

LA POLYPHARMACIE: ENJEUX METHODOLOGIQUES A CONSIDERER

Caroline Sirois^{1,2,3,4}, Valérie Émond²

¹Département des sciences infirmières, Université du Québec à Rimouski, Lévis, Canada; ²Institut national de santé publique du Québec, Québec, Canada ³Centre d'excellence sur le vieillissement de Québec, Centre de recherche du CHU de Québec, Québec, Canada; ⁴Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec, Canada

Corresponding Author: caroline_sirois@uqar.ca

RESUME

Avec l'augmentation de la prévalence et l'incidence des maladies chroniques, la polypharmacie devient une réalité pour plusieurs individus. L'étude de la polypharmacie dans la population présente un intérêt certain en raison des conséquences, bonnes et néfastes, que peut avoir ce phénomène. Or, il n'existe pas de définition officielle de la polypharmacie et la façon de la mesurer n'est pas bien déterminée. Les banques de données administratives peuvent se révéler de très bonnes sources d'informations pour effectuer une surveillance populationnelle de la polypharmacie, mais elles ont certaines lacunes, dont le manque d'information sur les médicaments sans ordonnance. Il demeure ainsi encore plusieurs inconnus afin de construire un indicateur de polypharmacie pour la santé publique, mais il est impératif de s'y attarder afin d'évaluer les bénéfices et les inconvénients de ce phénomène dans la population.

Mots Clés: *Polypharmacie; mesures épidémiologiques; surveillance*

ABSTRACT

With the always-increasing prevalence and incidence of chronic diseases, polypharmacy becomes a necessity for many individuals. There is a genuine interest to studying polypharmacy because it is associated with both favourable and dreadful consequences. Nonetheless, there is still no formal universal definition for polypharmacy. There is a need to determine what medications to include in the definition. Administrative databases are valuable sources of information for performing populational surveillance of polypharmacy, but they encounter some limits, such as the fact that over the counter drugs are not accounted for. There are still many uncertainties regarding the creation of a polypharmacy indicator for public health. However, it is imperative to build such an indicator to evaluate the benefits and harms of polypharmacy.

Key Words: *Polypharmacy; epidemiologic measurements; surveillance*

Avec le vieillissement de la population et l'augmentation des maladies chroniques, la présence simultanée de plusieurs maladies chroniques chez un même individu mène presque invariablement à la prise concomitante de plusieurs médicaments. Le récent rapport de l'Institut canadien d'information sur la santé révèle qu'en 2012, 65,9% des aînés ont consommé au moins 5 classes de médicaments différentes, et que 27,2% en ont consommé 10 ou

plus.¹ Or, la polypharmacie a été associée à un risque accru d'effets secondaires², d'interactions³, de syndromes gériatriques⁴ et de présence de médicaments inappropriés.⁵ Elle est également liée à une augmentation des coûts pour le système de santé⁶ et du risque d'hospitalisation.⁷ Il est donc important de bien caractériser la polypharmacie pour connaître l'ampleur du phénomène dans une population, évaluer ses impacts positifs ou négatifs et assurer la mise en

place éventuelle d'interventions ciblées pour assurer une meilleure utilisation des médicaments.

Toutefois, la littérature scientifique recèle peu d'informations précises quant à la définition de polypharmacie et sa mesure. Il s'avère donc difficile de bien décrire le phénomène et d'implanter une surveillance populationnelle basée sur les données probantes. Cet article présente quelques aspects à considérer dans l'usage de la polypharmacie comme mesure en santé publique, d'abord quant à la définition du concept, puis quant à la façon de mesurer les médicaments.

DÉFINITION DE LA POLYPHARMACIE

Il n'existe pas de définition consensuelle de la polypharmacie.⁸ Dans la littérature récente, la majorité des auteurs utilisent un seuil de ≥ 5 médicaments, mais les définitions sont très hétéroclites.⁸ En Suède, la polypharmacie excessive a été définie chez les aînés comme l'usage de 10 médicaments et plus, que ces médicaments soient utilisés de manière régulière ou au besoin⁹. Idéalement, le seuil de la définition devrait correspondre à une limite charnière pour l'augmentation des événements de santé ou des conséquences de la polypharmacie (mortalité, morbidité, impact sur l'adhésion, interactions, effets indésirables, duplications...). Gnjjidic et coll. ont mis en évidence que l'usage de 5 médicaments et plus chez les hommes de ≥ 70 ans en communauté est associé à une augmentation du risque pour plusieurs événements: fragilité, incapacité, mortalité et chutes.¹⁰ Or, il est vraisemblable que ce seuil variera en fonction de plusieurs critères, tels que la population en cause ou l'événement étudié. Par exemple, l'usage de 2-4 médicaments a été identifié comme facteur de risque de fractures chez les femmes, mais pas chez les hommes¹¹. En somme, en l'absence de définition consensuelle, il importe de bien connaître les buts de la recherche afin de déterminer la définition la plus adéquate qui doit être endossée. Toutefois, la littérature scientifique n'offre pas nécessairement toutes les données requises pour bien mettre en lien l'usage de multiples médicaments et les effets sur les événements de santé, notamment au niveau

populationnel. Pour certains auteurs, le nombre de médicaments ne constitue pas un critère suffisant pour définir la polypharmacie. Des médecins omnipraticiens énonçaient par exemple qu'il y a polypharmacie si un patient reçoit plus de médicaments que ceux qui soient cliniquement indiqués.¹² Aussi, dans un récent sondage effectué auprès de pharmaciens québécois, le nombre de médicaments consommés par le patient figurait en dernière position parmi 10 indicateurs qui permettent de surveiller la qualité des soins gériatriques.¹³ La pratique médicale basée sur les données probantes encourage l'usage de médicaments concomitants dans le traitement de plusieurs affections dont souffrent les aînés (notamment, l'hypertension, le diabète, les maladies cardiaques ou les maladies pulmonaires obstructives chroniques). On peut donc trouver réducteur d'envisager la polypharmacie comme un simple décompte de médicaments.

Plusieurs interrogations persistent et doivent donc être prises en compte lors de l'élaboration de la définition à utiliser. Il apparaît fondamental de préciser le but du décompte de médicaments, puis de déterminer si la définition de la polypharmacie doit s'étendre au-delà d'un simple calcul du nombre de médicaments et comporter une portion qualitative – présence de prescriptions inappropriées, de combinaisons de traitements inopportunes, etc. Il pourrait être nécessaire de faire la distinction entre une bonne et une mauvaise polypharmacie (basée sur des situations, des combinaisons de traitements ou des individus particuliers qui tirent plutôt avantage d'une polypharmacie). Néanmoins, il existe peu de données sur cette distinction entre la polypharmacie appropriée et inappropriée.¹⁴

LES SOURCES DE DONNÉES

Différentes sources de données peuvent être utilisées pour étudier la polypharmacie (ex. sondages auprès des individus, dossiers de pharmacie ou bases de données administratives). Dans une perspective de santé publique, notamment pour la surveillance, les données administratives issues des services pharmaceutiques procurent une excellente opportunité pour une telle caractérisation à un

niveau populationnel. Les données sont généralement disponibles sur une longue période, pour tous les médicaments servis en pharmacie, dans l'ensemble de la population (ou tout au moins, elles sont habituellement disponibles pour la population gériatrique, qui représente la catégorie la plus susceptible d'être exposée à la polypharmacie). Toutefois, les données administratives ne comportent généralement pas de données cliniques permettant de rendre compte de l'efficacité ou de la pertinence d'un médicament. La raison pour laquelle un produit est utilisé n'est pas non plus disponible, et ne peut être qu'extrapolée des diagnostics enregistrés dans les banques. Ainsi, la qualité de la prescription peut être plus difficile à établir, même avec des critères de qualité reconnus. Enfin, les médicaments de vente libre et les produits de santé naturels et homéopathiques n'y sont pas inscrits, sous-estimant la consommation réelle de médicaments. Il en va de même pour les médicaments reçus à l'hôpital, qui ne sont généralement pas disponibles dans les banques de données au Canada. Toutefois, les données administratives constituent une source pratique pour la surveillance étant donné la collecte systématique et active de données, réalisable à des coûts acceptables. Plusieurs éléments liés à la mesure de la polypharmacie dans les données administratives font ainsi l'objet de ce commentaire.

LA MESURE DE L'USAGE

Il existe très peu de détails sur la façon concrète dont la polypharmacie est mesurée dans la littérature. En effet, la méthode employée pour déterminer le nombre de médicaments utilisés est souvent occultée dans les articles publiés sur le sujet. Brièvement, on relève toutefois 2 méthodes employées: une définition basée sur une période précise d'observation et une définition basée sur l'usage concomitant (figure 1).

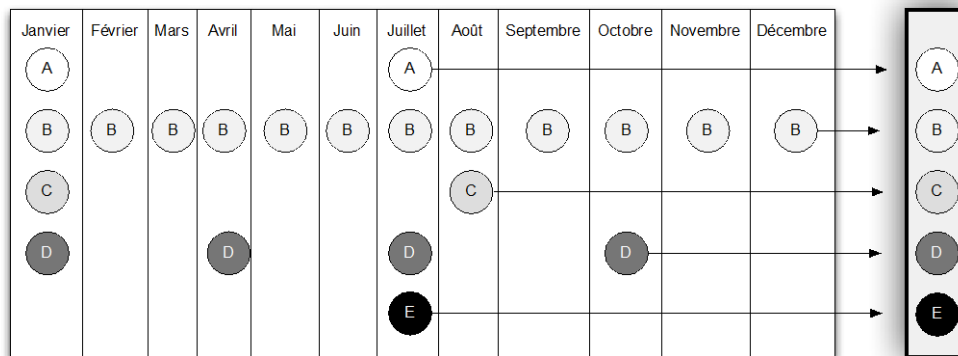
Dans le premier cas (figure 1a), on somme tous les médicaments utilisés pendant un laps de temps défini, et on détermine si cette somme est supérieure au seuil fixé pour définir la polypharmacie. Par exemple, une personne serait exposée à la polypharmacie si elle consommait au moins 5 médicaments différents pendant une période

de 6 mois. Cette définition peut refléter divers scénarios. En effet, pour un usage de 5 médicaments, il pourrait s'agir autant: 1) d'un usage chronique de 5 médicaments concomitants; 2) d'un usage de x médicaments chroniques et y médicaments pour un usage aigu; 3) d'un usage de 5 médicaments pour un usage aigu sur des périodes différentes (aucun médicament utilisé simultanément); 4) d'un usage de 5 médicaments pour un usage aigu sur une seule période. Les médicaments sont donc considérés également, peu importe s'il s'agit d'un usage bref ou chronique.

La seconde méthode (figure 1b) définit la polypharmacie plutôt en fonction d'un usage concomitant de médicaments. Cette définition reflète l'usage simultané de médicaments, mais ne départage pas les indications aiguës et chroniques. La période considérée pourrait être aussi courte qu'une journée unique pour caractériser l'état de situation de manière transversale. Cette étude transversale pourrait par la suite être répétée d'année en année pour étudier les tendances dans une population. La période étudiée peut aussi être plus longue. Dans ce cas, une moyenne peut être calculée pour décrire l'usage concomitant de médicaments par jour. La définition peut également imposer un temps minimal d'usage concomitant pour tenter de départager les indications aiguës et chroniques. L'impact sur les événements de santé peut être fort différent pour une exposition à x médicaments pendant une courte période (ex. pendant une seule journée) plutôt qu'à long terme (sur des semaines, des mois, voire des années). Il est ainsi possible de calculer l'exposition cumulative à un nombre défini x de médicaments (c.-à-d. exposition à x médicaments simultanément pendant 6 mois sur 12).

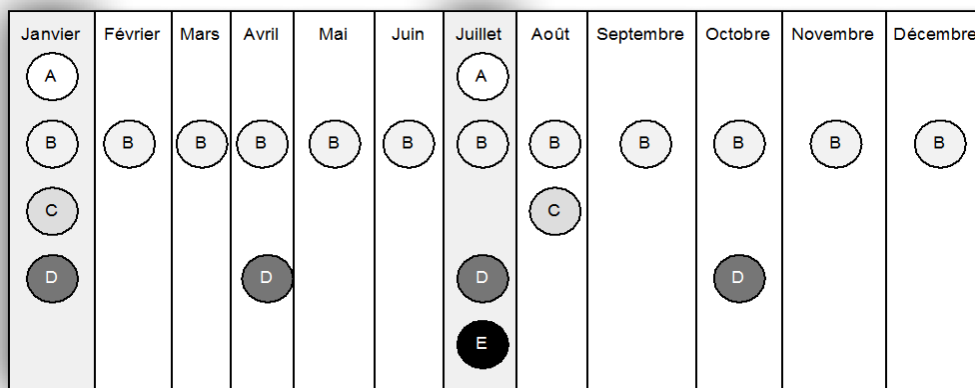
Monégat et Sermet ont réalisé des analyses dans une base de données sur 69324 patients afin de décrire l'impact de différentes définitions de polypharmacie.¹⁵ La proportion d'individus considérés exposés à la polypharmacie variait beaucoup avec la définition utilisée. Par exemple, pour un seuil de 5 médicaments, 14% de la population étudiée était considérée comme exposée à la polypharmacie en utilisant une définition d'«un jour moyen», 23% avec une définition d'«un jour au hasard» et 49% avec la définition cumulative sur un trimestre.

FIG 1a Définition de la polypharmacie: méthode sommant le nombre total de médicaments utilisés sur une période donnée



Légende: Dans la figure 1a, la définition de polypharmacie prend en compte l'ensemble des médicaments (lettres encerclées) utilisés pendant une période (ici: un an). On somme tous les médicaments différents consommés pendant la période. L'individu a donc été exposé à 5 médicaments.

FIG 1b Définition de la polypharmacie: méthode sommant le nombre de médicaments utilisés simultanément sur une période donnée



Légende: Dans la figure 1b, la définition de polypharmacie prend en compte l'ensemble des médicaments (lettres encerclées) utilisés de manière concomitante pendant une période (ici: un an). On somme tous les médicaments utilisés simultanément pendant la période. Dans ce cas, l'individu a consommé un maximum de 4 médicaments simultanément, à deux moments dans l'année, soit en janvier et en juillet; la combinaison de médicaments était toutefois différente aux deux moments. Enfin, cet individu ne serait pas considéré comme exposé à la polypharmacie si la définition impliquait une utilisation simultanée chronique de médicaments, par exemple, un usage simultané de médicaments pendant au moins 60 jours consécutifs

LES MÉDICAMENTS À INCLURE

Le choix du type de médicaments à inclure dans le décompte de la polypharmacie et la façon de les sommer peut se révéler complexe. Les prochains paragraphes illustrent certaines de ces problématiques.

Considérations sur le type de médicaments à inclure

Du point de vue de la polypharmacie, certains médicaments ne sont peut-être pas nés égaux! On peut par exemple se questionner sur l'inclusion de certains produits topiques prescrits pour des conditions bénignes (ex. crème hydratante pour la sécheresse de la peau, gouttes oculaires lubrifiantes). On pourrait aussi s'interroger sur le fait que les médicaments de prévention (ex. biphosphonate, calcium et vitamine D pour prévenir l'ostéoporose) puissent être traités différemment des médicaments reliés à la prise en charge des maladies chroniques et aiguës. De même, le traitement d'une condition aiguë (ex. infection) devrait-il faire l'objet d'une considération particulière en comparaison avec le traitement des conditions chroniques? Certains pourraient aussi s'interroger si le poids des médicaments pris au besoin doit être similaire à celui des médicaments qui sont utilisés de manière régulière. Enfin, on pourrait débattre sur le fait de considérer le nombre de médicaments différents plutôt que le nombre de classes thérapeutiques différentes.

Problématiques sur le compte de médicaments

Médicaments combinés

Plusieurs médicaments comprennent 2 entités chimiques différentes dans une même forme pharmaceutique (par exemple, dans le traitement de l'hypertension, un comprimé comprenant la combinaison d'hydrochlorothiazide avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [IECA]). Il vaut probablement mieux considérer cette combinaison comme 2 médicaments différents si les effets indésirables ou les interactions médicamenteuses représentent une préoccupation de la recherche effectuée. Toutefois, cette distinction n'est pas nécessaire si, par exemple, l'adhésion aux traitements constitue la finalité de la recherche. La seconde

problématique des médicaments combinés réside dans la gestion du passage vers cette combinaison. Les molécules sont généralement utilisées seules dans un premier temps pour en assurer la tolérabilité et cibler la dose optimale de chacun des produits. Un individu pourrait alors à tort être considéré comme ayant utilisé 3 produits différents dans une année si on ne tient pas compte de la transition entre les différents produits.

Médicaments disponibles sous formes pharmaceutiques autres que par voie orale

Dans les bases de données administratives, la durée d'un renouvellement de médicaments sous forme de comprimés, capsules ou gélules est simple à identifier, puisque ces produits comprennent des durées de traitement définies. Toutefois, plusieurs médicaments sont offerts dans des formats qui ne donnent pas d'indication de la durée réelle du traitement, comme les gouttes ou onguents ophtalmiques, médicaments injectables ou vaporisateurs à doses variables (ex. insuline, corticostéroïdes ou bronchodilatateurs par inhalation). Selon notre expérience professionnelle, les pharmaciens inscrivent souvent une durée de traitement plus courte que la durée réelle lorsqu'ils remettent ces produits aux patients, afin d'éviter les inconvénients reliés aux renouvellements hâtifs. Cela représente un défi de taille lorsqu'on souhaite mesurer l'usage concomitant de médicaments.

Médicaments dont la posologie n'est pas stable

Définir la période d'exposition à un médicament pris par voie orale peut se révéler complexe lorsque la posologie quotidienne n'est pas stable. Par exemple, il est difficile de décrire l'exposition réelle à un médicament s'il est consommé au besoin lors de l'apparition de symptômes. Un produit dont la posologie peut différer d'un jour à l'autre, tel que la warfarine, peut aussi rendre difficile l'évaluation de l'exposition réelle. De même, décrire l'exposition d'un médicament reçu de manière chronique, mais non quotidienne (ex.: biphosphonate, fer intraveineux, darbépôitine, méthotrexate) peut être complexe: doit-on considérer le patient exposé à un tel produit pour toute l'intervalle entre deux doses ou seulement la journée de son administration?

COMMENT DEVRAIT-ON MESURER LA POLYPHARMACIE?

La complexité de la polypharmacie et ses diverses formes rendent difficile l'établissement d'une ligne de conduite unique et ferme quant à la mesure à privilégier. Le choix d'une méthode dépend des buts visés et il semble ainsi peu cohérent de proposer une méthode plus qu'une autre. Toutefois, il importe de comprendre les conséquences des choix effectués et de les considérer lorsque des comparaisons devront être effectuées.

D'une part, comme il n'existe pas de définition consensuelle de la polypharmacie, il est nécessaire de choisir un seuil qui sera pertinent pour l'objectif visé, en fonction de la population étudiée. En outre, un nombre seul de médicaments pourrait ne pas être suffisant pour bien décrire l'impact de la polypharmacie. À cet égard, il sera probablement utile d'ajouter des éléments qualitatifs, de développer des indicateurs de polypharmacie appropriée et inappropriée. Toutefois, il faut comprendre que la pertinence de ces indicateurs pourrait être susceptible de varier avec le temps. Par exemple, l'usage de trois psychotropes est considéré problématique chez les aînés⁹, mais cette pratique pourrait éventuellement évoluer et devenir une norme à l'avenir; ou encore, certains produits pourraient être remplacés par d'autres médicaments, comme les benzodiazépines qui ont supplanté l'usage de barbituriques.

Les définitions de la polypharmacie portant sur un compte cumulatif pendant une période généreront des prévalences de personnes exposées à la polypharmacie plus élevées que les définitions qui portent sur un usage concomitant. Toutefois, chacune des méthodes a des avantages et des inconvénients. Dans le cas d'une méthode cumulative, tous les médicaments sont traités sur le même pied, qu'ils soient d'un usage unique ou chronique. Ainsi, la contribution de chaque médicament au fardeau médicamenteux est prise en compte; les coûts totaux des traitements pharmacologiques pour l'individu et la société sont mieux répertoriés; les effets indésirables d'un produit utilisé en aigu sont plus susceptibles d'être identifiés; la description de l'usage de produits

non appropriés est plus complète. Dans une définition requérant un usage concomitant, il sera plus aisé de mettre en évidence les problématiques individuelles de duplications médicamenteuses, d'interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Les problématiques d'adhésion aux traitements et la charge pharmacologique quotidienne imposée au patient seront mieux décrites. Les maladies chroniques sont aussi plus susceptibles d'être ciblées puisque les affections aiguës seront laissées pour compte. On peut ainsi mieux qualifier la qualité du traitement chronique des personnes souffrant de multimorbidité.

Dans une perspective de santé publique, il est possible qu'une définition mixte, tenant compte du total de médicaments consommés, mais également de l'usage concomitant, soit la plus appropriée. Cette définition pourrait quantifier l'exposition chronique (simultanée) aux médicaments, mais faire aussi place aux expositions sporadiques qui peuvent en elles-mêmes engendrer des conséquences néfastes ou bénéfiques sur la santé. Une telle définition reste encore à définir et ses avantages réels, à explorer.

CONCLUSION

L'étude de la polypharmacie et sa surveillance sont importantes en termes de santé publique. Elles permettent d'établir l'utilisation réelle de médicaments, de constater la complexité des traitements reçus, d'identifier les problématiques les plus importantes ou émergentes, de suivre les tendances de prescription, de prévoir l'utilisation future des médicaments et d'identifier les interventions possibles pour assurer un usage optimal des médicaments. Toutefois, cette surveillance se heurte au manque de définition consensuelle de la polypharmacie et des lacunes dans les connaissances quant à la méthodologie à privilégier. Il demeure ainsi encore plusieurs inconnus afin de construire un ou des indicateurs de polypharmacie pour la santé publique, mais il est impératif de s'y attarder afin d'évaluer les bénéfices et les inconvénients de ce phénomène dans la population.

Sources de financement

Caroline Sirois a reçu une bourse du Fonds de recherche du Québec – Santé pendant une partie de la rédaction de cet article. Elle détient un Fonds Institutionnel de recherche de l'Université du Québec à Rimouski de même qu'une subvention sur la synthèse des connaissances des Instituts de recherche en santé du Canada pour l'étude de la polypharmacie.

REFERENCES

1. Institut canadien d'information sur la santé. Utilisation des médicaments chez les personnes âgées adhérant à un régime public d'assurance-médicaments au Canada, 2012. In: Ottawa OI, ed. 2014.
2. Goldberg RM, Mabee J, Chan L, Wong S. Drug-drug and drug-disease interactions in the ED: analysis of a high-risk population. *Am J Emerg Med* 1996;14:447-50.
3. Johnell K, Klarin I. The relationship between number of drugs and potential drug-drug interactions in the elderly: a study of over 600,000 elderly patients from the Swedish Prescribed Drug Register. *Drug Saf* 2007;30:911-8.
4. Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother* 2007;5:345-51.
5. Steinman MA, Landefeld CS, Rosenthal GE, Berthenthal D, Sen S, Kaboli PJ. Polypharmacy and prescribing quality in older people. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:1516-23.
6. Bjerrum L, Rosholm JU, Hallas J, Kragstrup J. Methods for estimating the occurrence of polypharmacy by means of a prescription database. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;53:7-11.
7. Tamura BK, Bell CL, Inaba M, Masaki KH. Outcomes of polypharmacy in nursing home residents. *Clin Geriatr Med* 2012;28:217-36.
8. Hovstadius B, Petersson G. Factors leading to excessive polypharmacy. *Clin Geriatr Med* 2012;28:159-72.
9. Hovstadius B, Petersson G, Hellstrom 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;31:379-86.
10. Gnjidic D, Hilmer SN, Blyth FM, et al. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol* 2012;65:989-95.
11. Lai SW, Liao KF, Liao CC, Muo CH, Liu CS, Sung FC. Polypharmacy correlates with increased risk for hip fracture in the elderly: a population-based study. *Medicine* 2010;89:295-9.
12. Moen J, Norrgard S, Antonov K, Nilsson J, Ring L. GPs' perceptions of multiple-medicine use in older patients. *J Eval Clin Pract* 2010;16:69-75.
13. Zou D, Tannenbaum C. Educational needs, practice patterns and quality indicators to improve geriatric pharmacy care. *Canadian pharmacists journal : CPJ Revue des pharmaciens du Canada : RPC* 2014;147:110-7.
14. Patterson SM, Hughes C, Kerse N, Cardwell CR, Bradley MC. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD008165.
15. Monégat M, Sermet C. La polymédication: définitions, mesures et enjeux. *Revue de la littérature et tests de mesure. Institut de recherche et documentation en économie de la santé Questions d'économie de la santé* 2014;204:1-8.