des effets indésirables	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

No de questionnaire FR-_____ -PA (numéro 01 à 100, ex : FR-001-PA)

	Oui, tout à fait	Oui, en partie	Sans avis ou indécis	Non, pas vraiment	Non, pas du tout
19. Je serais réticent(e) à arrêter un médicament que je prends depuis longtemps	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Si un de mes médicaments était arrêté, je serais inquiet(e) de passer à côté de ses futurs bénéfices	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Je suis inquiet(e)/stressé(e) chaque fois que mes médicaments sont changés	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Si mon médecin me recommandait d'arrêter un médicament, j'aurais le sentiment qu'il renonce à me soigner	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. J'ai déjà eu une mauvaise expérience quand un médicament a été arrêté	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Je comprends bien pourquoi on m'a prescrit chacun de mes médicaments	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Je sais exactement quels médicaments je prends en ce moment et/ou je tiens à jour une liste de mes médicaments	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. J'aime en savoir le plus possible sur mes médicaments	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. J'aime être impliqué(e) avec mes médecins dans les décisions qui sont prises concernant mes médicaments	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Je demande toujours au médecin, au pharmacien ou à un autre professionnel de la santé s'il y a quelque chose que je ne comprends pas au sujet de mes médicaments	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. Si mon médecin disait que cela est possible, je serais prêt(e) à arrêter un ou plusieurs de mes médicaments habituels	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. Globalement, je suis satisfait(e) de mes médicaments actuels	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Merci d'avoir pris le temps de remplir le questionnaire.

No de questionnaire FR- _____-AD (numéro 01 à 100, ex : FR-001-AD)

**Questionnaire sur les attitudes des patients envers la déprescription
version pour les aidants**

Après avoir pris connaissance de la note d'information, merci d'avance de bien vouloir prendre le temps de remplir ce questionnaire anonyme.

Date de remplissage du questionnaire : |_|_|_|_|_|_|_|_|

1^{ère} partie :

1. Quel est votre âge ?	_____ ans
2. Quel est votre sexe ?	<input type="checkbox"/> Homme <input type="checkbox"/> Femme
3. Quelle est votre relation avec la personne âgée dont vous prenez soin ?	<input type="checkbox"/> Conjoint/concubin <input type="checkbox"/> Enfant <input type="checkbox"/> Frère/sœur <input type="checkbox"/> Autre membre de la famille <input type="checkbox"/> Autre personne sans lien de parenté
4. Quel est votre plus haut niveau scolaire atteint ?	<input type="checkbox"/> Je n'ai jamais été à l'école <input type="checkbox"/> Primaire (Certificat d'études) <input type="checkbox"/> Collège (Brevet, BEPC), CAP, BEP <input type="checkbox"/> Lycée (Bac général, Bac Pro ou équivalent) <input type="checkbox"/> Supérieur au Bac (université/grandes écoles) Précisez ce niveau, si nécessaire : _____

No de questionnaire FR- _____-AD (numéro 01 à 100, ex : FR-001-AD)

Concernant la personne dont vous prenez soin :

5. Quel est son âge ?	_____ ans
6. Quel est son sexe ?	<input type="checkbox"/> Homme <input type="checkbox"/> Femme
7. Où vit-elle ?	<input type="checkbox"/> A domicile (maison, appartement...) <input type="checkbox"/> Dans une institution (EHPAD,...) <input type="checkbox"/> Autre (précisez) : _____
8. Quel est son plus haut niveau scolaire atteint ?	<input type="checkbox"/> Elle n’a jamais été à l’école <input type="checkbox"/> Primaire (Certificat d’études) <input type="checkbox"/> Collège (Brevet, BEPC), CAP, BEP <input type="checkbox"/> Lycée (Bac général, Bac Pro ou équivalent) <input type="checkbox"/> Supérieur au Bac (université/grandes écoles) Précisez ce niveau, si nécessaire : _____ <input type="checkbox"/> Je ne sais pas
9. Combien de sortes (noms) de médicaments prescrits différents prend-elle par jour ?	_____ <input type="checkbox"/> Je ne sais pas
10. Combien cela représente-il de prise de comprimés, gélules, patches, gouttes, etc. par jour?	Le matin ? _____ Le midi ? _____ Le soir ? _____ Au coucher ? _____ À tout autre moment ? _____ <input type="checkbox"/> Je ne sais pas
11. Qui s’occupe de ses médicaments ? (Cochez tout ce qui s’applique)	<input type="checkbox"/> Elle-même <input type="checkbox"/> Vous <input type="checkbox"/> Un autre membre de la famille <input type="checkbox"/> Une autre personne sans lien de parenté <input type="checkbox"/> Un soignant (ex : une infirmière) <input type="checkbox"/> Autre (précisez) : _____
12. Utilise-t-elle un dispositif pour l’aider à prendre ses médicaments (ex : pilulier, semainier) ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

No de questionnaire FR-_____ -AD (numéro 01 à 100, ex : FR-001-AD)

2^{ème} partie :

Indiquez votre degré d'accord avec les énoncés suivants en cochant la case appropriée.

	Oui, tout à fait	Oui, en partie	Sans avis ou indécis	Non, pas vraiment	Non, pas du tout
13. Les médicaments de la personne dont je prends soin sont relativement chers	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Je trouve que la personne dont je prends soin prend un grand nombre de médicaments	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Je trouve que les médicaments sont une contrainte pour la personne dont je prends soin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Parfois, je pense que la personne dont je prends soin prend trop de médicaments	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Je trouve que la personne dont je prends soin prend peut-être un ou plusieurs médicaments dont elle n'a plus besoin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. J'aimerais que le médecin essaye d'arrêter un des médicaments de la personne dont je prends soin pour voir comment elle se sentirait sans celui-ci	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. J'aimerais que le médecin de la personne dont je prends soin réduise la dose d'un ou plusieurs de ses médicaments	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Je pense qu'un ou plusieurs médicaments de la personne dont je prends soin ne sont peut-être pas efficaces	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Je crois qu'un ou plusieurs médicaments de la personne dont je prends soin peuvent lui donner en ce moment des effets indésirables	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Je serais réticent(e) à arrêter un des médicaments pris depuis longtemps par la personne dont je prends soin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Je m'inquiète/cela me stresse chaque fois que les médicaments de la personne dont je prends soin sont modifiés	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. J'ai le sentiment que si j'acceptais qu'on arrête un des médicaments de la personne dont je prends soin, ce serait comme renoncer à la soigner	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. La personne dont je prends soin a déjà eu une mauvaise expérience à l'arrêt d'un médicament	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

No de questionnaire FR- _____-AD (numéro 01 à 100, ex : FR-001-AD)

	Oui, tout à fait	Oui, en partie	Sans avis ou indécis	Non, pas vraiment	Non, pas du tout
26. Je sais exactement quels médicaments prend en ce moment la personne dont je prends soin et/ou je tiens à jour une liste de ses médicaments	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. J'aime en savoir le plus possible sur les médicaments de la personne dont je prends soin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. J'aime être impliqué(e) avec les médecins dans les décisions qui sont prises concernant les médicaments de la personne dont je prends soin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. Je demande toujours au médecin, au pharmacien ou à un autre professionnel de la santé s'il y a quelque chose que je ne comprends pas au sujet des médicaments de la personne dont je prends soin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. Si son médecin disait que c'est possible, je serais prêt(e) à arrêter un ou plusieurs des médicaments de la personne dont je prends soin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31. Globalement, je suis satisfait(e) des médicaments actuels de la personne dont je prends soin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Merci d'avoir pris le temps de remplir le questionnaire.

Amélioration du bon usage des médicaments chez les personnes âgées : nouvelles données sur les prescriptions potentiellement inappropriées et mise à disposition d'outils

Les personnes âgées sont deux fois plus exposées au risque iatrogène que la population générale, pouvant conduire dans 10 à 20 % des cas à une hospitalisation. Avec le vieillissement de la population, l'optimisation des prescriptions des personnes âgées demeure ainsi une priorité de santé publique constante. L'objectif de ce travail était l'étude des prescriptions potentiellement inappropriées (PPI) au niveau populationnel et la mise à disposition d'outils pour améliorer le bon usage des médicaments dans la population âgée. Une mise à jour de la liste française Laroche (2007) a été effectuée par consensus Delphi pour aboutir à un nouvel outil de détection des PPI (REvision des prescriptions MEDicamenteuses potentiellement inapproprié[e]s chez les Seniors ou REMEDI[e]S). Une utilisation de cet outil a montré que la prévalence des PPI était élevée en France (56,7 %) et associée à des coûts importants. Une étude Québécoise a révélé des résultats similaires (prévalence à 48,3 %) et a permis de démontrer que l'incidence était non négligeable (7,8 %) et que les PPI étaient persistantes au cours du temps pour près d'un quart des personnes âgées. Outre la détection des PPI, la déprescription est une approche complémentaire pour réduire la fréquence des PPI. Le questionnaire *revised Patients' Attitudes Towards Deprescribing* a alors été traduit et validé en français parmi quatre pays francophones ; ce questionnaire a révélé qu'une majorité de personnes âgées et d'aidants seraient d'accord pour arrêter un médicament. Ces résultats mettent en évidence la nécessité de sensibiliser constamment les professionnels de santé et les autorités sanitaires sur la problématique des PPI. La déprescription semblant être bien acceptée, présente de nouvelles opportunités pour optimiser davantage les prescriptions du sujet âgé.

Mots-clés : Prescription potentiellement inappropriée ; Polymédication ; Déprescription ; Personnes âgées ; Pharmaco-épidémiologie.

Improving the appropriate use of medications in older adults: new data on potentially inappropriate prescribing and provision of tools

Older adults are twice as exposed to iatrogenic risk as the general population, which can lead in 10 to 20% of cases to hospitalization. As the population ages, optimizing prescriptions for older adults therefore remains an ongoing public health priority. The objective of this work was the study of potentially inappropriate prescribing (PIP) at the population level and the provision of tools to improve the appropriate use of medications in the older population. An update of the French Laroche list (2007) was performed using a Delphi consensus, resulting in a new tool for the detection of PIP (REview of potentially inappropriate MEDication pr[e]scribing in Seniors or REMEDI[e]S). This tool was used to assess the prevalence of PIP, which was high in France (56.7%) and associated with significant costs. A Quebec study revealed similar results (prevalence at 48.3%) and showed that the incidence was non-negligible (7.8%) and that these PIP were persistent over time for almost a quarter of older people. In addition to the detection of PIP, deprescribing is a complementary approach to reduce PIP. The Revised Patients' Attitudes Towards Deprescribing questionnaire was then translated into French and validated among four French-speaking countries; this questionnaire revealed that a majority of older adults and caregivers would agree to discontinue a medication. These results highlight the need to constantly raise awareness among health professionals and health authorities on the issue of PIP. Deprescribing seems to be well accepted, presents new opportunities to further optimize prescriptions of the elderly subject.

Keywords: Potentially inappropriate prescribing; Polypharmacy; Deprescribing; Older adults; Pharmaco-epidemiology.

