



Université du Québec
à Rimouski

**FACTEURS ASSOCIÉS À LA COMBINAISON DE
TRAITEMENTS DU DIABÈTE ET AUX MÉDICAMENTS
POTENTIELLEMENT INAPPROPRIÉS CHEZ LES AÎNÉS
QUÉBÉCOIS ATTEINTS DE DIABÈTE**

Mémoire présenté

dans le cadre du programme de maîtrise en sciences infirmières (avec mémoire)

en vue de l'obtention du grade de maître ès sciences

PAR

© MARIE-EVE GAGNON

avril 2019

Composition du jury :

Nicole Ouellet, présidente du jury, Université du Québec à Rimouski

Caroline Sirois, directrice de recherche, Université du Québec à Rimouski

Danielle Laurin, examinatrice externe, Université Laval

Dépôt initial le 12 décembre 2018

Dépôt final le 8 avril 2019

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À RIMOUSKI
Service de la bibliothèque

Avertissement

La diffusion de ce mémoire ou de cette thèse se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire « *Autorisation de reproduire et de diffuser un rapport, un mémoire ou une thèse* ». En signant ce formulaire, l'auteur concède à l'Université du Québec à Rimouski une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de son travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, l'auteur autorise l'Université du Québec à Rimouski à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de son travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de la part de l'auteur à ses droits moraux ni à ses droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, l'auteur conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont il possède un exemplaire.

Pour toi Papi qui est parti subitement quelques minutes avant que je puisse t'annoncer que je venais d'être acceptée à la maîtrise. J'aurais tant aimé partager cette joie avec toi. Sans toi et Mamie, ma vie aurait été très différente. Merci pour tout.

REMERCIEMENTS

Je tiens à offrir de profonds et sincères remerciements à ma directrice de recherche Caroline Sirois, Ph.D. qui a cru en moi dès le baccalauréat. Son appui, son temps et son dévouement envers les étudiants qu'elle dirige doivent être soulignés. Sans elle, je ne me serais jamais intéressée à la recherche et mon parcours académique ainsi que ma carrière auraient été très différents. J'ai découvert un univers stimulant et passionnant, grâce à elle, et je suis reconnaissante de tout ce qu'elle a fait pour moi.

Je tiens à remercier Marc Simard, Céline Plante, Valérie Émond et les autres membres de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) qui m'ont accueillie sur l'unité du Bureau d'information et d'études en santé des populations (BIESP).

Merci à mon conjoint qui m'épaulé et m'encourage dans mes projets. Sans ton amour, ton appui et ta patience, je n'aurais pas pu achever ce projet qui me tient à cœur. Être à tes côtés fait de moi une meilleure personne à chaque jour.

À mes trois enfants, je tiens à vous dire merci d'être dans ma vie. À votre façon, vous avez participé à mon projet, avec votre joie de vivre, vos sourires, vos câlins qui ont été une importante source d'énergie pour moi. Je vous aime de tout mon cœur.

Je tiens à souligner le travail fabuleux de l'ensemble du corps professoral à la maîtrise et au baccalauréat en sciences infirmières du campus de Lévis. Merci de vous intéresser aux projets des étudiants et de les soutenir. Sachez que vous faites une différence dans la vie des étudiants.

Je tiens à remercier également toutes les autres personnes ayant contribué de près ou de loin à mon projet de maîtrise dont ma famille, mes amis, mes collègues du CLSC de St-Romuald et d'autres dont le nom n'apparaît pas.

Merci aux membres du jury : Professeure Nicole Ouellet, Professeure Caroline Sirois et Professeure Danielle Laurin pour votre intérêt, votre temps et vos commentaires constructifs si précieux.

Merci aux organismes subventionnaires desquels j'ai obtenu des bourses d'études (Institut de recherche en santé du Canada [IRSC], Fonds de recherche du Québec en santé [FRQS] en partenariat avec l'Unité SOUTIEN de la stratégie de recherche axée sur le patient [SRAP]). Avec votre aide financière j'ai pu consacrer mon temps à poursuivre mes études sans retourner au travail suite à mes congés de maternité. Sans cette aide, j'aurais probablement abandonné. Merci pour votre intérêt envers mon projet.

AVANT-PROPOS

Le projet de recherche a été réalisé à l'Institut national de santé publique du Québec. Ce mémoire est composé de trois articles, qui occupent la section des résultats du mémoire. Les articles font état de l'usage des médicaments chez les aînés québécois atteints de diabète, de la qualité de ces traitements, et du rôle de l'infirmière pour optimiser la thérapie. Plus spécifiquement, le premier chapitre des résultats correspond au premier article qui traite des traitements pharmacologiques de façon générale et des combinaisons de traitements pharmacologiques du diabète des aînés québécois. Il a été soumis au journal *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* en novembre 2018. Le second chapitre, qui correspond au deuxième article, s'intéresse à l'usage des médicaments potentiellement inappropriés chez les aînés québécois atteints de diabète. Il a été soumis au *Canadian Journal of Diabetes* en novembre 2018. Finalement, le troisième chapitre, qui correspond au troisième article, se penche sur le rôle des infirmières en pharmacovigilance auprès des aînés, particulièrement pour ceux atteints de diabète. Cet article a été accepté pour publication dans la revue *Perspective Infirmière*.

RÉSUMÉ

La prévalence du diabète chez les aînés est appelée à croître dans les prochaines années. Pour favoriser de bons résultats de santé, le traitement pharmacologique de cette maladie se base sur les recommandations des lignes directrices de pratique clinique. Toutefois, peu d'études se sont intéressées à l'utilisation des médicaments chez cette population. Par ailleurs, les aînés atteints de diabète ont, pour la plupart des cas, plusieurs comorbidités. Le lourd fardeau médicamenteux qui en résulte les rend davantage susceptibles de consommer des médicaments potentiellement inappropriés (MPI). Le but de cette étude était de 1) déterminer la proportion d'aînés recevant une combinaison de traitements recommandée dans les lignes directrices canadiennes de pratique clinique du diabète de 2018 et les facteurs associés à un tel usage; 2) déterminer la proportion d'aînés recevant des MPI selon les critères de Beers 2015 et les facteurs associés à cet usage. Une étude de cohorte populationnelle rétrospective a été menée en 2014-2015 auprès d'individus de 65 ans et plus atteints de diabète, au Québec. Les données provenaient du Système intégré de surveillance des maladies chroniques du Québec (SISMACQ) de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Les individus âgés atteints de diabète utilisaient en moyenne près de 12 médicaments différents par année. Près de 59 % faisaient usage d'une combinaison de traitements composée d'au moins un antidiabétique, un antihypertenseur et un hypolipémiant pour le diabète. Les femmes et les individus sans antécédent cardiovasculaire étaient moins susceptibles d'utiliser ce traitement. Environ 56 % utilisaient au moins un MPI, dont les plus fréquents étaient : les benzodiazépines, les inhibiteurs de la pompe à protons et les médicaments endocriniens (glyburide principalement). Les facteurs associés à l'usage des MPI comprenaient entre autres le sexe féminin, un nombre accru de comorbidités, les comorbidités psychiatriques et la polypharmacie. Des interventions pour optimiser le profil pharmacologique des aînés atteints de diabète devraient être élaborées à partir de ces résultats. L'infirmière peut grandement contribuer à cette optimisation avec son rôle important en pharmacovigilance.

Mots clés : diabète, personnes âgées, traitement pharmacologique, médicaments, profil pharmacologique, médicaments potentiellement inappropriés, critères de Beers, pharmacovigilance, soins infirmiers

ABSTRACT

The prevalence of diabetes among older adults is expected to grow in the coming years. To ensure optimal health results, pharmacological treatment should be based on the recommendations of the clinical practice guidelines for diabetes. Yet few studies have focused on medication use in this population. Most older adults with diabetes have several comorbidities, which increases the burden of medication. Hence they are more likely to consume potentially inappropriate medications (PIMs). The purposes of this study were 1) to determine the proportion of older adults receiving the combination of treatments recommended by the 2013 Canadian Diabetes Clinical Practice Guidelines and the factors associated with such use; and 2) determine the proportion of older adults receiving at least one PIM based on 2015 Beers criteria and the factors that are associated with their use. A retrospective population-based cohort study was conducted in 2014-2015 among people aged 65 and over with diabetes in Quebec. The data came from the Quebec Integrated Chronic Disease Surveillance System (QICDSS) of the *Institut national de santé publique du Québec* (INSPQ). Older people with diabetes used an average of nearly 12 medications per year. Nearly 59% used a combination of antidiabetic, antihypertensive, and lipid-lowering agents for diabetes. Women and individuals without history of cardiovascular disease were less likely to use this treatment. About 56% used at least one PIM, the most frequent being: benzodiazepines, proton pump inhibitors, and endocrine drugs (mainly glyburide). The factors associated with PIM use included female sex, increased number of comorbidities, psychiatric comorbidities and polypharmacy. Interventions to optimize the pharmacological profile of older adults with diabetes should be developed from these results. Nurses can greatly contribute to this optimization with their major role in pharmacovigilance.

Keywords: Diabetes, older adults, pharmacological treatment, medication, pharmacological profile, potentially inappropriate medication, Beers criteria, pharmacovigilance, nursing

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS.....	ix
AVANT-PROPOS.....	xi
RÉSUMÉ.....	xiii
ABSTRACT.....	xiv
TABLE DES MATIÈRES.....	xv
LISTE DES TABLEAUX.....	xix
LISTE DES FIGURES.....	xxi
LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES.....	xxii
INTRODUCTION GÉNÉRALE.....	1
PROBLÉMATIQUE.....	1
RECENSION DES ÉCRITS.....	4
L'utilisation du traitement pharmacologique du diabète selon les lignes directrices de pratique clinique.....	4
L'adhésion aux lignes directrices de pratique clinique du diabète.....	5
Médicaments potentiellement inappropriés et diabète.....	6
Le rôle de l'infirmière.....	7
BUT ET QUESTIONS DE RECHERCHE.....	8
MÉTHODE.....	8
Source des données.....	8
Population à l'étude.....	9
Définitions de l'usage des médicaments, combinaison de traitements du diabète et MPI.....	10

Identification des facteurs associés à la combinaison de traitements du diabète et à l'usage de MPI.....	12
Analyses statistiques.....	13
Éthique	14

CHAPITRE 1 TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE DU DIABÈTE CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES : UNE ÉTUDE POPULATIONNELLE AU QUÉBEC,

CANADA.....	15
1.1 RÉSUMÉ EN FRANÇAIS DE L'ARTICLE.....	15
1.2 PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF DIABETES IN OLDER: A POPULATION-BASED STUDY IN QUEBEC, CANADA	17
1.3 ABSTRACT.....	17
1.4 INTRODUCTION.....	18
1.5 METHOD.....	19
1.5.1 Data source.....	19
1.5.2 Study population.....	19
1.5.3 Definition of medication use and the combination of treatments	20
1.5.4 Potential factors associated with the combination of treatments	21
1.5.5 Statistical analysis	22
1.5.6 Sensitivity analysis.....	22
1.5.7 Ethics.....	23
1.6 RESULTS.....	23
1.7 DISCUSSION.....	33
1.8 CONCLUSION	36
1.9 REFERENCES.....	37

CHAPITRE 2 L'USAGE DES MÉDICAMENTS POTENTIELLEMENT INAPPROPRIÉS CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES ATTEINTES DE DIABÈTE :

UNE ÉTUDE POPULATIONNELLE AU QUÉBEC, CANADA.....	39
2.1 RÉSUMÉ EN FRANÇAIS DE L'ARTICLE.....	39

2.2	POTENTIALLY INAPPROPRIATE MEDICATION USE IN OLDER INDIVIDUALS WITH DIABETES: A POPULATION-BASED STUDY IN QUEBEC, CANADA	41
2.3	ABSTRACT	41
2.4	INTRODUCTION	42
2.5	METHODS.....	43
2.5.1	Data source.....	43
2.5.2	Study population	43
2.5.3	PIM use	44
2.5.4	Factors potentially associated with PIM use.....	44
2.5.5	Statistical analysis	45
2.5.6	Ethics.....	46
2.6	RESULTS	46
2.7	DISCUSSION	55
2.8	CONCLUSION.....	59
2.9	REFERENCES	60
CHAPITRE 3 LE RÔLE DE L'INFIRMIÈRE POUR OPTIMISER LE TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE DES AÎNÉS ATTEINTS DE DIABÈTE.....		65
3.1	RÉSUMÉ	65
3.2	INTRODUCTION	66
3.3	LA COMBINAISON DE TRAITEMENTS DU DIABÈTE	67
3.4	LES MÉDICAMENTS POTENTIELLEMENT INAPPROPRIÉS	70
3.5	PRESCRIRE ET DÉPRESCRIRE : LES RÔLES DES INFIRMIERS DANS LE CAS DES AÎNÉS ATTEINTS DE DIABÈTE	73
3.6	CONCLUSION.....	74
3.7	RÉFÉRENCES	76
CONCLUSION GÉNÉRALE.....		79
PRINCIPAUX RÉSULTATS		79
CONCLUSION		80

ANNEXE I - MÉDICAMENTS CONSIDÉRÉS DANS LA COMBINAISON DE TRAITEMENTS DU DIABÈTE	83
ANNEXE II - ADAPTATION DE LA LISTE 2 DES MÉDICAMENTS POTENTIELLEMENT INAPPROPRIÉS DES CRITÈRES DE BEERS 2015	93
RÉFÉRENCES	123

LISTE DES TABLEAUX

Table 1: Characteristics of the individuals included in the study according to the use of the combination of treatments.....	25
Table 2: Prevalence of medication use of each class included in the combination of treatments among individuals included in the study (N=146,710).....	27
Table 3: Prevalence and relative risks of the combination of treatments.	29
Table 4: Prevalence of medication use according to the AHFS Classification	31
Table 5: Prevalence and relative risks of the combination of treatments, including antiplatelet agents (sensitivity analysis)	32
Table 6: Characteristics of older individuals with diabetes in 2014-2015 in Quebec, Canada.	48
Table 7: Prevalence of use of potentially inappropriate medication (PIM) classes by sex among PIM users.....	51
Table 8: Prevalence of potentially inappropriate medication (PIM) use, crude and adjusted risk ratios (Model 1) of filling at least one PIM among older Quebecers with diabetes, 2014-2015.....	52
Table 9: Prevalence of potentially inappropriate medication (PIM) use, crude and adjusted risk ratios (all models) of filling at least one PIM among older Quebecers with diabetes, 2014-2015.....	54
Tableau 10 : Les constituantes de la combinaison de traitements du diabète chez les aînés selon les lignes directrices de pratique clinique du diabète, 2018.....	69

LISTE DES FIGURES

- Figure 1 : Illustration des effets d'une variable indépendante (comorbidités) et intermédiaire (nombre de médicaments) sur la variable dépendante (Usage de MPI ou usage de la combinaison de traitements du diabète).....13
- Figure 2 : Top cinq des médicaments potentiellement inappropriés (MPI) les plus utilisés parmi les individus âgés atteints de diabète consommant au moins 1 MPI71

LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES

CIM	Classification internationale des maladies et des problèmes de santé connexes
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
FA	Fibrillation auriculaire
ICD	International Classification of Diseases
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
IPP	Inhibiteurs de la pompe à protons
MED-ECHO	Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière
MPI	Médicament potentiellement inapproprié
MPOC	Maladie pulmonaire obstructive chronique
PIM	Potentially inappropriate medication
PPI	Proton pump inhibitors
QICDSS	Quebec Integrated Chronic Disease Surveillance System
SISMACQ	Système intégré de surveillance des maladies chroniques du Québec

INTRODUCTION GÉNÉRALE

PROBLÉMATIQUE

Avec le vieillissement de la population, la prévalence des maladies chroniques, dont le diabète, devraient s'accroître rapidement dans les prochaines années (Denton & Spencer, 2010; Wild, Roglic, Green, Sicree, & King, 2004). Au Canada, on estime que la prévalence du diabète devrait passer de 9,3 % en 2015 à 12,1 % en 2025 (Canadian Diabetes Association, 2017). Au Québec, près du quart des individus âgés de 65 ans et plus avaient un diagnostic de diabète en 2012 (Plante, Sirois, Larocque, & Simard, 2015).

Le diabète est associé à plusieurs complications, notamment des complications cardiovasculaires. Pour éviter ces complications, les lignes directrices canadiennes de pratique clinique du diabète préconisent un changement des habitudes de vie avant l'introduction de médicaments (Canadian Diabetes Association clinical practice guidelines expert committee, 2013) pour atteindre des glycémies, des tensions artérielles et des niveaux de cholestérol dans les cibles recommandées. Dans le cas des individus qui n'y arrivent pas avec ces changements après quelques semaines d'essai, ou qui ont des facteurs de risque vasculaire, trois à quatre médicaments sont introduits. La combinaison de traitements est généralement composée d'au moins un médicament de chaque classe suivante : un antidiabétique, un antihypertenseur et un hypolipémiant.

Ainsi, la prise en charge du diabète et des conditions associées nécessite une pharmacothérapie incluant plusieurs médicaments pour la majorité des individus. Parmi les maladies chroniques, le diabète est la maladie qui mène à l'utilisation du plus grand nombre de médicaments chez les aînés (Wawruch et al., 2008). De plus, la personne âgée diabétique a environ cinq comorbidités (Hovstadius & Petersson, 2012), ce qui vient alourdir le profil

pharmacologique. Au Québec, en 2012-2013, la majorité des aînés utilisaient entre cinq et quatorze médicaments différents (Gagnon, Plante, Larocque, Simard, & Sirois, 2014).

L'utilisation de plusieurs médicaments augmente le risque de consommer un médicament potentiellement inapproprié (MPI) (Nothelle, Sharma, Oakes, Jackson, & Segal, 2017). Ce dernier est un médicament qui comporte un risque élevé d'engendrer des effets secondaires, qui a été démontré peu efficace ou encore qui pourrait être remplacé par une alternative disponible plus sécuritaire chez la personne âgée (American Geriatrics Society Beers criteria update expert panel, 2012, 2015). Il existe différentes listes consensuelles d'experts dressant les médicaments potentiellement inappropriés chez les aînés dont Beers (American Geriatrics Society Beers criteria update expert panel, 2015), STOPP-START (O'Mahony et al., 2015), Laroche (Laroche, Charmes, & Merle, 2007), FORTA (Kuhn-Thiel, Weiß, Wehling, & The FORTA authors/expert panel members, 2014), et plusieurs autres. La liste des critères de Beers est souvent utilisée en Amérique du Nord et sa dernière édition a été publiée en 2015. En 2016 au Canada, près de 49 % des aînés ont réclamé auprès des assurances médicaments publiques au moins un médicament potentiellement inapproprié selon la liste de Beers 2015 (Canadian Institute for Health Information, 2018). En 2013, les coûts directs de prescription de MPI ont représenté environ 419 millions de dollars pour les aînés canadiens (Morgan et al., 2016).

Par l'entremise d'ordonnances collectives, les infirmières peuvent initier, ajuster la médication et effectuer le suivi d'examens de laboratoire pour certaines conditions cliniques, dont le diabète (Institut national d'excellence en santé et en services sociaux [INESSS], 2015). Les infirmières praticiennes spécialisées (IPS) peuvent quant à elles prescrire et ajuster la médication auprès des patients, dont les aînés atteints de diabète, ayant préalablement reçu un diagnostic d'un médecin (Ordre des infirmières et infirmiers du Québec [OIIQ], 2017). Les infirmières et les IPS jouent un rôle très important face à l'usage optimal des médicaments entre autres en améliorant et en partageant leur connaissances, avec la collaboration interprofessionnelle, en faisant de l'enseignement auprès des patients, en

maximisant les effets thérapeutiques des médicaments par des interventions complémentaires et en réduisant les risques reliés aux médicaments au maximum (Voyer, 2013).

Actuellement, le profil pharmacologique des aînés atteints de diabète est peu connu. En effet, la pharmacothérapie chez l'aîné atteint de diabète se complexifie rapidement avec la survenue de comorbidités. Les risques iatrogéniques sont augmentés par l'usage concomitant de plusieurs médicaments (polypharmacie), l'usage de MPI et la présence du diabète (Davis, Zilkens, Starkstein, Davis, & Bruce, 2017; Fabbietti et al., 2018; Shah & Hajjar, 2012; Tuligenga et al., 2014). Il s'avère essentiel de s'attarder quantitativement à cette problématique. Cette étude vise à déterminer la proportion d'aînés recevant le traitement pharmacologique recommandés dans les lignes directrices de pratique clinique du diabète et les facteurs associés à un tel usage, ainsi que de déterminer la proportion d'aînés recevant des MPI selon les critères de Beers et les facteurs associés à cet usage. Cette étude servira aux professionnels de la santé, dont l'infirmière. Par son rôle majeur en pharmacovigilance (Caroline Sirois & Ouellet, 2018), elle peut collaborer avec l'équipe interdisciplinaire en vue d'optimiser le traitement pharmacologique de ces individus vulnérables aux issues négatives de santé.

RECENSION DES ÉCRITS

L'utilisation du traitement pharmacologique du diabète selon les lignes directrices de pratique clinique

Les lignes directrices canadiennes de pratique clinique du diabète recommandent l'usage d'un agent antidiabétique (hypoglycémiant oral et/ou insuline) et d'une thérapie cardioprotectrice (antihypertenseur et agent hypolipémiant) pour les individus diabétiques de 55 ans et plus. À cette thérapie pharmacologique, des antiplaquettaires peuvent être ajoutées en prévention secondaire ou en présence de facteurs de risque importants (Diabetes Canada clinical practice guidelines expert committee, 2018). En 2011-2012, selon une étude menée par Plante et al. (2015) au Québec, plus du quart des aînés québécois atteints de diabète n'ont pas utilisé d'agent antidiabétique et plus de la moitié d'entre eux n'ont pas utilisé de thérapie cardioprotectrice. Or, cette étude ne traite pas de la combinaison de traitements, soit la combinaison d'antidiabétique et de la thérapie cardioprotectrice comme traitement pharmacologique du diabète. C. Sirois, Moisan, Poirier, et Grégoire (2008) ont étudié, entre 1998 et 2002 auprès des individus de 66 ans et plus au Québec, l'introduction de la thérapie cardioprotectrice un an après l'introduction d'un hypoglycémiant. Les facteurs associés à cet usage étaient le sexe masculin, l'utilisation antérieure d'une thérapie cardioprotectrice et un historique personnel de maladies cardiovasculaires. De plus, ils ont remarqué une augmentation de la probabilité de son usage avec les années, soit de 12% en 1998 à 30% en 2002. Avec les changements des lignes directrices de pratique clinique depuis que l'étude a été menée, l'introduction de nouveaux médicaments et considérant que cette étude inclut des individus très âgés pour lesquels ces traitements sont moins appropriés, il est pertinent de mettre ces données à jour.

Certaines études soulèvent par ailleurs le fait que l'utilisation de médicaments pourrait différer entre les hommes et les femmes. Une étude menée aux États-Unis en 2010 auprès d'adultes atteints de diabète a démontré que les femmes étaient moins susceptibles que les hommes de recevoir des traitements et des suivis selon les lignes directrices de pratique

clinique (Manteuffel et al., 2014). Une étude menée en Espagne en 2009-2010 avec des adultes atteints de diabète a analysé l'utilisation de huit classes médicamenteuses en lien avec le diabète. Elle souligne des différences de traitements pharmacologiques du diabète entre les hommes et les femmes et une augmentation du nombre de médicaments utilisés et de proportion d'utilisation des différentes classes médicamenteuses avec l'âge (Rojo-Martínez et al., 2013). Ces deux dernières études ne s'intéressent pas spécifiquement aux personnes âgées et comme les aînés sont plus susceptibles de recevoir un nombre élevé de médicaments, en plus de leur vulnérabilité grandissante aux issues négatives de santé, il est nécessaire de s'attarder à leur profil pharmacologique et à leur traitement pharmacologique du diabète en congruence avec les lignes directrices.

L'adhésion aux lignes directrices de pratique clinique du diabète

Selon le Commissaire à la santé et au bien-être (CSBE) (2009), 63 % des médecins québécois utilisent les lignes directrices de pratique clinique pour le diabète, contre 83 % des médecins canadiens. Trois études ont démontré que l'adhésion à des lignes directrices pour le diabète est, entre autres, associée à une diminution des hospitalisations pour la clientèle diabétique (Giorda et al., 2014; Huber, Brändle, Rapold, Reich, & Rosemann, 2016; Sloan, Bethel, Lee, Brown, & Feinglos, 2004). Sloan et al. (2004) ont mené une étude aux États-Unis sur un échantillon de 2341 patients atteints de diabète et âgés de 65 ans et plus, de 1994 à 1999 en utilisant *Medicare*. Cette étude s'intéressait à l'adhésion des médecins aux lignes directrices pour le diabète en utilisant le nombre de visites médicales, de tests d'hémoglobine glyquée, d'exams de la vue, de bilan lipidique et de tests urinaires comme données dans les fichiers de réclamation de *Medicare*. Elle a conclu à une diminution du risque d'hospitalisation pour des complications cardiovasculaires (9,5%, $p < 0,10$), rénales (6,9%, $p < 0,01$), vasculaires (5,9%, $p < 0,01$) et autres (5,9%, $p < 0,01$), lorsque le suivi médical était effectué selon les recommandations des lignes directrices. Aucun médicament cité dans les lignes directrices n'a été étudié dans cette étude. Giorda et al. (2014) ont mené une étude en

Italie auprès d'une cohorte populationnelle adulte de 2003 à 2007. En plus d'une diminution des hospitalisations, l'utilisation des lignes directrices pour le diabète, qui incluait des soins structurés (avec des spécialistes) ainsi que certains tests sanguins et urinaires, a été associée à une diminution de la mortalité. Finalement, Huber et al. (2016) ont mené une étude en Suisse auprès d'une cohorte populationnelle adulte atteinte de diabète de 2011 à 2013 qui visait à étudier l'adhésion aux lignes directrices et ses impacts sur les hospitalisations. L'adhésion aux lignes directrices était décrite à l'aide du nombre de certains tests sanguins et ophtalmologiques. Les auteurs ont conclu que l'adhésion aux lignes directrices est associée à une diminution des hospitalisations pour cette clientèle. Aucune de ces trois études ne s'est intéressée spécifiquement à la médication comprise dans les lignes directrices.

Médicaments potentiellement inappropriés et diabète

L'utilisation de MPI est associée à de plus hauts risques d'hospitalisation et de décès chez les aînés en général (Chen & Cheng, 2016; Endres et al., 2016; Price, Holman, Sanfilippo, & Emery, 2014; Reich, Rosemann, Rapold, Blozik, & Senn, 2014). Plusieurs études ont démontré que le diabète était un facteur de risque de l'utilisation de MPI (Fabbietti et al., 2018; Nothelle et al., 2017; Shah & Hajjar, 2012). De plus, le diabète et les MPI sont tous deux associés au déclin fonctionnel, au syndrome gériatrique et à la fragilité des aînés (Davis et al., 2017; Fabbietti et al., 2018; Shah & Hajjar, 2012; Tuligenga et al., 2014). Il semble donc nécessaire de réduire autant que possible les risques iatrogéniques chez cette population vulnérable. Or, à notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée spécifiquement à l'usage des MPI et des facteurs associés chez les individus âgés atteints de diabète.

Le rôle de l'infirmière

Les activités infirmières reliées à la pharmacothérapie vont bien au-delà de l'administration d'un médicament. L'infirmière occupe une place importante en pharmacovigilance, entre autres, en exerçant la surveillance clinique, en effectuant le suivi auprès du prescripteur, en anticipant, prévenant et documentant les événements indésirables (Durand, Brodeur, Gagnon, Maillé, & St-Onge, 2011). L'infirmière contribue donc à l'usage optimal des médicaments. Dans le contexte des personnes âgées atteintes de diabète, cet usage optimal passe par l'usage de médicaments recommandés par les lignes directrices de pratique clinique, mais également par la déprescription de produits non appropriés. Selon Reeve, Gnjidic, Long, et Hilmer (2015), la déprescription se définit comme le processus de cessation d'un médicament inapproprié par un professionnel de la santé afin de gérer la polypharmacie (usage de cinq médicaments et plus) et d'améliorer l'état de santé. Une revue de littérature de Caroline Sirois et Ouellet (2018) a souligné le lien entre la pharmacovigilance et la déprescription impliquant l'infirmière et le reste de l'équipe interprofessionnelle. De plus, bien que l'infirmière soit disponible auprès du patient et compétente, elle est peu portée aux activités liées à la pharmacovigilance, dont la déprescription. Il est donc essentiel de rappeler à l'infirmière son rôle en pharmacovigilance et de lui présenter les outils à sa disposition pour augmenter sa contribution à l'usage optimal des médicaments.

Actuellement, il y a un manque de connaissances récentes sur l'utilisation des traitements pharmacologiques du diabète selon les lignes directrices cliniques canadiennes auprès des aînés diabétiques et des facteurs qui leurs sont associés. De plus, il n'existe aucune donnée québécoise sur les MPI chez les individus âgés atteints de diabète. Considérant que le diabète augmente la vulnérabilité de ces individus aux issues négatives de santé (Shah & Hajjar, 2012; Tuligenga et al., 2014), il est donc nécessaire de s'y attarder.

BUT ET QUESTIONS DE RECHERCHE

Le but de cette étude était de décrire le profil de consommation des médicaments des personnes âgées québécoises atteintes de diabète et les facteurs associés à la combinaison de traitements du diabète ainsi que les facteurs associés aux MPI. Les questions de recherches du projet étaient : 1) De quoi est composé le profil pharmacologique des aînés québécois atteints de diabète ? 2) Quels étaient les facteurs associés à la combinaison de traitements du diabète ? 3) Quels étaient les facteurs associés à l'usage de MPI ?

MÉTHODE

Pour atteindre ces objectifs, une étude de cohorte populationnelle rétrospective a été réalisée avec des données administratives québécoises pendant l'année financière 2014-2015.

Source des données

La recherche s'est déroulée à l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) pour accéder à la base de données du Système intégré de surveillance des maladies chroniques du Québec (SISMACQ). Cette base de données est le résultat du jumelage de fichiers médico-administratifs (fichier d'inscription des personnes assurées [FIPA], fichier des services rémunérés à l'acte, fichiers des services pharmaceutiques, fichier des hospitalisations [MED-ECHO] et le registre des décès) pour des fins de surveillance populationnelle en santé. Les données du SISMACQ sont dénominalisées par l'encryptage du numéro d'assurance maladie. Ce code devient un identifiant unique anonyme qui permet de regrouper les informations de chaque individu dans la base. Les données sont ensuite regroupées par maladie chronique faisant objet de surveillance et comportant une définition validée, dont le diabète (Blais et al., 2014).

Les principaux fichiers ayant été nécessaires pour la présente étude étaient le fichier des services pharmaceutiques et MED-ECHO. Actuellement dans le SISMACQ, le fichier des services pharmaceutiques recueille les informations reliées à chaque réclamation à la Régie de l'Assurance maladie du Québec (RAMQ) pour chaque médicament et service pharmaceutique dans les pharmacies communautaires pour les individus âgés de 65 ans et plus couverts par l'assurance médicaments du régime public. Sa couverture atteint près de 90% de la population des aînés québécois (Blais et al., 2014). Les informations des individus couverts par un régime privé ou qui vivent en Centre d'hébergement et de soins de longue durée (CHSLD) sont indisponibles dans le SISMACQ (Blais et al., 2014). Le fichier MED-ECHO contient quant à lui les informations concernant les visites à l'hôpital et plusieurs informations sociodémographiques non incluses dans le fichier des services pharmaceutiques. La fusion des deux fichiers en plus du programme SAS d'assignation de l'indice de défavorisation matérielle et sociale élaboré par l'INSPQ (R. Pampalon et al., 2012) a permis de recueillir toutes les données nécessaires des individus de la cohorte.

Population à l'étude

La population à l'étude était composée de tous les individus âgés de 66 ans et plus avec un diagnostic validé de diabète avant le 1^{er} avril 2013. La définition du diagnostic de diabète correspond à un diagnostic dans MED-ECHO ou deux diagnostics dans le fichier des services rémunérés à l'acte à l'intérieur de deux ans. Ce diagnostic validé a alors une prévalence à vie, c'est-à-dire qu'un individu avec ce diagnostic sera reconnu à vie comme ayant le diabète dans la base de données (Hux, Ivis, Flintoft, & Bica, 2002; Ouhoummane, 2010). Pour être inclus, les individus devaient être couverts par l'assurance médicaments du régime public du 1^{er} avril 2014 au 31 mars 2015 ou jusqu'à leur décès, le cas échéant. Étant donné que la première année d'éligibilité au régime public d'assurance médicaments débute à 65 ans, certaines données dans le fichier des services pharmaceutiques sont partielles et incomplètes

ce qui aurait pu fausser les résultats. Pour éviter cet obstacle, l'âge de début a été déterminé à 66 ans.

Une deuxième cohorte a été formée au sein de la première en limitant l'âge de 66 à 75 ans pour la partie concernant la combinaison de traitements du diabète. En effet, les individus les plus susceptibles de retirer des bénéfices des médicaments préventifs recommandés par les lignes directrices du diabète au Canada doivent avoir une espérance de vie d'environ 10 ans ou plus (Canadian Diabetes Association clinical practice guidelines expert committee, 2013). Selon l'Agence de santé publique du Canada, ces individus avec un diagnostic de diabète avaient des espérances de vie de plus de 10 ans autant pour les hommes et les femmes dans ces âges (Public Health Agency of Canada, 2011).

Définitions de l'usage des médicaments, combinaison de traitements du diabète et MPI

Tous les médicaments ont été identifiés à l'aide du code de dénomination commune et lorsque nécessaire, précisés avec le code forme et le code teneur qui spécifiaient la forme d'administration du médicament (ex. capsule, comprimé, suspension orale, etc.) et la teneur du composé actif du médicament. Un individu était réputé avoir consommé un médicament lorsqu'au moins une réclamation était comptabilisée et ce, pour l'année financière complète.

La combinaison de traitements du diabète a été déterminée à l'aide des lignes directrices de pratique clinique de Diabète Canada 2013. Puisque la version 2018 a été publiée au cours de l'étude, nous avons pris en considérations les modifications qui affectent l'application des critères de qualité des traitements. Un hypoglycémiant, un antihypertenseur, un hypolipémiant et parfois un antiplaquettaire composent les médicaments pour le traitement du diabète (Canadian Diabetes Association clinical practice guidelines expert committee, 2013). En 2008, les antiplaquettaires sont devenus facultatifs dans les lignes directrices de pratique clinique du diabète (Canadian Diabetes Association clinical practice guidelines expert committee, 2008). À présent, dans les recommandations 2018, les

antiplaquettaires sont inclus dans le traitement pharmacologique du diabète seulement lorsqu'un individu a des facteurs de risque cardiovasculaires ou des antécédents de maladies cardiovasculaires (Diabetes Canada clinical practice guidelines expert committee, 2018). Deux définitions de la combinaison de traitements ont été élaborées à partir de ces faits. La principale définition est composée des trois premiers médicaments énumérés et la seconde définition, utilisée en analyse de sensibilité, est composée des quatre médicaments. La liste précise des médicaments inclus dans chacune des catégories est présentée en annexe (voir annexe I).

Les MPI ont été déterminés selon la liste 2 (MPI à éviter en tout temps) des critères de Beers 2015. Une adaptation qui inclut 123 médicaments a été effectuée selon les médicaments disponibles au Canada et selon les données contenues dans le SISMACQ (voir annexe II). Quelques médicaments de la liste comportaient des précisions ou des exclusions selon certains diagnostics (fibrillation auriculaire [FA], insuffisance cardiaque, maladie bipolaire et schizophrénie) pour être inclus ou exclus comme MPI. Par exemple, la dronedarone est considérée comme un MPI pour les individus avec la FA ou l'insuffisance cardiaque. Deux versions de la classification internationale des maladies et des problèmes de santé connexes (CIM-9 et CIM-10) ont été utilisées pour identifier des diagnostics reliés à des spécifications dans les critères tels que : la FA (CIM-9 : 4273 ; CIM-10 : I48) et la maladie bipolaire (CIM-9 : 296 ; CIM-10 : F30 et F31) pour l'année précédant l'étude dans MED-ECHO et le fichier des services médicaux rémunérés à l'acte. Des définitions validées disponibles dans le SISMACQ ont été utilisées pour l'insuffisance cardiaque (deux diagnostics ou plus dans le fichier des services médicaux rémunérés à l'acte en un an ou un diagnostic primaire ou secondaire dans MED-ECHO) et la schizophrénie (un diagnostic ou plus dans le fichier des services médicaux rémunérés à l'acte ou un diagnostic primaire ou secondaire dans MED-ECHO dans l'année qui précède).

Identification des facteurs associés à la combinaison de traitements du diabète et à l'usage de MPI

Plusieurs variables ont été sélectionnées pour l'identification des facteurs associés, dont les variables sociodémographiques de base comme l'âge, le genre et les indices de défavorisation matérielle et sociale. L'indice de défavorisation matérielle a été développé par l'INSPQ pour combler le manque d'informations disponibles dans le SISMACQ sur les revenus, la scolarité et le statut d'emploi. De même, un indice de défavorisation social a été créé pour les informations sur la proportion d'individus vivant seuls, de familles monoparentales et d'individus séparés, divorcés ou veufs. Ces indices ont été créés à partir des données de Recensement Canada en créant un proxy écologique selon les codes postaux, séparés en quintiles, allant des plus favorisés (quintile 1) aux plus défavorisés (quintile 5) (R. Pampalon et al., 2012).

Ensuite, des comorbidités ont aussi été sélectionnées. Le choix des comorbidités a été fait selon celles qui avaient des définitions validées dans le SISMACQ telles que les maladies coronariennes, les maladies cérébro-vasculaires qui incluent les accidents vasculaires cérébraux (AVC) et les ischémies cérébrales transitoires (ICT), les maladies pulmonaires obstructives chroniques (MPOC), l'asthme, la schizophrénie, les troubles anxio-dépressifs, la maladie d'Alzheimer et désordres connexes, ainsi que l'ostéoporose (Blais et al., 2014).

Finalement, le nombre de médicaments a également été inclus comme facteur potentiellement associé aux MPI et à l'usage de la combinaison de traitements. Il s'agit par ailleurs, du facteur le plus prédictif d'avoir un MPI (Nothelle et al., 2017) et il pourrait également être associé à la probabilité d'avoir la combinaison de traitements du diabète. Le calcul du nombre de médicaments a été effectué comme étant la somme de chaque code de dénomination commune différent réclamé durant l'année. Dans les modèles statistiques, le nombre des médicaments correspond à une variable intermédiaire. Une variable intermédiaire est une variable qui est située entre X (variable indépendante) et Y (issue). De cette façon, la variable X a un effet direct sur Y et un effet indirect en passant par la variable intermédiaire (Schisterman, Cole, & Platt, 2009). Par exemple, pour cette étude, les

comorbidités représentent la variable X, le nombre de médicament est la variable intermédiaire et l'issue (Y) est l'usage de MPI ou de la combinaison de traitements du diabète. La présence de comorbidités peut avoir un effet direct sur l'usage de MPI ou de l'usage de la combinaison de traitements du diabète. Or, le nombre de médicaments dépend entre autres du nombre de comorbidités (Lehnert et al., 2011) et il a également un effet sur l'usage de MPI ou de l'usage de la combinaison de traitements du diabète (voir figure 1). Les modèles qui n'incluaient pas la variable intermédiaire mesuraient l'effet de chaque variable sur l'issue. Les modèles qui l'incluaient mesuraient l'effet de cette variable et l'effet résiduel des autres variables indépendantes sur l'issue (Schisterman et al., 2009).

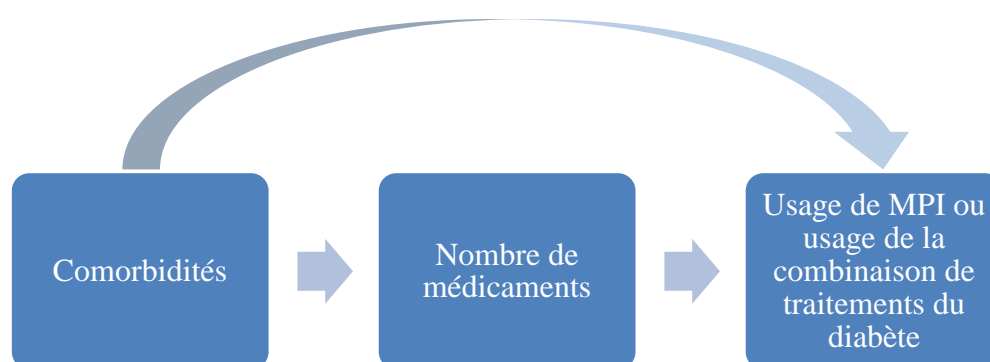


Figure 1 : Illustration des effets d'une variable indépendante (comorbidités) et intermédiaire (nombre de médicaments) sur la variable dépendante (Usage de MPI ou usage de la combinaison de traitements du diabète)

Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées avec la version 9.3 du logiciel SAS. Des analyses descriptives avec des fréquences, des proportions, des moyennes et des écarts type ont été effectuées pour décrire la cohorte et la consommation des médicaments à l'étude. Des analyses d'inférence statistique ont été réalisées, notamment à l'aide de tests de Khi-carré

pour les différences entre les genres, de tests t de Student pour les différences de moyennes de médicaments consommés pour les individus exposés à la combinaison de traitements du diabète comparés aux individus non exposés et pour les individus exposés aux MPI comparés aux individus non exposés. Des régressions de Poisson avec estimation robuste de la variance ont été réalisées pour l'identification des facteurs associés avec l'usage de la combinaison de traitements du diabète et de MPI. Tous les tests ont été réalisés avec un seuil de signification statistique à 0,01. La régression de Poisson avec estimateur robuste de la variance a été privilégiée à la régression logistique par l'obtention de rapports de risque qui s'interprètent plus naturellement que des rapports de cotes.

Éthique

Aucun certificat d'éthique n'était nécessaire pour réaliser l'étude puisque l'utilisation du SISMACQ par l'INSPQ est possible suite à un mandat octroyé par le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) et à une entente avec la Commission d'accès à l'information (CAI). Cette étude a été réalisée en conformité avec les politiques liées à l'usage des données du SISMACQ. De plus, une précaution plus sévère a été appliquée concernant les cellules des tableaux qui comportaient moins de 10 individus. Afin d'éviter le recoupement des données qui aurait pu permettre d'identifier des individus, les données des cellules ont été regroupées avec une autre catégorie lorsque possible ou l'inscription « non disponible » a été insérée dans le tableau pour remplacer la valeur.

CHAPITRE 1
TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE DU DIABÈTE CHEZ LES
PERSONNES ÂGÉES : UNE ÉTUDE POPULATIONNELLE AU QUÉBEC,
CANADA

1.1 RÉSUMÉ EN FRANÇAIS DE L'ARTICLE

Introduction: Il existe peu de données sur le profil pharmacologique des personnes âgées atteintes de diabète. Cette étude visait à décrire l'utilisation de traitements pharmacologiques et à identifier les facteurs associés à l'utilisation de la combinaison d'antidiabétiques, d'antihypertenseurs et d'hypolipémiants.

Méthodes : Nous avons mené une étude de cohorte populationnelle rétrospective en 2014-2015 auprès de personnes âgées de 66 à 75 ans atteintes de diabète. Les données proviennent du Système intégré de surveillance des maladies chroniques du Québec (SISMACQ). Nous avons calculé la proportion d'individus utilisant au moins un médicament de chacune des classes : antidiabétique, antihypertenseur et hypolipémiant (combinaison de traitements). Nous avons identifié les facteurs associés à l'utilisation de la combinaison de traitements en effectuant des régressions de Poisson robustes et des rapports de risque ajustés (RR) et des intervalles de confiance à 99% (IC à 99%) calculés.

Résultats : Les 146 710 individus de la cohorte ont utilisé en moyenne 12 médicaments différents (ET 7), principalement des hormones, notamment des antidiabétiques (84,5%) et des médicaments pour le système nerveux central (79,8%). La majorité (59%) ont été exposés à la combinaison de traitements et le facteur le plus fortement associé était la présence de comorbidités cardiovasculaires (RR: 1,29; IC 99%: 1,28-1,31). Les personnes les plus

défavorisées sur le plan social et matériel et utilisant ≥ 5 médicaments étaient plus susceptibles d'utiliser la combinaison de traitements.

Conclusion : Les personnes âgées atteintes de diabète sont exposées à un grand nombre de médicaments. Bien que l'utilisation de la combinaison de traitements soit importante et puisse se traduire par des avantages cardiovasculaires au niveau de la population, le risque potentiel associé à la polypharmacie doit être documenté.

Mots-clés : Médicament, diabète, personne âgée

J'ai rédigé ce premier article, intitulé « *Pharmacological treatment of diabetes in older individuals: a population-based study in Quebec, Canada* ». Caroline Sirois, Marc Simard et Céline Plante ont révisé et commenté le document et en sont co-auteurs. L'article a été soumis en novembre 2018 à la revue *Canadian Journal of Diabetes*. J'ai effectué la recherche documentaire, participé au développement de la méthode, effectué la programmation et les analyses avec le logiciel de statistiques et rédigé l'article. Caroline Sirois a été l'instigatrice du projet, a aidé à la recherche documentaire, au développement de la méthode et a révisé l'article. Marc Simard a participé au développement de la méthode, a aidé à la programmation et aux analyses avec le logiciel de statistiques et a participé à la révision de l'article. Céline Plante a révisé le manuscrit. L'article a fait l'objet de trois présentations par affiche : en mai 2018 aux Journées de la recherche en santé à l'Université Laval, en juin 2018 à la Journée de la recherche des étudiants de l'axe SP-POS à l'Université Laval et en octobre 2018 aux Journées de la recherche du Réseau québécois de recherche sur le vieillissement (RQRV) à l'Université Laval.

1.2 PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF DIABETES IN OLDER: A POPULATION-BASED STUDY IN QUEBEC, CANADA

1.3 ABSTRACT

Introduction: There is limited data on the pharmacological profile of older adults with diabetes. This study aimed to describe the use of pharmacological treatments and to identify factors associated with the use of a combination of hypoglycemic, antihypertensive and lipid-lowering agents.

Methods: We conducted a retrospective population-based cohort study in 2014-2015 among individuals aged 66-75 years with diabetes. The data originated from the Quebec Integrated Chronic Disease Surveillance System (QICDSS). We calculated the proportion of individuals using at least one medication from each of these classes: hypoglycemic, antihypertensive and lipid-lowering agents (combination of treatments). We identified factors associated with the use of the combination of treatments by performing robust Poisson regressions, and calculated adjusted risk ratios (RR) and 99% confidence intervals (99% CI).

Results: The 146,710 individuals used an average of 12 (SD 7) different medications, mostly cardiovascular drugs (91.3% of users), hormones, including hypoglycemic agents (84.5%) and central nervous systems drugs (79.8%). The majority of individuals (59%) were exposed to the combination of treatments and the factor most strongly associated was the presence of cardiovascular comorbidities (RR: 1.29; 99% CI: 1.28-1.31). Individuals most socially and materially deprived, and using ≥ 5 drugs were more likely to use the combination of treatments.

Conclusions: Older individuals with diabetes are exposed to a large number of medications. While the use of the combination of treatments is significant and could translate into cardiovascular benefits at the population level, the potential risk associated with polypharmacy needs to be documented.

Keywords: Medication, diabetes, older adults

1.4 INTRODUCTION

With the aging of the population, the prevalence of chronic diseases such as diabetes is expected to increase sharply (Wild et al., 2004). The proportion of individuals with diabetes in Canada should increase from 9.3% in 2015 to 12.1% in 2025 (Canadian Diabetes Association, 2017). Furthermore, 54.8% of older individuals with diabetes have three or more other chronic comorbidities (Lin, Kent, Winn, Cohen, & Neumann, 2015) which adds to the burden of diseases and medications.

Clinical practice guidelines are useful tools to support health care decisions. For diabetes, the Canadian diabetes practice guidelines recommend antidiabetic agents (including insulin) and cardioprotective therapies (antihypertensive, notably ACE inhibitors and angiotensin-receptor blockers (ARB), and lipid-lowering agents, notably statins) for individuals aged 55 and over. Additionally, antiplatelet agents are recommended for individuals with established cardiovascular diseases mainly for secondary prevention (Diabetes Canada clinical practice guidelines expert committee, 2018).

Currently, there is limited information on the overall medication profile of older individuals with diabetes. Little is also known on the proportion of them who are exposed to a combination of antidiabetes agents and cardioprotective therapies, and on the factors that are associated with such a combination. Studies showed that medication use, in general, is higher in individuals aged 65 and over and among women (Manteuffel et al., 2014; Rojo-Martínez et al., 2013). Yet, women are less likely to receive pharmacological treatment consistent with diabetes and cardiovascular guidelines (Manteuffel et al., 2014). A previous study conducted in 2002 in Quebec found that about one fifth of individuals who initiated an antidiabetic drug used a complete cardioprotective treatment (C. Sirois et al., 2008). Men and those with a history of cardiovascular disease were more likely to use cardioprotective drugs (C. Sirois et al., 2008).

Considering the role medications can play in health outcomes, it appears important to describe the medications that are used by individuals with diabetes. We therefore aimed to 1) describe the pharmacological classes used by older individuals with diabetes; 2) calculate the proportion of them using the combination of antidiabetes, antihypertensive and lipid-lowering agents, and 3) identify factors associated with using such combination.

1.5 METHOD

1.5.1 Data source

We used the Québec Integrated Chronic Disease Surveillance System (QICDSS) from the Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). The QICDSS combines five health administrative databases from the public health system. Using an encrypted unique health insurance number, it thereby links data from the health insurance registry, the hospital discharge database (MED-ECHO), the death registry, the fee-for-service physician claims database, and the pharmaceutical services file [8]. Data included in the pharmaceutical services file come from the Public Prescription Drug Insurance Plan, which covers nearly 90% of individuals aged 65 years and older in Quebec [9]. Data are unavailable for individuals with private drug insurance plan or those living in long-term care facilities [9]. The file contains information related to drug claims including the date of delivery, the drug common denomination (chemical name of compound), drug identification number (DIN), dosage, number of days of treatment, route of administration, and prescriber.

1.5.2 Study population

We created a population-based cohort study from the QICDSS by including individuals with prevalent diabetes aged between 66-75 years from April 1st, 2014 and March 31th, 2015. The upper age cut-off of 75 years was chosen to ensure that the individuals

were most likely to benefit from the use of preventive medications (i.e. life expectancy >10 years) [4]. In order to draw a complete portrait of medication use, all individuals had to be covered by the universal Public Prescription Drug Insurance Plan for the entire 2014-2015 fiscal year or until their death, if applicable. Individuals in public long-term care facilities were excluded because their pharmacological data are not available. We used a validated definition of diabetes to identify the individuals to be included in the cohort [10, 11]. The algorithm of this case definition (2 physician claims within 2 years or 1 hospitalization with a diabetes diagnosis) is currently used across Canada for surveillance purposes and shows a very good accuracy (94.6% sensitivity and 87.9% PPV) [10, 11]. The individuals meeting the case definition at any time between January 1st, 1996 and March 30th, 2013 were included in the cohort. A gap of at least a year between identification of cases of diabetes (prior to April 2013) and the actual inclusion in the cohort (April 2014) was used to ensure all individuals had at least one year of follow-up for diabetes-related medications to be prescribed.

1.5.3 Definition of medication use and the combination of treatments

A person was deemed to have used a medication if there was a claim for the specific medication within the 2014-2015 fiscal year. We used the common denomination (each active principle or combination has a distinct common denomination name) to identify each medication used at the individual level. We then regrouped drugs under classes using the American Hospital Formulary Service (AHFS) classification, which allowed to describe the pharmacological profile for the whole cohort.

In Canada, Clinical Practice Guidelines [4] recommend the use of hypoglycemic agents, Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI)/Angiotensin II receptor blockers (ARBs) and statins for older individuals with diabetes. As there is no clinical information in administrative databases, such as contra-indications to specific drug therapies, we extended the definitions of cardioprotective agents to include all antihypertensives (rather than

ACEI/ARBs alone) and lipid-lowering agents (rather than statin alone). An individual was thus considered exposed to a combination of treatments as long as there was at least one claim for each of the three drugs classes (hypoglycemic, antihypertensive, lipid-lowering drugs) during the fiscal year. Consequently, all other possibilities with two or less of the agents mentioned above were considered as not exposed to the combination.

1.5.4 Potential factors associated with the combination of treatments

Based on prior studies, we examined the influence of sociodemographic variables such as age, sex, and living area (by postal code), as well as the number of different drugs used annually on the likelihood to be exposed to the combination of treatments. We also considered comorbidities with validated definition in the QICDSS [9]: coronary diseases, stroke, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), asthma, anxio-depressive disorders, schizophrenia, Alzheimer's disease and related dementias, and osteoporosis. Because the combination of treatments studied includes cardioprotective therapies, two subgroups of comorbidities were created: cardiovascular comorbidities that include coronary diseases and stroke, and other comorbidities that include the remaining six comorbidities. We also assessed the influence of material and social deprivation with the index developed by the INSPQ [12]. This ecological proxy is based on the individual's postal code. The material deprivation index considers information on income, education and employment status whereas the social deprivation index considers the proportion of people living alone, lone-parent families and people who are divorced, separated or widowed. Both deprivation index are presented in quintile, where quintile 1 represents the most privileged, while quintile 5 represents the most deprived individuals.

1.5.5 Statistical analysis

Descriptive statistics, including mean, standard deviation and proportions, were used to describe the cohort and the pharmacological profile. Student's t-test was performed to assess if there were statistically significant differences in the mean number of medications used between individuals exposed or not exposed to the combination of treatments.

We used multivariable Poisson regression analysis with robust error variance to model and identify factors associated with the combination of treatments. The Poisson regression model with robust error estimate of the variance allows to estimate relative risk without variance overestimation [13]. We created two models: one including all variables and another without the number of medications. We proceeded this way because the number of medications is potentially an intermediate variable, as it may intervene between some independent variables and exposure to the combination of treatments. The inclusion of this variable can thus falsely conceal or modify the effect of other independent variables when included in the regression model [14].

All analyses were performed using SAS© version 9.3. Statistical tests were 2-sided with significance levels defined at 0.01.

1.5.6 Sensitivity analysis

In a sensitivity analysis, we considered an alternative definition of the combination of treatments, by requiring an antiplatelet agent in addition to the three other drugs classes. An antiplatelet agent is indeed recommended when a person presents cardiovascular risk factors or has a history of cardiovascular disease [4].

1.5.7 Ethics

The QICDSS was created according to stringent standards of security and privacy. The use of the QICDSS for surveillance has been approved by the government bodies that own the databases, the Public Health Ethics Committee and the Commission d'accès à l'information du Québec. The present study meets all the ethics requirements related to the use of the QICDSS data for surveillance purposes.

1.6 RESULTS

There were 146,710 individuals with diabetes who met the inclusion criteria. As shown in Table 1, the mean age was 70.6 years (± 2.7) and 55.8% were men. On average, individuals had one of the eight comorbidities (1.1 ± 1.1) (data not shown) and used 11.8 (± 6.7) different medications annually. A small percentage (2.8%) did not use any medication (data not shown). The proportion of individuals using five or more medication was 89.8%, and 58.8% used ten or more medications.

The proportion of users of each AHFS drug classes is shown in Table 2. The three most frequent drug classes were Cardiovascular Drugs (91.3%) which include antihypertensive agents and lipid lowering agents, Hormones and Synthetic Substitutes (84.5%) which include antidiabetic agents, and Central Nervous System Agents (79.8%) regrouping analgesics, benzodiazepines, antidepressants, and antipsychotics. Around half of the cohort (47.2%) also used Gastro-intestinal medications.

A proportion of 58.6% of the population was exposed to the combination of treatments (Figure 1). The prevalence reached 60.9% in men and 55.7% in women (Table 3). More specifically, the proportion of individuals who used antidiabetic agents was 75.9%; 83.1% used antihypertensive agents; 78.9% used lipid-lowering agents; and 58.1% used antiplatelet agents (Figure 1).

Factors most strongly associated with the combination of treatments included the presence of cardiovascular comorbidities (RR=1.29 [99% CI: 1.28-1.31]), and material deprivation quintiles higher than 1 (from 1.06 [1.04-1.07] for quintile 2 to 1.09 [1.07-1.11] for quintile 4) (Table 3, model 1). Other factors that were weakly associated with the combination of treatments included male sex (1.04 [1.03-1.05]) and the 71-75 years group (1.02 [1.01-1.03]). The presence of other comorbidities than cardiovascular diseases (0.92 [0.91-0.93]) was associated with a lower probability of being exposed to the combination of treatments. When included in the model, the number of medications revealed to be the strongest predictor of using the combination of treatments (Table 3, model 2). The mean number of medications used annually was indeed higher among those exposed to combination of treatments than among those who were not (13.8 ± 6.3 vs 9.1 ± 6.3 $p < 0.0001$).

The sensitivity analysis showed that the proportion of individuals exposed to the combination of treatments decreased from 58.6% to 41.5% when using the alternative definition including antiplatelet agents (Appendix A., Table A.1). The factors associated with the use of the combination of treatments remained similar with the alternative definition.

Table 1: Characteristics of the individuals included in the study according to the use of the combination of treatments.

	Total	Exposed to the Combination of treatments	Not exposed to the Combination of treatments
N (%)	146 710 (100.0%)	85 977 (58.6%)	60 733 (41.4%)
Sex			
Female	64 794 (44.2%)	36 079 (42.0%)	28 715 (47.3%)
Male	81 916 (55.8%)	49 898 (58.0%)	32 018 (52.7%)
Age mean (years) (SD)	70.6 (2.7)	70.6 (2.7)	70.5 (2.7)
Age			
66-70 years	73 507 (50.1%)	42 455 (49.4%)	31 052 (51.1%)
71-75 years	73 203 (49.9%)	43 522 (50.6%)	29 681 (48.9%)
Material deprivation quintile			
1 (most privileged)	20 515 (14.0%)	11 360 (13.2%)	9 155 (15.1%)
2	25 243 (17.2%)	14 751 (17.2%)	10 492 (17.3%)
3	27 674 (18.9%)	16 499 (19.2%)	11 175 (18.4%)
4	31 550 (21.5%)	18 996 (22.1%)	12 554 (20.7%)
5 (most deprived)	32 909 (22.4%)	19 325 (22.5%)	13 584 (22.4%)
Missing	8 819 (6.0%)	5 046 (5.9%)	3 773 (6.2%)
Social deprivation quintile			
1 (most privileged)	24 670 (16.8%)	14 161 (16.5%)	10 509 (17.3%)
2	26 548 (18.1%)	15 656 (18.2%)	10 892 (17.9%)
3	28 585 (19.5%)	16 848 (19.6%)	11 737 (19.3%)
4	28 516 (19.4%)	16 694 (19.4%)	11 822 (19.5%)
5 (most deprived)	29 572 (20.2%)	17 572 (20.4%)	12 000 (19.8%)
Missing	8 819 (6.0%)	5 046 (5.9%)	3 773 (6.2%)
Cardiovascular comorbidities			
No	85 989 (58.6%)	44 990 (52.3%)	40 999 (67.5%)
Yes	60 721 (41.4%)	40 987 (47.7%)	19 734 (32.5%)
Other comorbidities			
No	82 906 (56.5%)	49 785 (57.9%)	33 121 (54.5%)
Yes	63 804 (43.5%)	36 192 (42.1%)	27 612 (45.5%)
Living area			
Urban	113 044 (77.1%)	66 128 (76.9%)	46 916 (77.3%)
Rural	33 230 (22.7%)	19 622 (22.8%)	13 608 (22.4%)
Missing	436 (0.3%)	227 (0.3%)	209 (0.3%)
Yearly number of medications mean (SD)	11.8 (6.7)	13.8 (6.3)	9.1 (6.3)
Yearly number of medications			
0 to 4	15 030 (10.2%)	1 037 (1.2%)	13 993 (23.0%)
5 to 9	45 476 (31.0%)	22 775 (26.5%)	22 701 (37.4%)

	Total	Exposed to the Combination of treatments	Not exposed to the Combination of treatments
10 to 14	43 680 (29.8%)	29 933 (34.8%)	13 747 (22.6%)
15 to 19	24 060 (16.4%)	17 960 (20.9%)	6 100 (10.0%)
20 and more	18 464 (12.6%)	14 272 (16.6%)	4 192 (6.9%)

The combination of treatments includes at least one of each of the following drug classes: antihypertensive agent, antidiabetic agent, and lipid-lowering agent.

SD: standard deviation

Table 2: Prevalence of medication use of each class included in the combination of treatments among individuals included in the study (N=146,710).

Classes and subclasses¹ (AHFS classification)	Total (%)
Antidiabetic agents (68.20)	111 279 (75.9%)
Biguanides	89 785 (61.2%)
Combined biguanides	13 496 (9.2%)
Secretagogues	41 041 (28.0%)
Alpha-glucoside inhibitors	942 (0.6%)
Thiazolidinediones	2 592 (1.8%)
DPP-4 inhibitors	18 034 (12.3%)
GLP-1 receptors agonists	1 112 (0.8%)
SGLT2 inhibitors	136 (0.1%)
Insulines	24 109 (16.4%)
Antihypertensive agents	121 879 (83.1%)
Alpha blockers (24.20)	3 418 (2.3%)
Beta blockers (24.24)	53 488 (36.5%)
Combined beta blockers	50 (0.03%)
ACE inhibitors (24.32.04)	43 709 (29.8%)
Combined ACE inhibitors	9 439 (6.4%)
ARBs (24.32.08)	32 999 (22.5%)
Combined ARBs	24 260 (16.5%)
Renin inhibitors (24.32.20)	326 (0.2%)
Calcium channel blockers (24.28)	53 189 (36.4%)
Combined calcium channel blockers	667 (0.5%)
Diuretics (40.28)	40 070 (27.3%)
Combined diuretics	32 963 (22.5%)
Other ² (24.08.16; 24.08.20; 24.12)	3 702 (2.5%)
Antiplatelet agents (20.12)	85 291 (58.1%)
Aspirin and dipyridamole	81 005 (55.2%)
ADP receptors blockers	11 200 (7.6%)
Lipid-lowering agents (24.06)	115 710 (78.9%)

Classes and subclasses¹ (AHFS classification)	Total (%)
Statins	111 629 (76.1%)
Resins	918 (0.6%)
Fibrates	5 067 (3.5%)
Niacin	652 (0.4%)
Cholesterol absorption inhibitors	9 150 (6.2%)

ACE: angiotensin-converting-enzyme

ARB: Angiotensin II receptor blockers

¹ In the case of combinations, the individuals using the combinations appear in both sub-classes

² Other antihypertensive agents: clonidine, hydralazine, methyldopa, minoxidil

Table 3: Prevalence and relative risks of the combination of treatments.

	n/N (%)	Crude RR (99% CI)	Adjusted RR (99% CI) Model 1*	Adjusted RR (99% CI) Model 2**
Sex				
Female	36 079/64 794 (55.7%)	1	1	1
Male	49 898/81 916 (60.9%)	1.09 (1.08-1.10)	1.04 (1.03-1.05)	1.12 (1.11-1.13)
Age				
66-70 years	42 455/73 507 (57.8%)	1	1	1
71-75 years	43 522/73 203 (59.5%)	1.03 (1.02-1.04)	1.02 (1.01-1.03)	0.98 (0.98-0.99)
Material deprivation quintile				
1 (most privileged)	11 360/20 515 (55.4%)	1	1	1
2	14 751/25 243 (58.4%)	1.06 (1.04-1.07)	1.06 (1.04-1.07)	1.03 (1.02-1.05)
3	16 499/27 674 (59.6%)	1.08 (1.06-1.09)	1.08 (1.06-1.09)	1.04 (1.03-1.06)
4	18 996/31 550 (60.2%)	1.09 (1.07-1.10)	1.09 (1.07-1.11)	1.05 (1.04-1.06)
5 (most deprived)	19 325/32 909 (58.7%)	1.06 (1.04-1.08)	1.06 (1.05-1.08)	1.04 (1.02-1.05)
Missing	5 046/8 819 (57.2%)	1.03 (1.01-1.06)	1.06 (1.03-1.08)	1.01 (0.99-1.03)
Social deprivation quintile				
1 (most privileged)	14 161/24 670 (57.4%)	1	1	1
2	15 656/26 548 (59.0%)	1.03 (1.01-1.04)	1.03 (1.01-1.04)	1.01 (0.99-1.02)
3	16 848/28 585 (58.9%)	1.03 (1.01-1.04)	1.03 (1.01-1.04)	1.00 (0.99-1.01)
4	16 694/28 516 (58.5%)	1.02 (1.01-1.03)	1.02 (1.01-1.04)	1.00 (0.99-1.01)
5 (most deprived)	17 572/29 572 (59.42%)	1.04 (1.02-1.05)	1.04 (1.02-1.05)	1.00 (0.98-1.00)
missing	5 046/8 819 (57.2%)	1.00 (1.00-1.02)	1.06 (1.03-1.08)	1.01 (0.99-1.03)
Cardiovascular comorbidities				
No	44 990/85 989 (52.3%)	1	1	1
Yes	40 987/60 721 (67.5%)	1.29 (1.28-1.30)	1.29 (1.28-1.31)	1.08 (1.07-1.09)
Other comorbidities				
No	49 785/82 906 (60.1%)	1	1	1
Yes	36 192/63 804 (56.7%)	0.94 (0.94-0.95)	0.92 (0.91-0.92)	0.81 (0.80-0.82)
Living area				
Urban	66 128/113 044 (58.5%)	1	1	1
Rural	19 622/33 230 (59.1%)	1.01 (1.00-1.02)	0.99 (0.98-1.00)	0.98 (0.97-0.99)
Missing	227/436 (52.1%)	0.98 (0.89-1.08)	0.97 (0.88-1.07)	0.95 (0.86-1.03)
Number of medications				
0 to 4	1 037/15 030 (6.9%)	1		1
5 to 9	22 775/45 476 (50.1%)	7.26 (6.84-7.70)		7.26 (6.84-7.71)
10 to 14	29 933/43 680 (68.5%)	9.93 (9.36-10.54)		10.15 (9.57-10.76)
15 to 19	17 960/24 060 (74.7%)	10.82 (10.20-11.48)		11.33 (10.68-12.02)
20 and more	14 272/18 464 (77.3%)	11.20 (10.56-11.89)		12.13 (11.43-12.87)

The combination of treatments includes at least one of each of the following drug classes: antihypertensive agent, antidiabetic agent, and lipid-lowering agent.

RR: Rate ratio

CI: Confidence interval

* Model 1 includes: sex, age, material deprivation quintiles, social deprivation quintiles, cardiovascular comorbidities, other comorbidities, and living area.

** Model 2 includes: sex, age, material deprivation quintiles, social deprivation quintiles, cardiovascular comorbidities, other comorbidities, living area, and number of medications.

Table 4: Prevalence of medication use according to the AHFS Classification

AHFS Classification	Number of users (%)
Cardiovascular drugs (24.00)	133 926 (91.3%)
Hormones (68.00)	123 968 (84.5%)
Central nervous system drugs (28.00)	117 086 (79.8%)
Gastrointestinal drugs (56.00)	69 229 (47.2%)
Electrolytic, caloric and water balance (40.00)	68 270 (46.5%)
Anti-infective agents (8.00)	55 856 (38.1%)
Autonomic drugs (12.00)	48 271 (32.9%)
Dietary supplements (88.00)	40 372 (27.5%)
Skin and mucous membrane preparations (84.00)	40 371 (27.5%)
Ophthalmic otic and nasal ointments solutions suspensions and preparations (52.00)	36 849 (25.1%)
Blood formation and coagulation (20.00)	36 260 (24.7%)
Other (92.00)	31 572 (21.5%)
Smooth muscle relaxants (86.00)	6 403 (4.4%)
Antineoplastic agents (10.00)	4 945 (3.4%)
Expectorants and cough preparations (48.00)	2 882 (2.0%)
Antihistamines (4.00)	419 (0.3%)

Table 5: Prevalence and relative risks of the combination of treatments, including antiplatelet agents (sensitivity analysis)

	n/N (%)	Crude RR (99% CI)	Adjusted RR (99% CI) Model 1*	Adjusted RR (99% CI) Model 2**
Sex				
Female	23 630/64 794 (36.5%)	1	1	1
Male	37 186/81 916 (45.4%)	1.24 (1.23-1.26)	1.14 (1.13-1.15)	1.24 (1.22-1.25)
Age				
66-70 years	29 750/73 507 (40.5%)	1	1	1
71-75 years	31 066/73 203 (42.3%)	1.05 (1.04-1.06)	1.02 (1.01-1.03)	0.98 (0.97-0.99)
Material deprivation quintile				
1 (most privileged)	7 741/20 515 (37.7%)	1	1	1
2	10 452/25 243 (41.4%)	1.10 (1.07-1.12)	1.09 (1.07-1.12)	1.06 (1.04-1.09)
3	11 565/27 674 (41.8%)	1.11 (1.08-1.13)	1.10 (1.08-1.12)	1.06 (1.04-1.08)
4	13 644/31 550 (43.3%)	1.15 (1.12-1.17)	1.14 (1.11-1.16)	1.09 (1.07-1.11)
5 (most deprived)	13 811/32 909 (42.0%)	1.11 (1.09-1.14)	1.10 (1.08-1.13)	1.07 (1.04-1.09)
Missing	3 603/8 819 (40.9%)	1.08 (1.05-1.12)	1.12 (1.08-1.16)	1.05 (1.02-1.08)
Social deprivation quintile				
1 (most privileged)	9 853/24 670 (39.9%)	1	1	1
2	11 023/26 548 (41.5%)	1.04 (1.02-1.06)	1.03 (1.01-1.06)	1.01 (0.99-1.03)
3	11 977/28 585 (41.9%)	1.05 (1.03-1.07)	1.05 (1.03-1.07)	1.02 (1.00-1.04)
4	11 778/28 516 (41.3%)	1.03 (1.01-1.06)	1.05 (1.03-1.07)	1.02 (1.00-1.04)
5 (most deprived)	12 582/29 572 (43.6%)	1.07 (1.04-1.09)	1.07 (1.05-1.10)	1.02 (1.00-1.04)
Missing	3 603/8 819 (40.9%)	1.02 (0.99-1.05)	1.12 (1.08-1.16)	1.05 (1.02-1.08)
Cardiovascular comorbidities				
No	27 177/85 989 (31.6%)	1	1	1
Yes	33 639 60 721 (55.4%)	1.75 (1.73-1.77)	1.74 (1.72-1.76)	1.39 (1.37-1.40)
Other comorbidities				
No	35 061/82 906 (42.3%)	1	1	1
Yes	25 755/63 804 (40.4%)	0.95 (0.94-0.97)	0.90 (0.89-0.91)	0.77 (0.76-0.78)
Living area				
Urban	46 317/113 044 (41.0%)			
Rural	14 343/33 230 (43.2%)	1.05 (1.04-1.07)	1.03 (1.01-1.04)	1.01 (1.00-1.03)
Missing	156/436 (35.8%)	1.01 (0.89-1.15)	0.97 (0.85-1.10)	0.94 (0.83-1.06)
Number of medications				
0 to 4	227/15 030 (1.5%)	1		1
5 to 9	13 865/45 476 (30.5%)	20.19 (17.73-22.99)		19.78 (17.37-22.51)
10 to 14	21 649/43 680 (49.6%)	32.82 (28.83-37.35)		31.95 (28.07-36.36)
15 to 19	13 797/24 060 (57.3%)	37.97 (33.35-43.22)		37.02 (32.53-42.14)
20 and more	11 278/18 464 (61.1%)	40.44 (35.53-46.04)		39.86 (35.01-45.39)

Sensitivity analysis - the combination of treatments includes at least one of each of the following drug classes: antihypertensive agent, antidiabetic agent, lipid-lowering agent, and antiplatelet agent.

RR: Rate ratio

CI: Confidence interval

* Model 1 includes: sex, age, material deprivation quintiles, social deprivation quintiles, cardiovascular comorbidities, other comorbidities, and living area.

** Model 2 includes: sex, age, material deprivation quintiles, social deprivation quintiles, cardiovascular comorbidities, other comorbidities, living area, and number of medications.

1.7 DISCUSSION

In this population-based study, we found that older people with diabetes use around 12 different medications per year, and that nearly 60% is exposed to the combination of antidiabetes and cardioprotective treatments. A high number of medications, the presence of cardiovascular comorbidities, the absence of comorbidities other than cardiovascular, high material and social deprivation, and male sex are associated with the combination of treatments.

Individuals included in the cohort consumed a large number of medications. Close to 90% of individuals used five or more different medications and 59% used 10 or more. In comparison, around two-thirds of all older Canadians used five or more medications, and about 27% used 10 or more in 2016 [15]. In Quebec, 75% of older individuals with chronic diseases used five or more medications in 2014-2015, while 39% used at least 10 [16]. Diabetes is known to be an important factor leading to polypharmacy [17], although temporality cannot be ascertain in our study as we used prevalence data. With a minimum of three medications to manage diabetes and cardiovascular risk factors, it is understandable that most individuals in our study used five or more medications. Nonetheless, this large number of medications may lead to adverse drug events, interactions and higher mortality rate [18]. It is important to focus on priority drugs, while reducing questionable drugs such as potentially inappropriate medications [19].

Three quarters (76%) of the individuals in our cohort used an antidiabetic agent. This proportion is lower than for the whole Canadian population 60 year and over, that reached

86% in 2009-2010 [20]. In the United States, 77% to 86% of insured adults with diabetes use an antidiabetic agent [21, 22], while around 14% do not use medication to manage glycemia [23]. Individuals 65 years and older are less likely to be treated with diet only [23]. Over time, it becomes difficult to achieve the glycemic targets without medication [24]. Hence, a significant proportion of the individuals without antidiabetic agents in our study may have been undertreated and could have benefited from using a therapy. Nonetheless, some of those individuals might also be false positive diabetes cases, although it may be difficult to estimate how many they represent.

The use of antihypertensive and lipid-lowering agents was high in the study. A proportion of 83% of individuals used an antihypertensive agent while 79% used a lipid-lowering agent. As statins were the most frequent prescribed medication in 2016 in Canada, it is not surprising to find such a high proportion of users [15]. This may result from the increased awareness of the consequences of high blood pressure and high cholesterol levels on cardiovascular outcomes over the years.

About half of individuals in our cohort was using an antiplatelet agent. This result can be explained by the change of clinical practice guidelines towards an optional treatment, and the bleeding risks associated with the therapy in older individuals [4]. Individuals with previous cardiovascular disease were more likely to have an antiplatelet agent, which corroborates the interest in secondary prevention. Furthermore, the most frequently used antiplatelet agent (aspirin) is available over the counter, so claims database may underestimate their actual use, although only a few consumers use it without prescription [25].

Factors associated with the combination of treatments included male sex and the presence of cardiovascular disease. These factors are similar to the ones identified in 2002 among new users of antidiabetic agents in older Quebecers [7]. On the contrary, in Saskatchewan, Canada, there were very few differences between males and females among individuals aged 55 and over with respect to cardioprotective medications (without antiplatelet agents). The main difference was for the use of statin that was higher in men with

a history of cardiovascular disease [26]. Other studies have observed that treatment for diabetes and cardiovascular risk factors are suboptimal for older individuals with diabetes [27, 28]. Considering 63% of general practitioners in Quebec report using diabetes guidelines [29], increasing practitioners' awareness may have a significant impact on the proportion of patients benefiting from optimal follow-up and pharmacological treatment. Nonetheless, recommendations in guidelines are not based exclusively on high-quality evidence [30] and therefore, decisions on treatment could also be influenced, among other elements, by the patient's risk factor levels, values and preferences. For example, the combination of treatments may not be suitable for individuals whose glycemia or cardiovascular risk factors are well controlled with lifestyle, and for those for whom the risk/benefit ratio of using preventive medication is high (e.g. life expectancy <10 years due to diseases). Administrative databases do not allow for the identification of those cases. Moreover, our study design did not allow for the identification of other potential reasons for not initiating treatments, such as intolerability, costs, patient values and preferences, clinician values and preferences or overall concern for over medication. Considering these conditions, the fact that more than 75% of all older adults with diabetes are exposed to each cardioprotective medication appears encouraging at a population level.

This study has limitations mainly related to the fact that it is an observational study performed with administrative databases. First, although we used a validated definition of diabetes, some false positive cases might have been included in the cohort. Second, without clinical data on lifestyle, severity of diabetes, risk factors control and attainment of clinical targets, it was not possible to determine the clinical necessity of the combination of treatments. Nonetheless, we ensured that life expectancy in general was sufficient enough to obtain benefits from preventive medications by including only people 66-75 years. Since the definition of medication use required only one claim, it did not allow for the evaluation of treatment adherence that is necessary to benefit from therapy. Likewise, we did not study health outcomes to evaluate the impact of the combination of treatments. Finally, the database compile medication claims and not prescriptions. Some patients may decide not to initiate treatment, which therefore may underestimate prescribers' intent to treat.

1.8 CONCLUSION

Older community dwelling individuals with diabetes use a large number of medications. Although the most commonly used classes are as expected, such as cardiovascular drugs or hormone agents, the high prevalence of central nervous system and digestive system medications may raise questions about the overall quality of pharmacotherapy and the potential associated risks. Almost 60% of individuals receive a combination of antidiabetic, lipid-lowering and antihypertensive medications, but each class reaches a proportion of use higher than 75%. At a population level, this use is encouraging. There is a need to determine if such exposure also translates into cardiovascular benefits at the population level. In addition, the evaluation should consider the potential impacts of polypharmacy, which carries a potentially significant iatrogenic risk.

1.9 REFERENCES

- [1] Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27(5):1047-53.
- [2] Canadian Diabetes Association. Diabetes statistics in Canada, <http://www.diabetes.ca/how-you-can-help/advocate/why-federal-leadership-is-essential/diabetes-statistics-in-canada>; 2017 [accessed 05/17/2018].
- [3] Lin P-J, Kent DM, Winn A, Cohen JT, Neumann PJ. Multiple chronic conditions in type 2 diabetes mellitus: Prevalence and consequences. *Am J Manag Care* 2015;21(1):e23-34.
- [4] Diabetes Canada clinical practice guidelines expert committee. Diabetes Canada 2018 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2018;42(Suppl 1):S1-S325.
- [5] Rojo-Martínez G, Valdés S, Colomo N, Lucena MI, Gaztambide S, Gomis R, et al. Use of drugs related to the treatment of diabetes mellitus and other cardiovascular risk factors in the Spanish population. The di@bet.es study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2013;66(11):854-63.
- [6] Manteuffel M, Williams S, Chen W, Verbrugge RR, Pittman DG, Steinkellner A. Influence of patient sex and gender on medication use, adherence, and prescribing alignment with guidelines. *J Womens Health (Larchmt)* 2014;23(2):112-9.
- [7] Sirois C, Moisan J, Poirier P, Grégoire JP. Underuse of cardioprotective treatment by the elderly with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2008;34(2):169-76.
- [8] Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Gestion de l'information dans le cadre de la surveillance des maladies chroniques à l'INSPQ. *Plan ministériel de surveillance multithématique (PMSM) Volet Maladies chroniques*. 2009.
- [9] 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.
- [10] Ouhoumane N. Impact du diabète sur la mortalité à la suite d'une hospitalisation pour un premier infarctus aigu du myocarde au Québec. *Département de médecine sociale et préventive*. Thèse. Université Laval; 2010:260.
- [11] Hux JE, Ivis F, Flintoft V, Bica A. Diabetes in Ontario. *Diabetes Care* 2002;25(3):512.
- [12] Pampalon R, Hamel D, Gamache P, Philibert M, 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]):S17-22.
- [13] Zou G. A modified Poisson regression approach to prospective studies with binary data. *Am J Epidemiol* 2004;159(7):702-6.
- [14] Schisterman EF, Cole SR, Platt RW. Overadjustment bias and unnecessary adjustment in epidemiologic studies. *Epidemiology* 2009;20(4):488.
- [15] Canadian Institute for Health Information. Drug use among seniors in Canada, 2016. In: CIHI, ed. Ottawa, ON; 2018.

- [16] Roux B. Utilisation des médicaments potentiellement inappropriés chez les aînés présentant des maladies chroniques au Québec en 2014-2015. Québec, Canada: Institut national de santé publique du Québec (INSPQ); 2018 (in press).
- [17] Wawruch M, Zikavska M, Wsolova L, Kuzelova M, Tisonova J, Gajdosik J, et al. Polypharmacy in elderly hospitalised patients in Slovakia. *Pharm World Sci* 2008;30(3):235-42.
- [18] Fried TR, O'Leary J, Towle V, Goldstein MK, Trentalange M, Martin DK. Health outcomes associated with polypharmacy in community-dwelling older adults: A systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2014;62(12):2261-72.
- [19] American Geriatrics Society 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.
- [20] Public Health Agency of Canada. Diabetes in Canada: Facts and figures from a public health perspective. Ottawa, Canada; 2011.
- [21] Dall TM, Yang W, Halder P, Franz J, Byrne E, Semilla AP, et al. Type 2 diabetes detection and management among insured adults. *Popul Health Metr* 2016;14:43.
- [22] Centers for disease control and prevention. National diabetes statistics report, 2014. In: U.S. Department of Health & Human Services, ed. Atlanta; 2014.
- [23] Hill SC, Miller GE, Sing M. Adults with diagnosed and untreated diabetes: who are they? How can we reach them? *J Health Care Poor Underserved* 2011;22(4):1221-38.
- [24] Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: Progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *JAMA* 1999;281(21):2005-12.
- [25] Guenette L, Sirois C. Pharmacy record registration of acetyl salicylic acid (ASA) prescriptions in Quebec. *J Pharm Pharm Sci* 2012;15(2):252-5.
- [26] Butalia S, Lewin AM, Simpson SH, Dasgupta K, Khan N, Pilote L, et al. Sex-based disparities in cardioprotective medication use in adults with diabetes. *Diabetol Metab Syndr* 2014;6:117.
- [27] Blanco-Reina E, Ariza-Zafra G, Ocaña-Riola R, León-Ortíz M, Bellido-Estévez I. Optimizing elderly pharmacotherapy: Polypharmacy vs. undertreatment. Are these two concepts related? *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71(2):199-207.
- [28] Mori ALPM, Carvalho RC, Aguiar PM, de Lima MGF, Rossi MdSPN, Carrillo JFS, et al. Potentially inappropriate prescribing and associated factors in elderly patients at hospital discharge in Brazil: A cross-sectional study. *Int J Clin Pharm* 2017;39(2):386-93.
- [29] Commissaire à la santé et au bien-être (CSBE). Perceptions et expériences des médecins de première ligne : le Québec comparé. Québec: Gouvernement du Québec; 2009.
- [30] Hazlehurst JM, Armstrong MJ, Sherlock M, Rowe IA, O'Reilly MW, Franklyn JA, et al. A comparative quality assessment of evidence-based clinical guidelines in endocrinology. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;78(2):183-90.

CHAPITRE 2

L'USAGE DES MÉDICAMENTS POTENTIELLEMENT INAPPROPRIÉS CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES ATTEINTES DE DIABÈTE : UNE ÉTUDE POPULATIONNELLE AU QUÉBEC, CANADA

2.1 RÉSUMÉ EN FRANÇAIS DE L'ARTICLE

Introduction : Le traitement du diabète et des conditions médicales associées entraîne un fardeau médicamenteux important chez les personnes âgées atteintes de diabète. Un nombre élevé de médicaments augmente le risque de recevoir des médicaments potentiellement inappropriés (MPI), mais les données sur l'utilisation des MPI chez les personnes âgées atteintes de diabète sont encore limitées. Nous avons cherché à étudier la prévalence de l'utilisation des MPI, à identifier les MPI les plus fréquemment utilisés et à déterminer les facteurs associés à l'utilisation des MPI chez les personnes âgées atteintes de diabète au Québec

Méthodes : Nous avons mené une étude de cohorte populationnelle rétrospective entre le 1^{er} avril 2014 et le 31 mars 2015 auprès des aînés diabétiques âgés de 66 ans et plus. Les données proviennent du Système intégré de surveillance des maladies chroniques du Québec (SISMACQ). Les critères de Beers 2015 de l'American Geriatrics Society ont été utilisés afin de définir les MPI. Les facteurs associés à l'usage des MPI ont été identifiés à l'aide d'un modèle de régression de Poisson avec estimateur robuste de la variance. Les rapports de risque ajustés (RR) et les intervalles de confiance (IC) 99% ont été calculés.

Résultats : Plus de la moitié (56 %) des individus ont fait usage d'au moins un MPI durant l'année. Les benzodiazépines (41 %), les inhibiteurs de la pompe à protons (27 %) et la médication endocrine (principalement le glyburide) (25 %) étaient les MPI les plus

fréquents. Les facteurs associés à l'utilisation de de MPI étaient le sexe féminin (RR: 1.17; CI 99% : 1.16-1.18) et les comorbidités telles que la schizophrénie (1,48; 1,45-1,51), les troubles anxieux (1,34; 1,33-1,35) et la maladie d'Alzheimer (1,14; 1,13-1,25). Les risques ont augmenté à la fois avec l'augmentation des comorbidités et du nombre de médicaments.

Conclusion : Une proportion significative de personnes âgées atteintes de diabète utilise des MPI. Il est nécessaire d'étudier les moyens de réduire cette utilisation, notamment en ciblant les personnes les plus à risque et les MPI les plus courants afin de promouvoir une utilisation optimale des médicaments.

« *Potentially inappropriate medication in older individuals with diabetes: a population-based study in Quebec, Canada* » est le second article que j'ai rédigé. Caroline Sirois, Marc Simard, Barbara Roux et Céline Plante en sont co-auteurs. L'article a été soumis en novembre 2018 à la revue *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. Il a fait l'objet d'une présentation par affiche en mai 2018 lors du Symposium TUTOR-PHC (*transdisciplinary understanding and training on research primary health care*) à Wendake, Québec. J'ai effectué la recherche documentaire, participé au développement de la méthode et de l'adaptation du tableau 2 des critères de Beers 2015, effectué la programmation et les analyses avec le logiciel de statistiques et rédigé l'article. Caroline Sirois a été l'instigatrice du projet, a aidé à la recherche documentaire, au développement de la méthode et de l'adaptation du tableau 2 des critères de Beers 2015, et a révisé l'article. Marc Simard a participé au développement de la méthode, a aidé à la programmation et aux analyses avec le logiciel de statistiques et a participé à la révision de l'article. Barbara Roux a collaboré à l'adaptation du tableau 2 des critères de Beers et a participé à la révision finale de l'article. Céline Plante a participé à la révision de l'article.

2.2 POTENTIALLY INAPPROPRIATE MEDICATION USE IN OLDER INDIVIDUALS WITH DIABETES: A POPULATION-BASED STUDY IN QUEBEC, CANADA

2.3 ABSTRACT

Introduction: Treatment of diabetes and associated medical conditions leads to significant medication burden in older individuals with diabetes. A high number of medications increases the risk of receiving potentially inappropriate medications (PIMs), but there is limited information on PIM use among older individuals with diabetes. We aimed to study the prevalence of PIMs, determine which PIMs are most frequently used, and identify factors associated with PIM use among older individuals with diabetes in Quebec, Canada.

Methods: Using the Quebec Integrated Chronic Disease Surveillance System (QICDSS), we conducted a retrospective population-based cohort study of individuals with diabetes 66 years and over between April 1st, 2014 and March 31th, 2015. PIMs were defined according to the 2015 Beers Criteria. Factors associated with PIM use were identified using robust Poisson regression models. Risk ratios (RR) and 99% confidence intervals (99%CI) were calculated.

Results: More than half (56%) of the individuals used at least one PIM over a year. Benzodiazepines (41%), proton pump inhibitors (27%) and endocrine medication (mainly glyburide [glibenclamide]) (25%) were the most common PIMs. Factors associated with PIM use included female sex (RR: 1.17; 99%CI: 1.16-1.18), and comorbidities such as schizophrenia (1.48; 1.45-1.51), anxiety disorders (1.34; 1.33-1.35) and Alzheimer's disease (1.14; 1.13-1.25). Risks increased both with increasing comorbidities and number of medications.

Conclusion: A significant proportion of older individuals with diabetes uses PIMs. There is a need to explore ways to reduce this use, particularly by targeting the most at-risk individuals and the most common PIMs to promote optimal medication use.

Keywords: Potentially inappropriate medication, Beers criteria, diabetes, older adults

2.4 INTRODUCTION

Older individuals with diabetes have an average of five comorbidities [1], which inevitably increases the burden of medications they face. Diabetes is indeed associated with a higher risk of polypharmacy [2]. As large numbers of medications increase the risk of using potentially inappropriate medications (PIMs) [3], older individuals with diabetes are susceptible to PIM exposure [3-5].

PIMs include drugs that have been shown to induce adverse effects, to be ineffective or for which safer alternatives exist [6, 7]. PIMs are associated with increased rates of hospitalizations and mortality [8-10]. Their use leads to increased health care costs, both in terms of drug costs and costs incurred for managing drug-related adverse outcomes [11]. The use of 10 or more medications and the use of PIMs are both associated with functional decline, geriatric syndrome and frailty among older individuals [4, 5].

As diabetes is also associated with these adverse outcomes of functional decline, geriatric syndrome and frailty [12, 13], the consequences of polypharmacy and PIMs may be amplified in the older individuals with diabetes. Therefore, it is paramount to ensure that iatrogenic risks are reduced among this population. However, recent data on the actual use of PIMs among older individuals with diabetes remains limited. Identifying factors associated with PIMs use would help better target interventions to tackle the problem, if needed.

The objectives of this study consist in determining the proportion of older individuals exposed to PIMs, reporting PIMs most frequently used among this population, and identifying factors associated with the use of PIMs.

2.5 METHODS

2.5.1 Data source

We used data from the Quebec Integrated Chronic Disease Surveillance System (QICDSS) of the Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). The QICDSS is intended for chronic disease surveillance and is composed of five health administrative databases. The data stems from the public health system that covers the entire population in the province of Quebec, Canada. The QICDSS includes: the health insurance registry, the hospital discharge database (MED-ECHO), the death registry, the fee-for-service physician file and the pharmaceutical services file. Before their integration in the QICDSS, data from the different files are linked using the unique health insurance number which is then changed for an anonymous number specific to the system [14]. The QICDSS hereby contains information about hospitalizations and medical services, sociodemographic data, social and material deprivation index, death, comorbidities, and information on each medication claim (date of delivery, drug common denomination, drug identification number (DIN), dosage, number of days of treatment, route of administration, and prescriber). The pharmaceutical file accounts for almost 90% of the population aged 65 and over. Data are unavailable for individuals with private drug insurance plan or those living in long-term care facilities [15].

2.5.2 Study population

We conducted a population-based cohort study between April 1st, 2014 and March 31th, 2015. We included all individuals aged 66 years and older with validated diabetes diagnosis (Hux et al., 2002; Ouhoumane, 2010) who were insured by the public drug plan for the entire period. Individuals who died during the period were followed-up until their death.

2.5.3 PIM use

To identify PIMs, we included only drugs that should be avoided according to the 2015 Beers criteria (Table 2) (American Geriatrics Society Beers criteria update expert panel, 2015). We adapted the list to the drugs available on the Canadian market and to the restrictions imposed by the use of administrative data (lack of details and clinical data). The list of included medications and their particularities are presented in *Annexe II*. Medications were identified by the common denomination name (active ingredient), using the dosage or dosage form if necessary to refine identification. Similarly, we used the 9th and 10th version of the Canadian version of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-9 and ICD-10) for diagnostic codes from the hospital and physician claims databases when specifications regarding certain diseases were required. An individual was considered exposed to a PIM if there was at least one medication claim within the 2014-2015 year for a drug on our adapted PIMs list.

2.5.4 Factors potentially associated with PIM use

Based on their availability in the databases and previous literature, we considered the following variables as factors potentially associated with PIM use: sex, age, living in urban ($\geq 10,000$ inhabitants) or rural areas ($< 10,000$ inhabitants), number of different medications used, number and type of comorbidities, and material and social deprivation index. Eight comorbidities with a validated definition in the QICDSS (Blais et al., 2014) were studied: coronary diseases, stroke, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), asthma, anxiety-depressive disorders, schizophrenia, Alzheimer's disease and related dementias, and osteoporosis. Deprivation indexes are ecological proxies based on postal codes. The social deprivation index regroups information on the proportion of people living alone, single-parent families and people who are divorced, separated or widowed. The material deprivation index regroups information on income, education and employment. Deprivation indexes are

divided into quintiles from the most privileged (quintile 1) to the most deprived (quintile 5) (Robert Pampalon et al., 2012).

2.5.5 Statistical analysis

We used descriptive statistics to describe the cohort and PIMs use including means, standard deviations, and proportions. We performed Chi-square tests to compare dichotomous variables and Student's t-test for continuous variables.

We performed multivariable Poisson regression analysis with robust error variance to identify factors associated with PIMs use. We created a regression model including sex, age, material and social deprivation index, urban/rural living area and type of comorbidities (Model 1).

For purpose of sensitivity analysis, we also created two other regression models. Model 2 included the number of comorbidities instead of type of comorbidities, as well as the number of medications. Number of medications was not included in Model 1 because it is an intermediate variable, as it intervenes between comorbidities and PIMs. The inclusion of this variable can thus falsely conceal or modify the effect of other independent variables when included in the regression model [19]. We therefore tested the impact of adding or removing this variable on the conclusions. Hence, model 3 included the same variables than model 2 without the number of medications.

All analyses were performed using SAS© version 9.3. Statistical tests were 2-sided with significance at 0.01.

2.5.6 Ethics

The QICDSS was created for chronic disease surveillance purposes in agreement with the government agencies that own the databases, the Public Health Ethics Committee and the *Commission d'accès à l'information du Québec*. This study is part of a surveillance project on polypharmacy among older individuals with diabetes in Quebec that meets all the ethics requirements for QICDSS use.

2.6 RESULTS

A total of 286,962 individuals with diabetes were included in the cohort, among which 51% were men (Table 5). Mean age was 76.4 years (SD 7.1). Most individuals (78.3%) lived in urban area, and 70.6% had at least one of the eight comorbidities. Coronary disease (43.8%), COPD (25.7%) and osteoporosis (22.9%) were the three most frequent comorbidities. Individuals used on average 12.6 (SD 6.7) medications yearly. A total of 6232 (2.2%) individuals did not use any medication. The proportion of individuals using five different medications or more per year was 91.9%, while 64% were using 10 or more medications.

Over 61.3% of women were exposed to PIMs, and 51.2% of men were exposed to PIMs. The mean number of medications used was 9.9 (SD 5.8) for non-PIM users and 14.6 (SD 6.7) for PIM users ($p < 0.0001$).

Among PIMs users, benzodiazepines (51%), proton pump inhibitors (PPIs) (27%), endocrine medications (glyburide [glibenclamide] being the most frequent) (25%), antipsychotics (14%) and antidepressants (10%) were the most frequently used PIM classes (Table 6). The largest differences in PIMs use observed between women and men were for benzodiazepines, where women were higher users ($p < 0.0001$), and endocrine medications, where men were higher users ($p < 0.0001$).

Table 7 shows factors associated with PIM use. Women presented a risk 17% higher than men to be exposed to PIMs (adjusted RR: 1.17; 99% CI: 1.16-1.18). Compared to the referent age category (66-70 years), all other higher age categories were associated with increased risks varying between 3 and 4%. The risk was increased by 5% for the most materially deprived (1.05; 1.03-1.06), while it was increased by 8% for the most socially deprived (1.08; 1.07-1.10). Among others, mental health disorders such as schizophrenia (1.48; 1.45-1.51), anxio-depressive disorders (1.34; 1.33-1.35) and Alzheimer's disease and related dementias (1.14; 1.13-1.15), and COPD (1.13; 1.12-1.14) were associated with higher risk of PIM use. In sensitivity analysis, the Model 3 revealed that increasing number of comorbidities was associated with an increased risk (from 1.12; 1.11-1.13 to 1.49; 1.47-1.51) while increasing number of medications (Model 2) was associated with twice to five times (2.71; 2.63-2.80 to 5.06; 4.91-5.22) the risk of PIM use compared to the use 0-4 medications (Table 8).

Table 6: Characteristics of older individuals with diabetes in 2014-2015 in Quebec, Canada.

	Total n (%)	Potentially inappropriate medication user	
		No n (%)	Yes n (%)
Population	286,962 (100%)	125,856 (43.9%)	161,106 (56.1%)
Sex			
Male	146,344 (51%)	71,406 (56.7%)	74,938 (46.5%)
Female	140,618 (49%)	54,450 (43.3%)	86,168 (53.5%)
Age mean (years) (SD)	76.4 (7.1)	75.9 (7.0)	76.7 (7.2)
Age			
66-70 years	73,507 (25.6%)	34,650 (27.5%)	38,857 (24.1%)
71-75 years	73,203 (25.5%)	32,841 (26.1%)	40,362 (25.1%)
76-80 years	58,742 (20.5%)	25,651 (20.4%)	33,091 (20.5%)
81-85 years	46,030 (16.0%)	18,983 (15.1%)	27,047 (16.8%)
86-90 years	25,350 (8.8%)	9,914 (7.9%)	15,436 (9.9%)
91 years and older	10,130 (3.5%)	3,817 (3.0%)	6,313 (3.9%)
Material deprivation quintile			
1 (privileged)	39,934 (13.9%)	18,798 (14.9%)	21,136 (13.1%)
2	47,356 (15.5%)	21,520 (17.2%)	25,836 (16.0%)
3	52,299 (18.2%)	23,075 (18.3%)	29,224 (18.1%)
4	58,938 (20.5%)	25,592 (20.3%)	33,346 (20.7%)
5 (most deprived)	61,620 (21.5%)	26,424 (21.0%)	35,196 (21.9%)
missing	26,815 (9.3%)	10,447 (8.3%)	16,368 (10.2%)
Social deprivation quintile			
1 (privileged)	43033 (15.0%)	20276 (16.1%)	22757 (14.1%)
2	47420 (16.5%)	21557 (17.1%)	25863 (16.1%)
3	53694 (18.7%)	24098 (19.2%)	29596 (18.4%)
4	56702 (19.8%)	24959 (19.8%)	31743 (19.7%)
5 (most deprived)	59298 (20.7%)	24519 (19.5%)	34779 (21.6%)

	Total n (%)	Potentially inappropriate medication user	
		No n (%)	Yes n (%)
missing	26815 (9.3%)	10447 (8.3%)	16368 (10.2%)
Zone			
Urban	224,737 (78.3%)	99,845 (79.3%)	124,892 (77.5%)
Rural	61,483 (21.4%)	25,824 (20.5%)	35,659 (22.1%)
missing	742 (0.3%)	268 (0.2%)	474 (0.3%)
Mean number of comorbidities (SD)	1.3 (1.2)	1.1 (1.1)	1.5 (1.3)
Number of comorbidities			
0	84,401 (29.4%)	44,026 (35.0%)	40,375 (25.1%)
1	94,392 (32.9%)	43,744 (34.8%)	50,648 (31.4%)
2	61,853 (21.6%)	24,111 (19.2%)	37,742 (23.4%)
3	31,032 (10.8%)	10,080 (8.0%)	20,952 (13.0%)
4 and more	15,284 (5.3%)	3,895 (3.1%)	11,389 (7.1%)
Type of comorbidities			
Osteoporosis	65,814 (22.9%)	24,996 (19.9%)	40,818 (25.3%)
Asthma	35,914 (12.5%)	12,632 (10.0%)	23,282 (14.5%)
Stroke	34,509 (12.0%)	12,795 (10.2%)	21,714 (13.5%)
Coronary diseases	125,560 (43.8%)	50,776 (40.3%)	74,784 (46.4%)
COPD	73,693 (25.7%)	26,548 (21.1%)	47,145 (29.3%)
Alzheimer's disease and related dementias	20,731 (7.2%)	6,528 (5.2%)	14,203 (8.8%)
Anxio-depressive disorders	18,774 (6.5%)	4,259 (3.4%)	14,515 (9.0%)
Schizophrenia	1,326 (0.5%)	76 (0.1%)	1,250 (0.8%)
Yearly mean number of medications (SD)	12.6 (6.7)	9.9 (5.8)	14.6 (6.7)
Yearly number of medications			
0 to 4	23,374 (8.2%)	19,742 (15.7%)	3,632 (2.3%)
5 to 9	80,071 (27.9%)	46,321 (36.8%)	33,750 (21.0%)

	Total n (%)	Potentially inappropriate medication user	
		No n (%)	Yes n (%)
10 to 14	88,248 (30.8%)	35,845 (28.5%)	52,403 (32.5%)
15 to 19	53,630 (18.7%)	16,047 (12.8%)	37,583 (23.3%)
20 and more	41,639 (14.5%)	7,901 (6.3%)	33,738 (20.9%)

SD: Standard deviation

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease

Table 7: Prevalence of use of potentially inappropriate medication (PIM) classes by sex among PIM users.

PIM class or subclass	Total N=161,106	Female N=86,168	Male N=74,938	Difference (F-M)
Benzodiazepines	81,677 (50.7%)	49,282 (57.2%)	32,395 (43.2%)	14.0% **
Benzodiazepines short and immediate acting	66,264 (41.1%)	40,051 (46.5%)	26,213 (35.0%)	11.5% **
Benzodiazepines long acting	15,413 (9.6%)	9,231 (10.7%)	6,182 (8.3%)	2.5% **
PPI ¹	43,460 (27.0%)	25,649 (29.8%)	17,811 (23.8%)	6.0% **
Endocrine	40,445 (25.1%)	17,112 (19.9%)	23,333 (31.1%)	-11.3% **
Antipsychotics	21,867 (13.6%)	12,858 (14.9%)	9,009 (12.0%)	2.9% **
First generation antipsychotics	2,646 (1.6%)	1,504 (1.8%)	1,142 (1.5%)	0.2% *
Second generation antipsychotics	19,221 (11.9%)	11,354 (13.2%)	7,867 (10.5%)	2.7% **
Antidepressants	16,047 (10.0%)	10,579 (12.3%)	5,468 (7.3%)	5.0% **
Skeletal muscle relaxants	8,359 (5.2%)	4,596 (5.3%)	3,763 (5.0%)	0.3% *
Peripheral alpha-1 blockers	7,601 (4.7%)	3,167 (3.7%)	4,434 (5.9%)	-2.2% **
First generation antihistamines	7,073 (4.4%)	3,814 (4.4%)	3,259 (4.4%)	0.1%
Central alpha blockers	6,848 (4.3%)	4,365 (5.1%)	2,483 (3.3%)	1.8% **
Non-cyclooxygenase-selective NSAIDs ²	3,621 (2.3%)	1,343 (1.6%)	2,278 (3.0%)	-1.5% **
Other cardiovascular	2,607 (1.6%)	1,053 (1.2%)	1,554 (2.1%)	-0.9% **
Antispasmodics	1,552 (1.0%)	799 (0.9%)	753 (1.0%)	-0.1%
Pain medication (other than NSAIDs and skeletal muscle relaxants)	473 (0.3%)	297 (0.3%)	176 (0.2%)	0.1% **
Antiparkinsonian agents	421 (0.3%)	233 (0.3%)	188 (0.3%)	0.02%
Genitourinary	344 (0.2%)	129 (0.2%)	215 (0.3%)	-0.1% **
Barbiturates	218 (0.1%)	122 (0.1%)	96 (0.1%)	0.01%
Antithrombotics	77 (0.05%)	37 (0.04%)	40 (0.05%)	0.01%
Non-benzodiazepine and benzodiazepine receptor agonist hypnotics	17 (0.01%)	NA ¹	NA ¹	NA ¹
Gastrointestinal (other than PPIs)	10 (0.01%)	NA ¹	NA ¹	NA ¹

PPI: Proton pump inhibitors

NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs

¹ NA: Not reported because one of the cells contained ≤ 10 individuals

* $p < 0.01$

** $p < 0.0001$

Table 8: Prevalence of potentially inappropriate medication (PIM) use, crude and adjusted risk ratios (Model 1) of filling at least one PIM among older Quebecers with diabetes, 2014-2015.

	Prevalence (%)	Crude RR (99% CI)	Adjusted RR (99% CI)
Sex			
Male	74,938 (51.2%)	1	1
Female	86,168 (61.3%)	1.20 (1.19-1.21)	1.17 (1.16-1.18)
Age			
66-70 years	38,857 (52.9%)	1	1
71-75 years	40,362 (55.1%)	1.04 (1.03-1.05)	1.03 (1.02-1.04)
76-80 years	33,091 (56.3%)	1.07 (1.06-1.08)	1.03 (1.02-1.04)
81-85 years	27,047 (58.8%)	1.11 (1.10-1.12)	1.04 (1.03-1.05)
86-90 years	15,436 (60.9%)	1.15 (1.14-1.17)	1.04 (1.03-1.06)
91 years and older	6,313 (62.3%)	1.18 (1.16-1.20)	1.04 (1.02-1.06)
Material deprivation quintile			
1(privileged)	21,136 (52.9%)	1	1
2	25,836 (54.6%)	1.03 (1.02-1.04)	1.03 (1.01-1.04)
3	29,224 (55.9%)	1.06 (1.04-1.07)	1.04 (1.03-1.05)
4	33,346 (56.6%)	1.07 (1.06-1.08)	1.04 (1.03-1.06)
5 (most deprived)	35,196 (57.1%)	1.08 (1.07-1.09)	1.05 (1.03-1.06)
Missing	16,368 (61.0%)	1.15 (1.14-1.17)	1.11 (1.09-1.13)
Social deprivation quintile			
1 (privileged)	22,757 (52.9%)	1	1
2	25,863 (54.5%)	1.03 (1.02-1.04)	1.02 (1.01-1.03)
3	29,596 (55.1%)	1.04 (1.03-1.06)	1.03 (1.02-1.04)
4	31,743 (56.0%)	1.06 (1.05-1.07)	1.04 (1.03-1.06)
5 (most deprived)	34,779 (58.7%)	1.11 (1.10-1.12)	1.08 (1.07-1.10)
Missing	16,368 (61.0%)	1.15 (1.14-1.17)	1.11 (1.09-1.13)
Zone			
Urban	124,892 (55.6%)	1	1
Rural	35,659 (58.0%)	1.04 (1.04-1.05)	1.06 (1.06-1.07)
Missing	474 (63.9%)	1.15 (1.09-1.21)	1.10 (1.04-1.16)
Number of comorbidities			
0	40,375 (47.8%)	1	
1	50,648 (53.7%)	1.12 (1.11-1.13)	
2	37,742 (61.0%)	1.28 (1.26-1.29)	
3	20,952 (67.5%)	1.41 (1.40-1.43)	
4 and more	11,389 (74.5%)	1.56 (1.54-1.58)	
Type of comorbidities			
Osteoporosis	40,818 (62.0%)	1.14 (1.13-1.15)	1.04 (1.03-1.05)
Asthma	23,282 (64.8%)	1.18 (1.17-1.19)	1.07 (1.06-1.08)
Stroke	21,714 (62.9%)	1.14 (1.13-1.15)	1.08 (1.07-1.09)
Coronary diseases	74,784 (59.6%)	1.11 (1.11-1.12)	1.08 (1.07-1.09)
COPD	47,145 (64.0%)	1.20 (1.19-1.21)	1.13 (1.12-1.14)
Alzheimer's disease and related dementias	14,203 (68.5%)	1.24 (1.23-1.25)	1.14 (1.13-1.15)
Anxio-depressive disorders	14,515 (77.3%)	1.42 (1.40-1.43)	1.34 (1.33-1.35)
Schizophrenia	1,250 (94.3%)	1.68 (1.66-1.71)	1.48 (1.45-1.51)

	Prevalence (%)	Crude RR (99% CI)	Adjusted RR (99% CI)
Yearly number of medications			
0 to 4	3,632 (15.5%)	1	
5 to 9	33,750 (42.2%)	2.71 (2.63-2.80)	
10 to 14	52,403 (59.4%)	3.82 (3.71-3.94)	
15 to 19	37,583 (70.1%)	4.51 (4.38-4.65)	
20 and more	33,738 (81.0%)	5.21 (5.06-5.38)	

Model 1 included sex, age categories, material and social deprivation quintiles, zone, and type of comorbidities

RR: Risk ratio

CI: Confidence interval

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease

Table 9: Prevalence of potentially inappropriate medication (PIM) use, crude and adjusted risk ratios (all models) of filling at least one PIM among older Quebecers with diabetes, 2014-2015.

	Prevalence (%)	Crude RR (99% CI)	Adjusted RR (99% CI) Model 1	Adjusted RR (99% CI) Model 2	Adjusted RR (99% CI) Model 3
Sex					
Male	74,938 (51.2%)	1	1	1	1
Female	86,168 (61.3%)	1.20 (1.19-1.21)	1.17 (1.16-1.18)	1.12 (1.11-1.12)	1.16 (1.16-1.17)
Age					
66-70 years	38,857 (52.9%)	1	1	1	1
71-75 years	40,362 (55.1%)	1.04 (1.03-1.05)	1.03 (1.02-1.04)	0.99 (0.98-1.00)	1.02 (1.01-1.03)
76-80 years	33,091 (56.3%)	1.07 (1.06-1.08)	1.03 (1.02-1.04)	0.98 (0.97-0.99)	1.02 (1.01-1.03)
81-85 years	27,047 (58.8%)	1.11 (1.10-1.12)	1.04 (1.03-1.05)	0.99 (0.98-1.00)	1.03 (1.02-1.04)
86-90 years	15,436 (60.9%)	1.15 (1.14-1.17)	1.04 (1.03-1.06)	0.99 (0.98-1.00)	1.03 (1.02-1.04)
91 years and older	6,313 (62.3%)	1.18 (1.16-1.20)	1.04 (1.02-1.06)	1.01 (1.00-1.03)	1.02 (1.00-1.04)
Material deprivation quintile					
1(privileged)	21,136 (52.9%)	1	1	1	1
2	25,836 (54.6%)	1.03 (1.02-1.04)	1.03 (1.01-1.04)	1.01 (1.00-1.02)	1.03 (1.01-1.04)
3	29,224 (55.9%)	1.06 (1.04-1.07)	1.04 (1.03-1.05)	1.01 (1.00-1.03)	1.04 (1.03-1.05)
4	33,346 (56.6%)	1.07 (1.06-1.08)	1.04 (1.03-1.06)	1.02 (1.01-1.03)	1.05 (1.03-1.06)
5 (most deprived)	35,196 (57.1%)	1.08 (1.07-1.09)	1.05 (1.03-1.06)	1.03 (1.02-1.04)	1.05 (1.03-1.06)
Missing	16,368 (61.0%)	1.15 (1.14-1.17)	1.11 (1.09-1.13)	1.07 (1.05-1.08)	1.12 (1.10-1.14)
Social deprivation quintile					
1 (privileged)	22,757 (52.9%)	1	1	1	1
2	25,863 (54.5%)	1.03 (1.02-1.04)	1.02 (1.01-1.03)	1.01 (1.0-1.02)	1.02 (1.01-1.03)
3	29,596 (55.1%)	1.04 (1.03-1.06)	1.03 (1.02-1.04)	1.02 (1.00-1.03)	1.03 (1.02-1.04)
4	31,743 (56.0%)	1.06 (1.05-1.07)	1.04 (1.03-1.06)	1.03 (1.02-1.04)	1.05 (1.03-1.06)
5 (most deprived)	34,779 (58.7%)	1.11 (1.10-1.12)	1.08 (1.07-1.10)	1.06 (1.04-1.07)	1.09 (1.08-1.10)
Missing	16,368 (61.0%)	1.15 (1.14-1.17)	1.11 (1.09-1.13)	1.07 (1.05-1.08)	1.12 (1.10-1.14)
Zone					
Urban	124,892 (55.6%)	1	1	1	1
Rural	35,659 (58.0%)	1.04 (1.04-1.05)	1.06 (1.06-1.07)	1.04 (1.03-1.05)	1.06 (1.06-1.07)
Missing	474 (63.9%)	1.15 (1.09-1.21)	1.10 (1.04-1.16)	1.11 (1.06-1.17)	1.12 (1.06-1.18)
Number of comorbidities					
0	40,375 (47.8%)	1		1	1
1	50,648 (53.7%)	1.12 (1.11-1.13)		0.97 (0.96-0.98)	1.12 (1.11-1.13)
2	37,742 (61.0%)	1.28 (1.26-1.29)		0.99 (0.98-1.00)	1.26 (1.25-1.27)
3	20,952 (67.5%)	1.41 (1.40-1.43)		1.01 (1.00-1.02)	1.38 (1.36-1.39)
4 and more	11,389 (74.5%)	1.56 (1.54-1.58)		1.03 (1.02-1.04)	1.49 (1.47-1.51)
Type of comorbidities					
Osteoporosis	40,818 (62.0%)	1.14 (1.13-1.15)	1.04 (1.03-1.05)		
Asthma	23,282 (64.8%)	1.18 (1.17-1.19)	1.07 (1.06-1.08)		
Stroke	21,714 (62.9%)	1.14 (1.13-1.15)	1.08 (1.07-1.09)		
Coronary diseases	74,784 (59.6%)	1.11 (1.11-1.12)	1.08 (1.07-1.09)		
COPD	47,145 (64.0%)	1.20 (1.19-1.21)	1.13 (1.12-1.14)		
Alzheimer's disease and related dementias	14,203 (68.5%)	1.24 (1.23-1.25)	1.14 (1.13-1.15)		

	Prevalence (%)	Crude RR (99% CI)	Adjusted RR (99% CI) Model 1	Adjusted RR (99% CI) Model 2	Adjusted RR (99% CI) Model 3
Anxio-depressive disorders	14,515 (77.3%)	1.42 (1.40-1.43)	1.34 (1.33-1.35)		
Schizophrenia	1,250 (94.3%)	1.68 (1.66-1.71)	1.48 (1.45-1.51)		
Yearly number of medications					
0 to 4	3,632 (15.5%)	1		1	
5 to 9	33,750 (42.2%)	2.71 (2.63-2.80)		2.71 (2.63-2.80)	
10 to 14	52,403 (59.4%)	3.82 (3.71-3.94)		3.79 (3.68-3.91)	
15 to 19	37,583 (70.1%)	4.51 (4.38-4.65)		4.43 (4.30-4.57)	
20 and more	33,738 (81.0%)	5.21 (5.06-5.38)		5.06 (4.91-5.22)	

Model 1 included sex, age categories, material and social deprivation quintiles, zone, and type of comorbidities
 Model 2 included sex, age categories, material and social deprivation quintiles, zone, number of comorbidities, and yearly number of medications categories

Model 3 included sex, age categories, material and social deprivation quintiles, zone, and number of comorbidities

RR: Risk ratio

CI: Confidence interval

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease

2.7 DISCUSSION

Of the 286,962 individuals with diabetes, more than half used at least one PIM. Benzodiazepines, PPIs, and endocrine medications (especially, glyburide [glibenclamide]) were the most commonly used PIMs. Factors associated with PIM use included female sex, higher number of comorbidities (especially psychiatric disorders and Alzheimer's disease), and a larger number of medications.

The proportion of 56.1% of PIM users among community-dwelling individuals with diabetes compares with the result of Formiga et al. [20]. In this study conducted in Spain, 54.5% of hospitalized individuals aged 75 years and over with diabetes were exposed to PIMs according to 2012 Beers criteria [20]. Our proportion of PIM users is nonetheless higher than the proportion of 47.8% in the general population of people 65 years and over in Quebec [21]. This could be explained in part by the fact that individuals with diabetes have more comorbidities than the general population [22]. As number of comorbidities and number of

medications were both highly associated with PIM use in our study, individuals with diabetes are therefore at increased risk compared to the general population.

PIMs most frequently used included benzodiazepines, PPIs, and endocrine medications. Many studies have found benzodiazepines to be the most frequently used PIM [9, 11, 23], no matter the criteria used (2003-, 2003 modified- and 2012 Beers criteria or EU(7)-PIM), the setting (hospitalized 75 years+, 65 years+) or the country. Besides, in a study in China, Zhang et al. found that benzodiazepines and PPIs were the most frequently used PIMs among hospitalized older patients, using the 2015 Beers criteria [24]. Similarly, the proportion of the population aged 65 and older exposed to PPIs in the whole province of Quebec is comparable (21%) to the proportion we found among the older individuals with diabetes [21]. It also compares with the proportion of 29% of older Canadians using this class of medications [25], suggesting that overprescribing remains an issue [26]. The use of glyburide (glibenclamide) to manage diabetes is mostly responsible for the fact that endocrine medications are the third most prescribed PIMs in our population. Under the public drug insurance plan, sulfonylureas have to be prescribed or considered before oral hypoglycemic agents other than metformin are eligible for reimbursement [27], which may result in overrepresentation of those drugs in administrative databases. However, since sulfonylureas are to be avoided in older individuals, restricted oral hypoglycemic agents requiring authorization can be prescribed as an alternative. Ignorance of such information may be responsible for the high proportion of glyburide (glibenclamide) use. Finally, our study highlighted gender disparities in PIMs, particularly with higher proportion of women using benzodiazepines and of men using endocrine medications. These results are corroborated with another Canadian study which identified those two differences -among other gender disparities- related to PIMs use with the 2012 Beers criteria [28].

The main factors associated with PIM use were female sex and a high number of comorbidities, particularly schizophrenia and anxio-depressive disorders. Two systematic reviews reported that women, older individuals, and those using a large number of medications were indeed more likely to use PIMs both in long-term and acute care settings

[3] and in community [29]. Several studies have identified female gender as a risk factor for PIMs use as women consult health professional more often and consume more medications than men [9, 11, 30]. Our study showed that getting older past the age of 70 years compared to 65-70 years increases slightly the risk of using PIMs. This phenomenon is observed in the general population of older individuals in Canada [25], but a study conducted in 2006-2010 among U.S. community-dwelling older adults found the opposite [31]. A systematic review also reported mixed results for the impact of age on the use of PIMs [30]. Further studies are required to examine this relation. The fifth quintile of material deprivation index was associated with a slight increase of 5% of the risk of using PIMs. Similarly, in Canada older individuals living in areas with the lowest income were more often exposed to hyperpolypharmacy (defined by the use of 10 medications and more) (21% vs 14%) and PIMs (48% vs 43%) than those living in areas with the highest income [25]. The small impact of material deprivation may be explained by the universal public health system in Canada. For the social deprivation index, there was a 8% increased risk for the most deprived. Some factors related to social deprivation have been associated with increased use of PIMs. For the general older population, although marital status is not a risk factor for PIM use [3], living alone, to be single or widowed are associated with poorer physical health [32], increased use of psychiatric care and psychotropic medications [33], and higher mortality rate [34]. Since psychotropic medications are frequently used PIMs, it could explain the increase between the social deprivation quintiles. As the number of medications increases with the number of comorbidities, the risk of having a PIM increases accordingly. The associations with schizophrenia, anxio-depressive disorders and Alzheimer's disease and related dementias could be the results of the use of central nervous system PIMs which mainly regroup antidepressants, antipsychotics and benzodiazepines [35, 36], even when antipsychotics were excluded for individuals with schizophrenia or bipolar disorder. Another study found that Alzheimer's disease was associated with PIM use [37], but recent studies suggest the opposite [38, 39].

The individuals in our cohort used a mean of 12.6 different medications and almost every individual (92%) was exposed to polypharmacy as defined by the use of five

medications and more, and nearly two thirds (64%) was exposed to hyperpolypharmacy. The number of medications has to be interpreted with nuances as it is an intermediate variable [31]. In model 2, the introduction of the number of medications as a variable resulted in reduced strengths of associations for other variables, especially for age and comorbidities. In fact, to be exposed to multiple medications increases the risk of having a PIM; the addition of each single medication would increase the risk of having a PIM by 5% [3, 31]. Hence, reducing the number of medications should be considered when performing pharmacological review.

This study has important strengths. First, it delivers a complete picture of the situation with a population-based cohort of older individuals with diabetes. Second, we used the latest version (2015) of Beers criteria that was available at the time of the study, which includes PPI as PIMs.

The study also presents limitations. Data on medications taken in hospital are unknown, which may result in an underestimation of PIM prevalence. There is no information on whether patients took their medications as prescribed nor on the adherence to treatment since the data accessible relates only to filled prescriptions claims. Also, the use of a PIM may be appropriate for certain specific clinical cases, which is not possible to determine using medico-administrative data. In addition, some PIMs are available over the counter, like Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and are not captured in the pharmaceutical services database. However, NSAIDs are considered potentially inappropriate if taken chronically; they are probably not used long-term when taken over the counter [40]. Finally, the drug claims we analyzed were made before the publication of the 2015 version of Beers criteria. However, the major change between the 2012 and 2015 version was the introduction of PPIs as PIMs, and therefore clinical practice probably did not change between the periods.

2.8 CONCLUSION

With more than one individual with diabetes out of two using PIMs, there is an urgent need to focus on PIMs deprescribing and to provide guidance on how to avoid the use of PIMs in these patients. Considering PIMs are associated with negative health outcomes, it appears crucial to ensure the iatrogenic risks remain minimal for this population who is already vulnerable to these outcomes. This study provides useful information to develop interventions aiming at decreasing the use of PIMs among high risk subgroups in the community. Interventions should prioritize benzodiazepines, PPIs and glyburide (glibenclamide) since they are the most frequent PIMs in the cohort. They should target women, individuals with many comorbidities, especially those with psychiatric comorbidities, and individuals using high number of medications.

2.9 REFERENCES

- [1] Hovstadius B, Petersson G. Factors leading to excessive polypharmacy. *Clin Geriatr Med* 2012;28(2):159-72.
- [2] Moen J, Antonov K, Larsson CA, Lindblad U, Nilsson JLG, Råstam L, et al. Factors associated with multiple medication use in different age groups. *Ann Pharmacother* 2009;43(12):1978-85.
- [3] 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-.e17.
- [4] Fabbietti P, Ruggiero C, Sganga F, Fusco S, Mammarella F, Barbini N, et al. Effects of hyperpolypharmacy and potentially inappropriate medications (PIMs) on functional decline in older patients discharged from acute care hospitals. *Arch Gerontol Geriatr* 2018;77:158-62.
- [5] Shah BM, Hajjar ER. Polypharmacy, adverse drug reactions, and geriatric syndromes. *Clin Geriatr Med* 2012;28(2):173-86.
- [6] American Geriatrics Society 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.
- [7] American Geriatrics Society Beers criteria update expert panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012;60(4):616-31.
- [8] Sato I, Yamamoto Y, Kato G, Kawakami K. Potentially inappropriate medication prescribing and risk of unplanned hospitalization among the elderly: A self-matched, case-crossover study. *Drug Saf* 2018.

- [9] Schuler J, Dückelmann C, Beindl W, Prinz E, Michalski T, Pichler M. Polypharmacy and inappropriate prescribing in elderly internal-medicine patients in Austria. *Wien Klin Wochenschr* 2008;120(23):733.
- [10] do Nascimento MMG, Mambrini JVdM, Lima-Costa MF, Firmo JOA, Peixoto SWV, de Loyola Filho AI. Potentially inappropriate medications: predictor for mortality in a cohort of community-dwelling older adults. *Eur J Clin Pharmacol* 2017;73(5):615-21.
- [11] 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-E51.
- [12] Tuligenga RH, Dugravot A, Tabák AG, Elbaz A, Brunner EJ, Kivimäki M, et al. Midlife type 2 diabetes and poor glycaemic control as risk factors for cognitive decline in early old age: A post-hoc analysis of the Whitehall II cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2(3):228-35.
- [13] Davis WA, Zilkens RR, Starkstein SE, Davis TME, Bruce DG. Dementia onset, incidence and risk in type 2 diabetes: A matched cohort study with the Fremantle Diabetes Study Phase I. *Diabetologia* 2017;60(1):89-97.
- [14] Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Gestion de l'information dans le cadre de la surveillance des maladies chroniques à l'INSPQ. Plan ministériel de surveillance multithématique (PMSM) Volet Maladies chroniques. 2009.
- [15] 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.
- [16] Ouhoummane N. Impact du diabète sur la mortalité à la suite d'une hospitalisation pour un premier infarctus aigu du myocarde au Québec. Département de médecine sociale et préventive. Thèse. Université Laval; 2010:260.
- [17] Hux JE, Ivis F, Flintoft V, Bica A. Diabetes in Ontario. *Diabetes Care* 2002;25(3):512.

- [18] Pampalon R, Hamel D, Gamache P, Philibert M, Raymond G, Simpson A. An area-based material and social deprivation index for public health in Quebec and Canada. *Can J Public Health* 2012;103(8 [suppl. 2]):S17-S22.
- [19] Schisterman EF, Cole SR, Platt RW. Overadjustment bias and unnecessary adjustment in epidemiologic studies. *Epidemiology* 2009;20(4):488.
- [20] Formiga F, Vidal X, Agustí A, Chivite D, Rosón B, Barbé J, et al. Inappropriate prescribing in elderly people with diabetes admitted to hospital. *Diabet Med* 2016;33(5):655-62.
- [21] Roux B. 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); 2018 (in press).
- [22] Kalyani RR, Saudek CD, Brancati FL, Selvin E. Association of diabetes, comorbidities, and A1C with functional disability in older adults: results from the National health and nutrition examination survey (NHANES), 1999–2006. *Diabetes Care* 2010;33(5):1055-60.
- [23] 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.
- [24] Zhang X, Zhou S, Pan K, Li X, Zhao X, Zhou Y, et al. Potentially inappropriate medications in hospitalized older patients: a cross-sectional study using the Beers 2015 criteria versus the 2012 criteria. *Clin Interv Aging* 2017;12:1697-703.
- [25] Canadian Institute for Health Information. Drug use among seniors in Canada, 2016. In: CIHI, ed. Ottawa, ON; 2018.
- [26] Eid SM, Boueiz A, Paranji S, Mativo C, Ba RL, Abougergi MS. Patterns and predictors of proton pump inhibitor overuse among academic and non-academic hospitalists. *Intern Med* 2010;49(23):2561-8.

- [27] Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Codes des médicaments d'exception. Québec: Gouvernement du Québec; 2018.
- [28] Morgan SG, Weymann D, Pratt B, Smolina K, Gladstone EJ, Raymond C, et al. Sex differences in the risk of receiving potentially inappropriate prescriptions among older adults. *Age Ageing* 2016;45(4):535-42.
- [29] 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):1415-27.
- [30] 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.
- [31] 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):1534-49.
- [32] Bookwala J. The role of marital quality in physical health during the mature years. *J Aging Health* 2005;17(1):85-104.
- [33] Möller J, Björkenstam E, Ljung R, Åberg Yngwe M. Widowhood and the risk of psychiatric care, psychotropic medication and all-cause mortality: A cohort study of 658,022 elderly people in Sweden. *Aging Ment Health* 2011;15(2):259-66.
- [34] Manzoli L, Villari P, Pirone G, Boccia A. Marital status and mortality in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Soc Sci Med* 2007;64(1):77-94.
- [35] Fick D, Kolanowski A, Waller J. High prevalence of central nervous system medications in community-dwelling older adults with dementia over a three-year period. *Aging Ment Health* 2007;11(5):588-95.

[36] Hefner G, Stieffenhofer V, Gabriel S, Palmer G, Müller K-M, Röschke J, et al. Side effects related to potentially inappropriate medications in elderly psychiatric patients under everyday pharmacotherapy. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71(2):165-72.

[37] Zeenny R, Wakim S, Kuyumjian Y-M. Potentially inappropriate medications use in community-based aged patients: a cross-sectional study using 2012 Beers criteria. *Clin Interv Aging* 2017;12:65-73.

[38] Hyttinen V, Taipale H, Tanskanen A, Tiihonen J, Tolppanen A-M, Hartikainen S, 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.

[39] Gnjdic 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:gly078-gly.

[40] Guenette L, Sirois C. Pharmacy record registration of acetyl salicylic acid (ASA) prescriptions in Quebec. *J Pharm Pharm Sci* 2012;15(2):252-5.

CHAPITRE 3

LE RÔLE DE L'INFIRMIÈRE POUR OPTIMISER LE TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE DES AÎNÉS ATTEINTS DE DIABÈTE

3.1 RÉSUMÉ

La prise en charge du diabète implique souvent plusieurs médicaments ce qui alourdit le fardeau médicamenteux. L'infirmière peut contribuer à l'optimisation de l'usage des médicaments pour améliorer le traitement du diabète et de ses comorbidités associés, ainsi que favoriser la diminution de l'usage des médicaments potentiellement inappropriés (MPI) chez les aînés.

Le traitement du diabète exige d'une part un contrôle de la glycémie et d'autre part, la prévention d'événements micro- et macro-vasculaires. Le choix des traitements pharmacologiques dépend de plusieurs facteurs, dont l'espérance de vie.

Les MPI, qui sont associés à plusieurs conséquences négatives, sont largement consommés chez les aînés avec le diabète. L'infirmière peut contribuer à la réduction de leur consommation, particulièrement pour les benzodiazépines, les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), certaines médications endocriniennes, les antipsychotiques et les antidépresseurs ciblés par les critères de Beers, qui sont les plus utilisés chez ces individus.

L'infirmière joue un grand rôle en pharmacovigilance. Le travail en interdisciplinarité est essentiel en vue de l'optimisation du profil pharmacologique. Pour y parvenir, il est essentiel de connaître les lignes directrices de pratique clinique du diabète et les MPI selon les critères retenus. Divers outils en ligne sont à sa disposition.

En conclusion, les infirmières occupent une place importante dans l'équipe interdisciplinaire et contribuent aux processus de prescription et de déprescription. En s'impliquant pleinement dans ce rôle, elles contribueront fortement à l'amélioration du traitement pharmacologique de cette population.

J'ai rédigé ce troisième article, ayant pour titre « *Le rôle de l'infirmière pour optimiser le traitement pharmacologique des aînés atteints de diabète* ». La professeure Caroline Sirois a contribué à sa rédaction et en est co-auteure. Il a été accepté pour publication en octobre 2018 dans la revue professionnelle *Perspective infirmière*. Cet article résume quelques résultats de mon projet de maîtrise auquel se sont ajoutées des pistes pour la pratique clinique des infirmières et infirmiers. Pour rédiger le texte, j'ai effectué une recherche documentaire sur l'optimisation de l'usage des médicaments et la déprescription en lien avec le rôle infirmier. Comme seconde auteure, Caroline Sirois a proposé l'idée du texte et des thèmes à aborder, a écrit l'introduction et a révisé l'article.

3.2 INTRODUCTION

Le Québec est une société vieillissante. En 2031, 25,2 % de la population sera âgée de 65 ans et plus. La proportion de personnes de 80 ans et plus passera quant à elle de 4,1 % en 2011 à 11,8 % en 2061 (Institut de la statistique du Québec, 2014). Ce vieillissement favorise notamment l'émergence d'une panoplie de maladies chroniques où le diabète figure parmi les plus fréquentes. Près du quart de la population aînée québécoise souffre en effet de cette maladie (Plante, Sirois, Larocque & Simard, 2015), et la proportion de personnes atteintes devrait s'amplifier avec les années. L'impact du diabète sur le système de santé est ainsi considérable.

Pour réduire les conséquences du diabète, une prise en charge optimale est nécessaire. Cette dernière s'effectue de multiples façons, dont les mesures sur les habitudes alimentaires et l'activité physique (Diabète Canada, 2018). Le traitement pharmacologique constitue une

avenue de traitement presque indispensable pour une vaste majorité d'individus. Non seulement souhaitera-t-on traiter l'hyperglycémie avec les agents antidiabétiques oraux ou l'insuline, mais la prévention ou le traitement des facteurs de risque cardiovasculaires revêt une grande importance pour réduire l'impact associé aux comorbidités cardiométaboliques.

Le fardeau pharmacologique des aînés atteints de diabète peut ainsi devenir lourd. Considérant que l'aîné atteint de diabète présente en outre cinq autres comorbidités en moyenne (Hovstadius & Petersson, 2012), il va sans dire que le nombre de médicaments qu'il devra consommer peut s'avérer important. Notre récente étude démontre, en effet, que les Québécois atteints de diabète âgés entre 66 et 75 ans en 2014-2015 consomment en moyenne 11,8 ($\pm 6,7$) médicaments différents par année (Gagnon, Sirois & Simard, 2019a).

Par son rôle privilégié auprès du patient, l'infirmière est en mesure de contribuer à optimiser le traitement pharmacologique de l'aîné atteint du diabète. Ce texte présente deux perspectives essentielles pour atteindre ce but : assurer une combinaison de traitements du diabète et réduire l'utilisation des médicaments potentiellement inappropriés (MPI).

3.3 LA COMBINAISON DE TRAITEMENTS DU DIABÈTE

Les lignes directrices de pratique clinique permettent d'établir les normes qui guident le choix des thérapies chez les aînés atteints de diabète (Diabète Canada, 2018). En premier lieu, le patient doit débiter par une modification des habitudes de vie par l'alimentation, l'activité physique, l'arrêt tabagique ainsi que l'atteinte ou le maintien d'un poids santé pour contrôler la glycémie et prévenir les maladies cardiaques associées au diabète. Après deux à trois mois, si les cibles ne sont pas atteintes, ou avant dans les cas les plus sévères, une pharmacothérapie est alors introduite. Évidemment, les caractéristiques personnelles, dont l'autonomie fonctionnelle et l'espérance de vie des patients, moduleront le choix des traitements.

Le tableau 9 résume les principales thérapies qui devraient figurer dans une combinaison de traitements du diabète et les raisons qui sous-tendent ces choix. Globalement, un aîné atteint de diabète dont l'espérance de vie est supérieure à 10 ans pourrait bénéficier de quatre types de médicaments : un agent antidiabétique; une thérapie antihypertensive; un traitement hypolipémiant; et un antiplaquettaire. La première étape consiste à introduire la metformine (diabète de type II) pour atteindre les cibles glycémiques. Ensuite, s'ajoutent d'autres agents antidiabétiques selon le patient et sa condition clinique. La thérapie antihypertensive visera une tension artérielle inférieure à 130/80 mmHg. L'introduction d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA) est recommandée pour y parvenir. Un agent hypolipémiant (statines) sera ajouté à la thérapie et devra être ajusté pour que le taux de cholestérol des lipoprotéines de faible densité (C-LDL) soit inférieur à 2,0 mmol/L. Les antiplaquettaires les plus utilisés sont l'acide acétylsalicylique (AAS) ou le clopidogrel, mais on limitera leur usage en prévention secondaire d'un événement cardiovasculaire.

Nous avons mené une étude de cohorte populationnelle auprès des aînés diabétiques québécois âgés entre 66 et 75 ans en 2014-2015 afin de déterminer quelle proportion d'entre eux recevait une combinaison de traitements du diabète, c'est-à-dire au moins un antidiabétique, un antihypertenseur, un hypolipémiant au courant de l'année. Une définition alternative qui inclut également un antiplaquettaire a été élaborée puisque ce médicament est introduit principalement en prévention secondaire d'événement cardiovasculaire. En utilisant les données du Système intégré de surveillance des maladies chroniques du Québec (SISMACQ) (Blais et al., 2014) géré par l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), nous avons pu étudier l'ensemble des individus couverts par le régime d'assurance-médicaments de la Régie de l'assurance-maladie du Québec (les données des médicaments des personnes demeurant en Centre d'hébergement et de soins de longue durée (CHSLD), des personnes avec des assurances privées et des Autochtones ne sont pas incluses dans le SISMACQ). Parmi les 146 710 individus inclus, 58,6 % ont répondu à la première définition de la combinaison de traitements du diabète. Cette proportion diminuait à 41,5 % lorsque les

antiplaquettaires étaient inclus dans la définition de la combinaison de traitements du diabète (Gagnon et al., 2019a).

Tableau 10 : Les constituantes de la combinaison de traitements du diabète chez les aînés selon les lignes directrices de pratique clinique du diabète, 2018

Classe médicamenteuse	Indication pour l'introduction
Agent antidiabétique	Si l'hémoglobine glyquée (HbA _{1c}) \geq 7,1 lorsque les cibles glycémiques ne sont pas atteintes après 2-3 mois de modifications des habitudes de vie ou avant pour les cas plus sévères. Pour les cas de diabète de type I, l'insuline est introduite dès le diagnostic.
Antihypertenseur (IECA ou ARA)	Protection pour les individus en présence de cardiopathie ischémique, maladie artérielle périphérique, maladie cérébrovasculaire ou carotidienne, rétinopathie, néphropathie ou neuropathie et pour les individus âgés de \geq 55 ans avec des facteurs de risque cardiovasculaire.
Hypolipémiant (statines)	Protection cardiovasculaire pour les individus de 40 ans et plus.
Antiplaquettaire	Éviter en prévention primaire, peut être introduit en prévention secondaire.

La faible proportion de personnes traitées amène plusieurs questionnements et suggère que l'infirmière peut jouer un rôle important pour optimiser la thérapie. Les facteurs de risque cardiovasculaire doivent être bien contrôlés afin de réduire les événements. L'infirmière peut s'assurer d'accompagner le patient en vue de changements aux habitudes de vie, mais peut également s'investir dans l'utilisation optimale des thérapies en fonction des critères cliniques, des volontés du patient, des risques de chacune des thérapies et des bénéfices à en

retirer. Nos analyses se sont restreintes aux 66-75 ans puisque les évidences pour les thérapies sont beaucoup plus limitées pour les personnes de grand-âge (Diabète Canada, 2018; Kirkman et al., 2012). Il est ainsi nécessaire de bien évaluer le ratio risque/bénéfice pour chacune des thérapies afin de s'assurer qu'elle est adéquate pour le patient, selon ses volontés et désirs.

3.4 LES MÉDICAMENTS POTENTIELLEMENT INAPPROPRIÉS

Les aînés atteints de diabète consomment une grande quantité de médicaments. Nos analyses auprès des 286 962 aînés québécois atteints de diabète et âgés de 66 ans et plus en 2014-2015 révèlent qu'ils utilisaient en moyenne 12,6 ($\pm 6,7$) médicaments différents par année (Gagnon et al., 2019b). Or, le nombre de médicaments constitue le facteur de risque le plus important pour être exposé aux MPI (Gagnon et al., 2019b ; Morin, Laroche, Texier & Johnell, 2016).

Les MPI sont des médicaments qui ont peu de pertinence clinique parce qu'ils sont associés à des effets indésirables, sont peu efficaces ou peuvent être remplacés par des alternatives plus sécuritaires pour les aînés (American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel [AGS], 2015). Il existe plusieurs listes consensuelles établies par des experts qui détaillent quels produits devraient être évités. Parmi les listes les plus utilisées figurent les critères de Beers (AGS, 2015), émis par la société américaine de gériatrie, de même que les critères STOPP-START (O'Mahony, O'Sullivan, Byrne, O'Connor, Ryan & Gallagher, 2015) qui sont notamment utilisés en Europe.

Nous avons évalué dans quelle mesure les aînés de 66 ans et plus atteints de diabète au Québec ont été exposés à au moins un MPI en 2014-2015. Pour ce faire, nous avons utilisé les critères de Beers, et plus précisément les médicaments à éviter en tout temps. Nous avons adapté cette liste aux médicaments disponibles au Canada. Enfin, comme nous avons utilisé les données du SISMACQ afin de réaliser ces analyses, nous avons également adapté la liste

de MPI aux conditions et caractéristiques des données médico-administratives. Nous avons ainsi constaté que plus de la moitié des aînés (56,1 %) ont consommé au moins un MPI en 2014-2015 (Gagnon et al., 2018b). La figure 1 présente les cinq principaux MPI impliqués et les proportions d'utilisateurs.

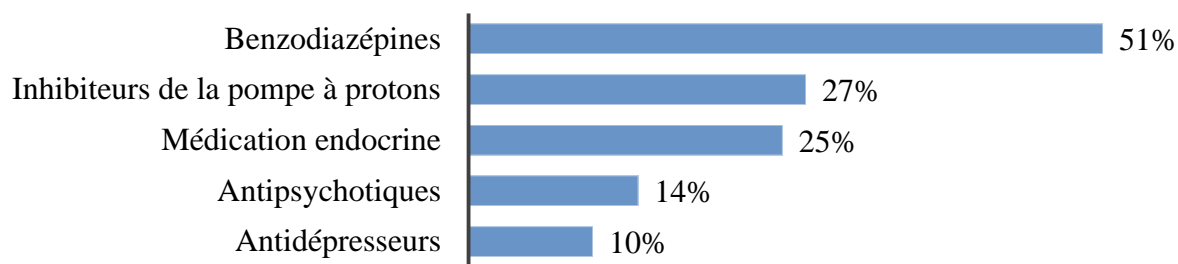


Figure 2 : Top cinq des médicaments potentiellement inappropriés (MPI) les plus utilisés parmi les individus âgés atteints de diabète consommant au moins un MPI

Les benzodiazépines représentent la classe de MPI la plus largement utilisée. Ces médicaments augmentent les risques de démence, de delirium, de chutes et d'accidents de voiture chez les aînés (AGS, 2015). Les aînés sont plus sensibles aux effets de ces médicaments et ont plus de difficulté à les métaboliser et les éliminer (Regroupement des Unités de courte durée gériatriques et des services hospitaliers de gériatrie du Québec [RUSHGQ], 2015). Dans quelques rares situations, telles que pour le sevrage (benzodiazépines et alcool) et pour les cas sévères de trouble anxieux généralisé, les benzodiazépines à longue action peuvent être pertinentes (AGS, 2015). Néanmoins, pour la vaste majorité des individus, le recours aux benzodiazépines est discutable et devrait être réévalué. Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) augmentent quant à eux les risques d'infection au *Clostridium difficile* et de fracture. Ils devraient être utilisés sur une courte période (moins de huit semaines) ou encore chez les individus avec des risques élevés (oesophagite érosive, oesophagite de Barrett, hypersécrétion pathologique ou lors d'un échec de la cessation du traitement) (AGS, 2015). Une grande proportion des utilisateurs identifiés dans notre étude se qualifierait possiblement pour une déprescription de ces médicaments.

La classe de médication endocrine comprend plusieurs médicaments, dont les deux plus fréquents sont des agents antidiabétiques : le chlorpropamide et le glyburide. Ces deux agents augmentent les risques d'hypoglycémie sévère et le chlorpropamide peut induire le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) (AGS, 2015). Le chlorpropamide est maintenant peu utilisé, mais le glyburide demeure une molécule très présente dans la thérapie diabétique. Les risques d'hypoglycémie surpassent les bénéfices potentiels de cette molécule, considérant les alternatives possibles. Les antipsychotiques de première et de seconde génération ne devraient pas être consommés par les aînés sauf pour les cas de schizophrénie, de troubles bipolaires et pour leurs effets antiémétiques lorsqu'administrés durant les traitements de chimiothérapie. Ils sont associés à des risques accrus d'accident vasculaire cérébral, de déclin cognitif et de mortalité chez les individus atteints de démence. Ils sont à utiliser en dernier recours lorsque l'intégrité physique (celle de l'individu ou celle d'autrui) est menacée (AGS, 2015). Plusieurs études ont démontré par ailleurs que les méthodes non pharmacologiques sont plus efficaces que la médication pour les troubles de comportements chez les aînés (Brodaty & Arasaratnam, 2012; Seitz et al., 2012). L'utilisation hors indication de ces produits (ex. comme somnifère) pourrait aussi contribuer à la proportion élevée d'utilisateurs. Aucune donnée probante ne justifie toutefois une telle utilisation et elle devrait être évitée. Finalement, les antidépresseurs ciblés par les critères de Beers (amitriptyline, amoxapine, clomipramine, désipramine, doxépine ($\geq 6\text{mg/jour}$), imipramine, nortriptyline, paroxétine, trimipramine) occasionnent de la sédation par leurs effets anticholinergiques et causent de l'hypotension orthostatique (AGS, 2015). D'autres choix pharmacologiques sont à la disposition des prescripteurs.

Il existe une opportunité importante pour l'infirmière de réduire la consommation de ces MPI. Elle joue un rôle déterminant en première ligne auprès de la clientèle âgée en pharmacovigilance en interdisciplinarité avec, entre autres, les médecins, les pharmaciens et les patients.

3.5 PRESCRIRE ET DÉPRESCRIRE : LES RÔLES DES INFIRMIERS DANS LE CAS DES AÎNÉS ATTEINTS DE DIABÈTE

Les infirmières ont l'avantage d'être facilement accessibles et disponibles. Elles contribuent à l'usage optimal des médicaments en assumant pleinement leurs responsabilités. Tout au long du processus de prescription/déprescription, elles mettent en pratique des activités liées à la pharmacovigilance : évaluer l'état de santé, effectuer la surveillance clinique, assurer le suivi, anticiper, prévenir, déceler et documenter les événements indésirables, etc. (Durand, Brodeur, Gagnon, Maillé & St-Onge, 2011).

Les occasions de revoir le profil pharmacologique sont multiples, mais il est possible de privilégier des moments clés, comme les moments de transition (principalement aux entrées et sorties d'hôpital, changement de l'état de santé, etc.). La réévaluation devrait être effectuée minimalement annuellement. Tous les lieux de pratique (départements d'hôpital, CLSC, GMF, UMF, pratique privée) sont propices à l'optimisation du traitement pharmacologique à différents degrés.

L'étape préalable pour amorcer un processus d'optimisation pour les patients âgés atteints de diabète est de connaître l'existence des lignes directrices de pratique clinique du diabète, et des listes de MPI. Bien que ces listes diffèrent entre elles, elles ont néanmoins plusieurs similitudes. Il importe pour l'infirmière de s'approprier celle qui est généralement adoptée par le milieu de pratique ou encore qui convient le mieux au milieu de soin. L'intégration de ces connaissances dans la pratique permettra à l'infirmière d'exercer de façon plus confiante son jugement clinique envers la médication. Lorsque des MPI semblent devoir être cessés pour le bien du patient, le processus de déprescription doit se faire progressivement. Il exige du temps et la collaboration interprofessionnelle, sans oublier celle incontournable du patient (et de son entourage) (RUSHGQ, 2015; Sirois & Ouellet, 2018). Pour assurer la réussite des interventions de déprescription, il est nécessaire de connaître le patient (état clinique, désirs, objectifs de traitement, etc.). Un lien de confiance privilégié avec le patient favorisera la connaissance d'éléments essentiels : son adhésion au traitement, son usage réel des médicaments (ex. utilise les médicaments du conjoint pour la douleur ou

retire certains médicaments du dispill), le nombre de prescripteurs, la ou les pharmacies communautaires fréquentées (RUSHGQ, 2015). La réalisation de ces étapes s'effectue généralement d'emblée lors d'une première visite à domicile, notamment, mais elle s'accompagne de plusieurs autres étapes subséquentes. Le processus n'en est qu'au début. Des questions doivent être posées, entre autres, sur l'utilité et la pertinence de chaque médicament ou s'il existe une meilleure alternative (RUSHGQ, 2015). La simple identification d'un MPI ou d'une omission potentielle de prescription et l'initiation de démarches en vue d'un changement peuvent représenter un gain considérable pour le patient (Kwan & Farrell, 2013).

Plusieurs outils bilingues en ligne existent pour faciliter la prescription appropriée et la déprescription. Le site www.medstopper.com fournit une grille permettant d'entrer les médicaments utilisés par le patient ainsi que leur indication; l'analyse permet entre autres de déterminer quels produits devraient être priorisés pour la déprescription et la justification sous-jacente est présentée. Le site www.deprescribing.org offre des guides pour faciliter la déprescription de quatre classes de MPI : benzodiazépines, antipsychotiques, IPP et antidiabétiques. Il offre également des dépliants pour les patients avec de l'information utile. Enfin, le site www.choisiravecsoin.org propose plusieurs recommandations pour les professionnels de la santé ainsi que des ressources pour les patients. Chaque recommandation est supportée par plusieurs sources avec des données probantes.

3.6 CONCLUSION

L'optimisation du traitement pharmacologique des aînés atteints de diabète est essentielle étant donné leur nombre élevé de médicaments consommés et de comorbidités associées. Tant le traitement pharmacologique du diabète selon les lignes directrices de pratique clinique que l'usage des MPI sont des éléments importants à examiner. Bien entendu, l'infirmière contribue aux processus de prescription et déprescription en

collaboration interprofessionnelle et avec le patient. Plusieurs ressources sont à sa disposition pour veiller à la pharmacovigilance auprès de cette clientèle à risque.

L'usage approprié de médicaments et la déprescription de MPI sont des enjeux qui dépassent le cadre pharmacologique. L'infirmière peut jouer un rôle prépondérant dans l'atteinte des objectifs en raison de sa position privilégiée auprès du patient, des autres prescripteurs et des autres professionnels de la santé. Sa connaissance des patients, de leurs motivations, de leurs aspirations et volontés fait d'elle une pierre angulaire dans la thérapie. Nul doute qu'en endossant ce rôle pleinement, des différences notables seront observées tant au point de vue individuel du patient, que dans une perspective de santé publique.

3.7 RÉFÉRENCES

- American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel (AGS). (2015). American Geriatrics Society 2015 updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 63(11), 2227-2246. doi: 10.1111/jgs.13702
- Blais, C., Jean, S., Sirois, C., Rochette, L., Plante, C., Larocque, I., . . . Émond, V. (2014). Le Système intégré de surveillance des maladies chroniques du Québec (SISMACQ), une approche novatrice. *Maladies chroniques et blessures au Canada*, 34(4), 247-256.
- Brodsky, H., & Arasaratnam, C. (2012). Meta-Analysis of nonpharmacological interventions for neuropsychiatric symptoms of dementia. *American Journal of Psychiatry*, 169(9), 946-953. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.11101529
- Diabète Canada. (2018). Diabetes Canada 2018 clinical practice guidelines. *Canadian Journal of Diabetes*, 42(suppl. 1), S1-S325.
- Durand, S., Brodeur, J., Gagnon, N., Maillé, L., & St-Onge, J. (2011). *V.I.P., vigilance infirmière en pharmacothérapie : guide d'évaluation et de surveillance clinique des effets des médicaments*. Westmount, Québec: Ordre des infirmières et infirmiers du Québec (OIIQ).
- Gagnon, ME., Sirois, C., Simard, M. (2018a) (soumis au Canadian journal of diabetes). Pharmacological treatment of diabetes in older: a population-based study in Quebec, Canada.
- Gagnon, ME., Sirois, C., Simard, M., Roux, B., Plante, C. (2018b) (soumis au Pharmacoepidemiology and drug safety). Potentially inappropriate medication use in older individuals with diabetes: a population-based study in Quebec, Canada.
- Hovstadius, B., & Petersson, G. (2012). Factors leading to excessive polypharmacy. *Clinics in Geriatric Medicine*, 28(2), 159-172. doi: 10.1016/j.cger.2012.01.001

- Institut de la statistique du Québec. (2014). *Perspectives démographiques du Québec et des régions, 2011-2061*. Québec Repéré à <http://www.stat.gouv.qc.ca/statistiques/population-demographie/perspectives/perspectives-2011-2061.pdf>
- Kirkman, MS., Briscoe, VJ., Clark, N., Florez, H., Haas, LB., Halter, JB., ... Swift, CS. (2012). Diabetes in older adults: consensus report. *Journal of the American Geriatrics Society*, 60(12):2342-2356. doi:10.1111/jgs.12035.
- Kwan, D., & Farrell, B. (2013). Polypharmacy: Optimizing medication use in elderly patients. *Pharmacy Practice*(april/may), 20-25.
- Morin, L., Laroche, M.-L., Texier, G., & Johnell, K. (2016). Prevalence of potentially inappropriate medication use in older adults living in nursing homes: a systematic review. *Journal of the American Medical Directors Association*, 17(9), 862.e861-862.e869. doi: 10.1016/j.jamda.2016.06.011
- O'Mahony, D., O'Sullivan, D., Byrne, S., O'Connor, M. N., Ryan, C., & Gallagher, P. (2015). STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age and Ageing*, 44(2), 213-218.
- Plante, C., Sirois, C., Larocque, I., & Simard, M. (2015). *Utilisation des médicaments antidiabétiques et cardioprotecteurs chez les aînés diabétiques au Québec en 2011-2012*. Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) Repéré à https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2029_medicaments_antidiabetiques_cardioprotecteurs_aines.pdf
- Regroupement des Unités de courte durée gériatriques et des services hospitaliers de gériatrie du Québec (RUSHGQ). (2015). *Guide de gestion médicamenteuse en UCDG*. Repéré à http://www.rqrv.com/fr/document/guide_gestion_medicamenteuse.pdf
- Seitz, D. P., Brisbin, S., Herrmann, N., Rapoport, M. J., Wilson, K., Gill, S. S., . . . Conn, D. (2012). Efficacy and feasibility of nonpharmacological interventions for neuropsychiatric symptoms of dementia in long term care: a systematic review. *Journal of the American Medical Directors Association*, 13(6), 503-506.e502. doi: 10.1016/j.jamda.2011.12.059

Sirois, C., & Ouellet, N. (2018). La déprescription chez les aînés et le rôle des infirmières pour tendre vers des polymédications appropriées, une revue narrative de la littérature. *Revue Francophone Internationale de Recherche Infirmière*, 4(1), 20-29. doi: 10.1016/j.refiri.2017.12.001

CONCLUSION GÉNÉRALE

PRINCIPAUX RÉSULTATS

Pour la première question de recherche (De quoi est composé le profil pharmacologique des aînés québécois atteints de diabète ?), cette étude démontre que les aînés atteints de diabète sont fortement exposés à la polypharmacie (usage de cinq médicaments et plus) et à l'hyperpolypharmacie (usage de dix médicaments et plus). Les trois classes médicamenteuses les plus utilisées selon la classification de l'American Hospital Formulary Service (AHFS) (Régie de l'assurance maladie du Québec, 2016) étaient les médicaments cardiovasculaires (dont les antihypertenseurs, cardiotropes et hypolipémiants), hormones et substituts (dont les hypoglycémifiants oraux, corticostéroïdes et médicaments thyroïdiens) et médicaments du système nerveux central (dont les analgésiques, psychotropes et anxiolytiques, sédatifs et hypnotiques).

Pour la seconde question de recherche (Quels étaient les facteurs associés à la combinaison de traitements du diabète ?), il s'est avéré qu'un peu plus de la moitié des individus de la cohorte faisait usage de la combinaison de traitements sans antiplaquettaire. L'analyse de sensibilité avec la définition alternative constituée de la combinaison des quatre classes de médicaments (c'est-à-dire, en incluant les antiplaquettaires) démontre que cette proportion diminue à près de quatre individus sur dix. Les facteurs identifiés les plus importants étaient principalement la présence de maladie cardiovasculaire et un grand nombre de médicaments (>5).

Pour la troisième question de recherche (Quels étaient les facteurs associés à l'usage de MPI ?), les résultats ont montré que 56 % des individus de la cohorte ont consommé au

moins un MPI dans l'année 2014-2015. Les MPI les plus utilisés, les benzodiazépines, les IPP et la médication endocrine (principalement le glyburide utilisé dans le traitement du diabète) ont été constatés comme les plus fréquents. Les facteurs associés à l'exposition aux MPI, ont établi que le genre féminin, le nombre de comorbidités, être socialement défavorisé, vivre en région rurale et avoir un grand nombre de médicaments (>5) étaient associés à l'usage des MPI.

CONCLUSION

Cette étude met en lumière qu'un individu âgé atteint de diabète, résidant dans la collectivité est largement exposé à la polypharmacie en consommant en moyenne 12 médicaments différents par année. Près de 6 individus sur 10 étaient exposés à la combinaison de traitements du diabète. Plus de la moitié des individus avec le diabète faisaient usage d'au moins un MPI dans la même période, principalement les benzodiazépines, les IPP et le glyburide. Des interventions pour réduire cet usage devraient cibler les femmes, les individus avec des comorbidités, particulièrement avec des maladies psychiatriques et de démences, et les individus consommant un nombre élevé de médicaments. Finalement, les infirmières jouent un rôle majeur pour un usage optimal des médicaments auprès des aînés atteints de diabète. Il est essentiel qu'elles utilisent les outils à leur disposition et qu'elles mettent à profit leur plein potentiel en pharmacovigilance en équipe interdisciplinaire pour optimiser le profil pharmacologique des aînés atteints de diabète.

Cette étude qui fait usage des données médico-administratives comporte des limites puisqu'elle ne tient pas compte des omissions et erreurs de codification possibles, et qu'il y a absence de données cliniques. Ainsi, il n'était pas possible de déterminer la nécessité de prendre un hypoglycémiant oral, de prendre la médication cardioprotectrice ou de la pertinence de faire usage d'un MPI. Cependant, bien que la combinaison de traitements du diabète constitue un traitement légitime pour la majorité des aînés diabétiques elle contribue à la polypharmacie. Ses risques potentiels demandent à être documentés. Les MPI sont, quant

à eux, généralement à éviter. Cette étude ne comporte aucune donnée sur la prise et l'usage du médicament puisque les données accessibles par la base de données ne sont que sur les réclamations. Plusieurs autres variables possiblement confondantes ne sont pas disponibles dans les banques de données telles que l'ethnicité, le statut matrimonial, le revenu, la scolarité, le statut tabagique, le poids, d'autres données sur les habitudes de vie, etc. Certaines de ces variables ont été compensées par les indices de défavorisation sociale et matérielle, mais puisque ce sont des données écologiques, ils sont un proxy des véritables variables, ce qui constitue une limite. En utilisant la base de données SISMACQ, les personnes couvertes par un régime d'assurance médicament privé n'étaient pas incluses. Il aurait été intéressant d'avoir pu comparer les gens couverts par les différents régimes.

Bien que l'étude comporte des limites, d'importantes forces sont à souligner. L'utilisation des données médico-administratives sur cette cohorte populationnelle d'aînés atteints de diabète donne un portrait d'ensemble presque impossible à obtenir autrement. L'étude tient compte de l'espérance de vie des individus atteints de diabète pour la portion de la combinaison de traitements du diabète et de la dernière version des critères de Beers pour la portion des MPI.

Ces nouvelles connaissances pourront entre autres servir aux infirmières à identifier les patients plus à risque où la pharmacovigilance doit être accrue et servir de base pour le développement d'interventions pour optimiser la pharmacothérapie des aînés atteints de diabète. Les diverses lignes directrices de pratique clinique, les listes de MPI et les divers outils de pharmacovigilance à la disposition des infirmières pourraient être introduits en début de parcours académique de l'infirmière pour en favoriser l'acquisition et l'application en pratique.

Cette étude expose la forte prévalence de la polypharmacie des aînés atteints de diabète. D'autres études sont nécessaires pour mieux définir la polypharmacie et ses impacts pour identifier les groupes d'individus les plus à risque d'événements négatifs de santé et optimiser le traitement pharmacologique des aînés. De plus, cette étude permet de mieux comprendre la complexité et les lacunes des traitements chez les personnes âgées atteintes de diabète et

que l'infirmière doit y voir une occasion unique d'agir pour optimiser le traitement de ces personnes. Les opportunités sont de plus en plus présentes dans la clinique pour intervenir dans la pharmacothérapie et l'infirmière pourra travailler de concert avec le patient et les autres professionnels de la santé pour assurer les meilleurs résultats de santé possibles.

ANNEXE I

MÉDICAMENTS CONSIDÉRÉS DANS LA COMBINAISON DE TRAITEMENTS DU DIABÈTE

**MÉDICAMENTS CONSIDÉRÉS DANS LA COMBINAISON DE
TRAITEMENTS DU DIABÈTE**

Classes et sous-classes des médicaments inclus dans la combinaison de traitements du diabète*	Noms des médicaments	Code de dénomination commune†
Hypoglycémiant		
Agonistes récepteurs GLP-1	Exenatide	47867
	Liraglutide	47836
Biguanide	Metformine	5824, 47208
	Metformine + linagliptine	47965
	Metformine + rosiglitazone	46862
	Metformine + saxagliptine	47964
	Metformine + sitagliptine	47807, 47832
Inhibiteurs alpha-glucoside	Acarbose	47151, 46300
Inhibiteurs DPP-4	Alogliptine	48018
	Linagliptine	47881
	Saxagliptine	47817
	Sitagliptine	47715
Inhibiteurs SGLT2	Canagliflozine	48013
Insulines**		68.20.08
Sécrétagogues	Chlorpropamide	1937
	Gliclazide	47329, 46056
	Glimepiride	46799, 47427
	Glimepiride + rosiglitazone	47652
	Glyburide	4264
	Repaglinide	46568
	Tolbutamide	9672, 15184
Thiazolidinediones (TZD)	Pioglitazone	46678, 47392

Classes et sous-classes des médicaments inclus dans la combinaison de traitements du diabète*	Noms des médicaments	Code de dénomination commune†
	Rosiglitazone	46642, 47371
Antihypertenseurs		
Alpha-bloquants	Doxazosine	45625
	Prazosine	37742
	Térazosine	45520
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA)	Candésartan	46529, 47309
	Candésartan + hydrochlorothiazide	46760, 47412
	Éprosartan + hydrochlorothiazide	47532, 47534
	Éprosartan	47389
	Irbésartan	46459, 47282
	Irbésartan + hydrochlorothiazide	47354
	Losartan	47135, 46441
	Losartan + hydrochlorothiazide	47207
	Olmésartan	47763
	Olmésartan + hydrochlorothiazide	47764
	Telmisartan	47333, 46587
	Telmisartan + hydrochlorothiazide	47413
	Telmisartan + almopidine	47889
	Valsartan	46418, 47259

Classes et sous-classes des médicaments inclus dans la combinaison de traitements du diabète*	Noms des médicaments	Code de dénomination commune†
Bêta-bloquants	Valsartan + hydrochlorothiazide	47369
	Acébutalol	45463
	Aténolol	46325, 43670
	Aténolol + chlortalidone	46315
	Bisoprolol	47355
	Labétalol	45243
	Métoprolol	46763, 46780, 38275
	Nadolol	40563
	Nadolol + bendrofluméthiazide	46157
	Oxprénolol	42162
	Pindolol	39016
	Pindolol + hydrochlorothiazide	45408
	Propranolol	8229
	Sotalol	44866
Timolol	38314	
Bloqueurs canal calcique	Amlodipine	47006
	Amlodipine + atorvastatine	47609
	Diltiazem	43228, 47247
	Félodipine	45624
	Nifédipine	46388, 46469, 42708
	Nifédipine + aspirine	47751
	Vérapamil	40550, 46573

Classes et sous-classes des médicaments inclus dans la combinaison de traitements du diabète*	Noms des médicaments	Code de dénomination commune†
Diurétiques	Acide éthacrynique	3562
	Amiloride	41759
	Amiloride + hydrochlorothiazide	41772
	Chlorthalidone	1976
	Furosémide	4173
	Hydrochlorothiazide	4537
	Indapamide	43397
	Metolazone	19440
	Spironolactone	38158, 46572, 9100
	Triamtérène	9763
	Triamtérène + hydrochlorothiazide	38197
	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA)	Bénazépril
Captopril		42071
Cilazapril		47056
Cilazapril + hydrochlorothiazide		47320
Énalapril		45476
Énalapril + hydrochlorothiazide		45572
Fosinopril		47002
Lisinopril + hydrochlorothiazide		47040
Lisinopril		45576
Périndopril + indapamide		47449

Classes et sous-classes des médicaments inclus dans la combinaison de traitements du diabète*	Noms des médicaments	Code de dénomination commune†
	Périndopril	47117
	Quinapril	45629
	Quinapril + hydrochlorothiazide	47301
	Ramipril	47079
	Ramipril + hydrochlorothiazide	47655
	Trandolapril	47250
	Trandolapril + vérapamil	47440
Inhibiteurs de la rénine	Aliskirène	47706
	Aliskirène + hydrochlorothiazide	47823
Autres	Clonidine	10751
	Hydralazine	4524
	Méthyldopa	6136
	Minoxidil	41564
Antiplaquettaires		
Aspirine	Aspirine	46353, 143
	Aspirine + dipyridamole	46077, 47365
	Aspirine + nifédipine	47751
	Aspirine + pravastatine	47595
Bloqueur récepteurs ADP	Clopidogrel	46486, 47307
	Prasugrel	47834
	Ticagrélor	47866
	Ticlopidine	45617
Dipyridamole	Dipyridamole	3094

Classes et sous-classes des médicaments inclus dans la combinaison de traitements du diabète*	Noms des médicaments	Code de dénomination commune†
Hypolipémiants		
Fibrates	Bezafibrate	47092
	Fénofibrate	45574, 46575, 47366, 47373, 47596, 47754
Inhibiteurs absorption cholestérol	Ézétimibe	47456
Niacine	Niacine	47560, 6487
	Niacine + lovastatine	47604
Résines	Cholestyramine	1989
	Colestipol	44905
	Gemfibrozil	44879
Statines	Atorvastatine	46355, 47232
	Atorvastatine + amlodipine	47609
	Cérvastatine	47272, 46425
	Fluvastatine	47083
	Lovastatine	45500
	Lovastatine + niacine	47604
	Pravastatine	45570, 47169
	Pravastatine + aspirine	47595
	Rosuvastatine	46860
Simvastatine	45564, 46854	

*Les combinaisons de médicaments de deux classes différentes sont incluses dans chacune des classes.

**Toutes les sortes d'insulines ont été répertoriées avec le code AHFS 68.20.08 plutôt qu'individuellement avec le code de dénomination commune.

†Code de dénomination commune : Code identifiant la substance active du médicament

ANNEXE II

ADAPTATION DE LA LISTE 2 DES MÉDICAMENTS POTENTIELLEMENT INAPPROPRIÉS DES CRITÈRES DE BEERS 2015

ADAPTATION DE LA LISTE 2 DES CRITÈRES DE BEERS 2015

Médicaments de la liste 2 des critères de Beers après retraits et ajouts	Noms des médicaments	Code de dénomina- tion commune*	Exceptions selon Beers 2015	Adaptations des exceptions
Anticholinergiques				
Antihistaminiques de 1ère génération				
Bromphéniramine	maléate de bromphéniramine	1131		
	bromphéniramine (maléate de)/ phénylpropanolamine (chlorhydrate de)/ phényléphrine (chlorhydrate de)/ dextrométhorphan (bromhydrate)	46058		
Chlorpheniramine	chlorphéniramine (maléate de)	1885, 46730		

Médicaments de la liste 2 des critères de Beers après retraits et ajouts	Noms des médicaments	Code de dénomina- tion commune*	Exceptions selon Beers 2015	Adaptations des exceptions
	épinéphrine (chlorhydrate d')/ chlorphéniramine (maléate de)	45575		
	acetaminophène/ pseudoéphédrine (chlorhydrate)/ chlorphéniramine (maléate de)	46107, 46364		
Clémastine	clémastine (hydrogenofumarate de)	39068		
Cyproheptadine	cyproheptadine (chlorhydrate de)	2379		
Dexbromphéniramine	dexbromphéniramine (maléate)/ pseudoéphédrine (sulfate de)	46257		
Dexchlorphéniramine	dexchlorphéniramine (maléate de)	2639		
Dimenhydrinate	dimenhydrinate	2938		

Médicaments de la liste 2 des critères de Beers après retraits et ajouts	Noms des médicaments	Code de dénomina- tion commune*	Exceptions selon Beers 2015	Adaptations des exceptions
	ergotamine (tartrate de)/ dimenhydrinate	46212		
Diphenhydramine	diphenhydramine (chlorhydrate de)	3107, 46381	Forme orale uniquement	
Doxylamine	dihydrocodone (bitartrate de)/ etafédrine (chlorhydrate d')/ doxylamine (succinate de)/ sodium (citrate de)	46045		
	doxylamine (succinate de) / pyridoxine (chlorhydrate)	46140, 47131		
Hydroxyzine	hydroxyzine (chlorhydrate d')	4706		
Méclizine	méclizine (chlorhydrate de)	5512		

Médicaments de la liste 2 des critères de Beers après retraits et ajouts	Noms des médicaments	Code de dénomina- tion commune*	Exceptions selon Beers 2015	Adaptations des exceptions
	mécilazine (chlorhydrate)/ nicotinique (acide)	46079		
Prométhazine	prométhazine (chlorhydrate de)	8177		
	prométhazine	34336		
	prométhazine base	46439		
Triprolidine	triprolidine (chlorhydrate de)	9945		
Agents antiparkinsoniens				
Benztropine	benztropine (mésylate de)	34323	Forme orale uniquement	
Trihexyphénidyle	trihexyphénidyle (chlorhydrate de)	9828		
Antispasmodiques				

Médicaments de la liste 2 des critères de Beers après retraits et ajouts	Noms des médicaments	Code de dénomina- tion commune*	Exceptions selon Beers 2015	Adaptations des exceptions
Atropine	atropine (sulfate d')	689, 18829, 46721	Forme ophtalmique exclue	
	hydrocortisone/ atropine (sulfate d')	10881		
	diphénoxyate (chlorhydrate de/ atropine (sulfate d'))	45466		
Alcaloïdes de belladone	belladone (alcaloïdes de)/ ergotamine (tartrate d')/ phénobarbital	46118		
	belladone (alcaloïdes de)/ phénobarbital	46307		
Clidinium- Chlordiazépoxyde	chlordiazépoxyde (chlorhydrate de)/ clidinium (bromure de)	46166		

Médicaments de la liste 2 des critères de Beers après retraits et ajouts	Noms des médicaments	Code de dénomina- tion commune*	Exceptions selon Beers 2015	Adaptations des exceptions
Dicyclomine	dicyclomine (chlorhydrate de)	2756		
	dicyclomine (chlorhydrate de)/ phénobarbital	46685		
Hyoscyamine	hyoscyamine (sulfate d')	46205		
Propanthéline	propanthéline (bromure de)	8203		
Scopolamine	scopolamine (bromhydrate de)	8814, 46827		
	scopolamine (méthylbromure de)	8827		
	scopolamine (butylbromure de)	34687		
	scopolamine	46109		
Antithrombotiques				
Dipyridamole	dipyridamole	3094		

Médicaments de la liste 2 des critères de Beers après retraits et ajouts	Noms des médicaments	Code de dénomina- tion commune*	Exceptions selon Beers 2015	Adaptations des exceptions
	acetylsalicylique acide/ dipyridamole	46077, 47365	Forme orale uniquement excluant longue action	
Ticlopidine	ticlopidine (chlorhydrate de)	45617		
Cardiovasculaire				
Alpha-1 bloqueurs périphériques				
Doxazosine	doxazosine (mésylate de)	45625	Éviter l'usage comme un anti- hypertenseur	Inclus sans égard à l'indication
Prazosin	prazosin (chlorhydrate de)	37742		
Térazosine	térazosine (chlorhydrate de)	45520		
Alpha bloqueurs centraux				
Clonidine	clonidine (chlorhydrate de)	10751		

Médicaments de la liste 2 des critères de Beers après retraits et ajouts	Noms des médicaments	Code de dénomina- tion commune*	Exceptions selon Beers 2015	Adaptations des exceptions
Guanfacine	guanfacine (chlorhydrate de)	47979	Éviter l'usage comme un anti- hypertenseur	Inclus sans égard à l'indication
Méthyl dopa	méthyl dopa	6136		
Autres				
Disopyramide	disopyramide	37911		
	disopyramide (phosphate de)	38080		
Dronedarone	dronedarone	47804	Éviter pour les individus avec FA permanente ou insuffisance cardiaque sévère ou récemment décompensée	Inclus pour les individus atteints de FA (CIM-9 : 4273, CIM-10 : I48) ou d'insuffisance cardiaque (CIM-9 : 428, CIM-10 : I50)

Médicaments de la liste 2 des critères de Beers après retraits et ajouts	Noms des médicaments	Code de dénomina- tion commune*	Exceptions selon Beers 2015	Adaptations des exceptions
Digoxine	digoxine	2847	Éviter en première intention pour la FA, insuffisance cardiaque. S'ils sont utilisés pour ces diagnostics, éviter les dosages >0,125 mg/jour	Inclus pour un dosage >0,125 mg/jour, sans égard aux diagnostics
Nifédipine	nifédipine	42708, 46388	Seulement la teneur à action immédiate	

Médicaments de la liste 2 des critères de Beers après retraits et ajouts	Noms des médicaments	Code de dénomina- tion commune*	Exceptions selon Beers 2015	Adaptations des exceptions	
	Amiodarone	amiodarone (chlorhydrate d')	45441	Éviter en première intention de traitement pour la FA sauf si le patient a de l'insuffisance cardiaque ou une hypertrophie du ventricule gauche substantielle	Inclus comme MPI sauf pour les individus avec FA (CIM-9 : 4273, CIM-10 : I48) et insuffisants cardiaques (CIM-9 : 428, CIM-10 : I50)
Système nerveux central					
	Mésylates d'ergoloïdes	ergoloïdes (mésylates de)	46180		
Antidépresseurs					

Médicaments de la liste 2 des critères de Beers après retraits et ajouts	Noms des médicaments	Code de dénomina- tion commune*	Exceptions selon Beers 2015	Adaptations des exceptions
Amitriptyline	amitriptyline (chlorhydrate d')	429		
	amitriptyline (pamoate d')	442		
	perphénazine/ amitriptyline (chlorhydrate d')	46011		
Amoxapine	amoxapine	43696		
Clomipramine	clomipramine (chlorhydrate de)	14781		
Désipramine	désipramine (chlorhydrate de)	2522		
Doxepin >6 mg/d	doxépine (chlorhydrate de)	3198	Seulement pour dosage plus grand que 6mg/jour	Inclus en se fiant au code teneur
Imipramine	imipramine (chlorhydrate d')	4784		
Nortriptyline	nortriptyline (chlorhydrate de)	6578		

Médicaments de la liste 2 des critères de Beers après retraits et ajouts	Noms des médicaments	Code de dénomina- tion commune*	Exceptions selon Beers 2015	Adaptations des exceptions
Paroxétine	paroxétine (chlorhydrate de)	47061		
Protriptyline	protriptyline (chlorhydrate de)	8294		
Trimipramine	trimipramine	9906		
Antipsychotiques conventionnels (première génération)				
Dropéridol	dropéridol	3250	Classe appropriée pour les individus avec un	Les médicaments principalement utilisés comme
	dropéridol/ fentanyl (citrate de)	33855		
Fluphénazine	fluphénazine (chlorhydrate de)	4056	diagnostic de schizophrénie ou de maladie bipolaire, ou qui en font un usage à court terme comme	antiémétiques durant la chimiothérapie (chlorpromazine, perphénazine, prochlorpérazine) ont été exclus de la liste. Tous les autres
	fluphénazine (éнанthane de)	4069		
	fluphénazine (décanoate de)	34284		
Flupenthixol	flupenthixol (décanoate de)	41863		
	flupenthixol (dichlorhydrate de)	43202		

Médicaments de la liste 2 des critères de Beers après retraits et ajouts	Noms des médicaments	Code de dénomina- tion commune*	Exceptions selon Beers 2015	Adaptations des exceptions
Halopéridol	halopéridol	4394, 46292	antiémétique durant la chimiothérapie	sont inappropriés sauf pour les individus avec la schizophrénie (CIM-9 : 295, CIM-10 : F20, F21, F23.2, F25) ou la maladie bipolaire (CIM-9 : 296, CIM-10 : F30, F31).
	halopéridol (décanoate de)	43540, 43826		
Loxapine	loxapine (succinate de)	34219		
	loxapine	37612		
	loxapine (chlorhydrate de)	40745		
Méthotriméprazine	méthotriméprazine	6045		
Pimozide	pimozide	33465		
Thiopropérazine	thiopropazate (chlorhydrate de)	9555		
	thiopropérazine (mésylate de)	9568		
Thiothixène	thiothixène	9620		

Médicaments de la liste 2 des critères de Beers après retraits et ajouts	Noms des médicaments	Code de dénomina- tion commune*	Exceptions selon Beers 2015	Adaptations des exceptions
	thiothixène (chlorhydrate de)	10400		
Thioridazine	thioridazine (chlorhydrate de)	9594		
Trifluopérazine	trifluopérazine (chlorhydrate de)	9802		
	trifluopérazine	34440		
Zuclopendixol	zuclopendixol (acétate de)	47136		
	zuclopendixol (décanoate de)	47137		
	zuclopendixol (dichlorhydrate de)	47138		
Antipsychotiques atypiques (seconde génération)				
Aripiprazole	aripiprazole	47801	Classe	Médicaments
Asenapine	asenapine	47921	inappropriée pour les individus qui	inappropriés sauf pour les individus
Clozapine	clozapine	45580	n'ont pas de	avec la

Médicaments de la liste 2 des critères de Beers après retraits et ajouts	Noms des médicaments	Code de dénomina- tion commune*	Exceptions selon Beers 2015	Adaptations des exceptions
Olanzapine	olanzapine	46318	diagnostic de	schizophrénie
	olanzapine	47197	schizophrénie ou	(CIM-9 : 295,
Palipéridone	palipéridone	47708	de maladie	CIM-10 : F20, F21,
	palipéridone (palmitate de)	47861	bipolaire.	F23.2, F25) ou la
Quétiapine	quétiapine (fumarate de)	47267		maladie bipolaire (CIM-9 : 296, CIM-10 : F30, F31).
Rispéridone	rispéridone	46156, 47052		
Ziprasidone	ziprasidone	47717		
Barbituriques				
Amobarbital	amobarbital	468		
	amobarbital sodique	481		

Médicaments de la liste 2 des critères de Beers après retraits et ajouts	Noms des médicaments	Code de dénomina- tion commune*	Exceptions selon Beers 2015	Adaptations des exceptions
Butabarbital	butabarbital	1157		
	butabarbital sodique	1170		
Butalbital	butalbital/ caféine/ acétylsalicylique (acide)	46012		
	butalbital/ caféine/ acétylsalicylique (acide)/codéine (phosphate de)	46013		
Méphobarbital	méphobarbital	5642		
Pentobarbital	pentobarbital sodique	7124		
Phénobarbital	phénobarbital	7345, 19128, 46558		
	phénobarbital sodique	7358, 17906		

Médicaments de la liste 2 des critères de Beers après retraits et ajouts	Noms des médicaments	Code de dénomina- tion commune*	Exceptions selon Beers 2015	Adaptations des exceptions
	acétylsalicylique (acide)/ phénobarbital/codéine (phosphate de)	46172		
	phénytoïne sodique/ phénobarbital	46338		
	dicyclomine (chlorhydrate de)/ phénobarbital	46685		
Sécobarbital	sécobarbital sodique	8853		
Benzodiazépines de courte et moyenne durée d'action				
Alprazolam	alprazolam	43501		
Bromazépam	bromazépam	43488		
Lorazépam	lorazépam	37950, 46440		

Médicaments de la liste 2 des critères de Beers après retraits et ajouts	Noms des médicaments	Code de dénomina- tion commune*	Exceptions selon Beers 2015	Adaptations des exceptions
Oxazépam	oxazépam	6786		
Témazépam	témazépam	41590		
Triazolam	triazolam	39029		
Benzodiazépine de longue durée d'action				
Clorazépate	clorazépate dipotassique	14768		
Chlordiazépoxyde	chlordiazépoxyde (chlorhydrate de)	1807		
	chlordiazépoxyde (chlorhydrate de)/ clidinium (bromure de)	46166		
Clonazépam	clonazépam	37872		
Diazépam	diazépam	2717, 46161		
Flurazépam	flurazépam (chlorhydrate de)	4095, 46818		

Médicaments de la liste 2 des critères de Beers après retraits et ajouts	Noms des médicaments	Code de dénomina- tion commune*	Exceptions selon Beers 2015	Adaptations des exceptions
Hypnotiques non-benzodiazépines				
Zolpidem	zolpidem tartrate	47912		
Zaleplon	zaleplon	46668		
Zopiclone	zopiclone	46047		
Endocrine				
Thyroïde disséquée	thyroïde	9659		
Estrogènes avec ou sans progestines	estrogènes (conjugués)	43059	Éviter la forme orale et les timbres topiques.	
	estrogènes (estérifiés)	43072		
	estrogènes conjugués biologiques	45582	La forme	
	estrogènes conjugués synthétiques	45583		

Médicaments de la liste 2 des critères de Beers après retraits et ajouts	Noms des médicaments	Code de dénomina- tion commune*	Exceptions selon Beers 2015	Adaptations des exceptions
	estrogènes conjugués biologiques/ médroxyprogestérone (acétate de)	47395	vaginale est acceptable.	
Mégestrol	mégestrol (acétate de)	38483		
Chlorpropamide	chlorpropamide	1937		
Glyburide	glyburide	4264		
Gastrointestinal				
Huile minérale	huile minérale	4498, 42539	Seulement forme orale	
	huile minérale/ glycérine	43657		
	huile minérale/ glycerine/ phénolphtaléine	46017		
Inhibiteurs de la pompe à protons				
Dexlansoprazole	dexlansoprazole	47850		

Médicaments de la liste 2 des critères de Beers après retraits et ajouts	Noms des médicaments	Code de dénomina- tion commune*	Exceptions selon Beers 2015	Adaptations des exceptions
Ésoméprazole	ésoméprazole magnésium	46761	Usage >8	IPP inclus comme inappropriés si non présence
	esoméprazole (magnésium trihydraté)	47418	semaines sauf pour les individus à haut risque	
Lansoprazole	lansoprazole	47140	(gastroentérite éosinophile, usage de	concomitante de corticostéroïdes oraux ou d'AINS
Oméprazole	oméprazole	45519	usage de	corticostéroïdes oraux ou usage chronique d'AINS),
	oméprazole magnésien	46713, 47146	corticostéroïdes oraux ou usage	
Pantoprazole	oméprazole (base ou magnésien)	47622	chronique d'AINS),	œsophagite (érosive ou de Barrett), hypersécrétion
	pantoprazole sodique	46365, 47234	œsophagite (érosive ou de Barrett),	
	pantoprazole (magnésien ou sodique)	47616	hypersécrétion	

Médicaments de la liste 2 des critères de Beers après retraits et ajouts	Noms des médicaments	Code de dénomina- tion commune*	Exceptions selon Beers 2015	Adaptations des exceptions
Rabéprazole	rabéprazole sodique	47432	pathologique ou nécessité démontrée de poursuivre le traitement	
Analgésiques				
Mépidine	mépidine (chlorhydrate de)	5603, 46412		
Pentazocine	pentazocine (chlorhydrate de)	44528		
AINS oraux				
Aspirine (>325 mg/jour)	acétylsalicylique (acide)	143, 46353	Éviter utilisation chronique, sauf si les autres	AINS inclus (sauf l'indométhacine, et le kétorolac) comme
	acétylsalicylique (acide)/ codéine (phosphate de)	38184		

Médicaments de la liste 2 des critères de Beers après retraits et ajouts	Noms des médicaments	Code de dénomina- tion commune*	Exceptions selon Beers 2015	Adaptations des exceptions
	orphénadrine (citrate de)/ acétylsalicylique (acide)/ caféine	46094	alternatives ne sont pas efficaces	inappropriés sauf si présence d'un IPP ou
	acétylsalicylique (acide)/ calcium (carbonate de)/ magnésium (carbonate de)/ magnésium (oxyde de)	46232	et que le patient peut prendre un IPP ou du misoprostol	du misoprostol, en se fiant aux codes forme >325 mg pour l'aspirine
	dipyridamole/ acétylsalicylique (acide)	47365		
Diclofénac	diclofénac sodique	41694		
	diclofénac (potassique ou sodique)	47078		
Diflunisal	diflunisal	43150		
Étodolac	étodolac	46256, 47122		

Médicaments de la liste 2 des critères de Beers après retraits et ajouts	Noms des médicaments	Code de dénomina- tion commune*	Exceptions selon Beers 2015	Adaptations des exceptions
Fenoprofène	fenoprofène calcique	33803		
Ibuprofène	ibuprofène	4745, 46654		
	ibuprofène/ pseudoéphédrine (chlorhydrate de)	47506		
	ibuprofène/ méthocarbamol	47570		
Kétoprofène	kétoprofène	38691		
Acide méfénamic	méfénamique (acide)	44359		
Méloxicam	méloxicam	47385		
Nabumétone	nabumétone	47084		
Naproxen	naproxen sodique	46152, 46335		
	naproxen	46626		

Médicaments de la liste 2 des critères de Beers après retraits et ajouts	Noms des médicaments	Code de dénomina- tion commune*	Exceptions selon Beers 2015	Adaptations des exceptions
Oxaprozin	oxaprozine	46347		
Piroxicam	piroxicam	42019		
	piroxicam-B-cyclodextrine	46638		
Sulindac	sulindac	40381		
Indométhacine	indométhacine	4810	Éviter en tout	
Kétorolac	kétorolac (trométhamine de)	46006, 47066	temps avec ou sans IPP ou misoprostol	
Relaxants musculaires				
Carisoprodol	carisoprodol	46167		
Chlorzoxazone	chlorzoxazone/ acétaminophène	46143, 46421		

Médicaments de la liste 2 des critères de Beers après retraits et ajouts	Noms des médicaments	Code de dénomina- tion commune*	Exceptions selon Beers 2015	Adaptations des exceptions
Cyclobenzaprine	cyclobenzaprine (chlorhydrate de)	38873		
	cyclobenzaprine	46516		
Méthocarbamol	méthocarbamol	6019		
	méthocarbamol/ acétylsalicylique (acide)/ codéine phosphate)	46098		
	méthocarbamol/ acétaminophène	46183		
	méthocarbamol/ acétaminophène/ codéine (phosphate de)	46871		
	ibuprofène/ méthocarbamol	47570		
Orphénadrine	orphénadrine (chlorhydrate d')	6734		
	orphénadrine (citrate d')	6747		

Médicaments de la liste 2 des critères de Beers après retraits et ajouts	Noms des médicaments	Code de dénomina- tion commune*	Exceptions selon Beers 2015	Adaptations des exceptions
	orphénadrine (citrate de)/ acétylsalicylique (acide)/ caféine	46094		
	orphénadrine (citrate d')/ AAS	46254		
Génitourinaire				
Desmopressine	desmopressine (acétate de)	38587, 46859	Éviter pour traiter l'énurésie ou polyurie nocturne	Inclus sans égard à l'indication

*Code de dénomination commune : Code identifiant la substance active du médicament

AAS : Acide acétylsalicylique

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

CIM : Classification internationale des maladies et des problèmes de santé connexes

FA : Fibrillation auriculaire

IPP : Inhibiteur de la pompe à protons

MPI : Médicament potentiellement inapproprié

RÉFÉRENCES

- American Geriatrics Society Beers criteria update expert panel. (2012). American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*, 60(4), 616-631. doi: 10.1111/j.1532-5415.2012.03923.x
- American Geriatrics Society Beers criteria update expert panel. (2015). American Geriatrics Society 2015 updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*, 63(11), 2227-2246. doi: 10.1111/jgs.13702
- Blais, C., Jean, S., Sirois, C., Rochette, L., Plante, C., Larocque, I., . . . Émond, V. (2014). Quebec Integrated Chronic Disease Surveillance System (QICDSS), an innovative approach. *Chronic Dis Inj Can*, 34(4), 226-235.
- Canadian Diabetes Association. (2017). Diabetes statistics in Canada. Repéré le 05/17/2018], à <http://www.diabetes.ca/how-you-can-help/advocate/why-federal-leadership-is-essential/diabetes-statistics-in-canada>
- Canadian Diabetes Association clinical practice guidelines expert committee. (2008). Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes*, 32(Suppl. 1), S1-S201.
- Canadian Diabetes Association clinical practice guidelines expert committee. (2013). Canadian Diabetes Association 2013 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes*, 37(suppl. 1), S1-S212.
- Canadian Institute for Health Information. (2018). *Drug use among seniors in Canada, 2016*. Ottawa, ON: Repéré à <https://www.cihi.ca/sites/default/files/document/drug-use-among-seniors-2016-en-web.pdf>.
- Chen, C.-C., & Cheng, S.-H. (2016). Potentially inappropriate medication and health care outcomes: An instrumental variable approach. *Health Services Research*, 51(4), 1670-1691. doi: 10.1111/1475-6773.12417
- Commissaire à la santé et au bien-être (CSBE). (2009). *Perceptions et expériences des médecins de première ligne : le Québec comparé*. Québec: Gouvernement du Québec
Repéré à http://www.csbe.gouv.qc.ca/fileadmin/www/2009/CWF/CSBE_ResultatsEnquetesCWF2009.pdf.

- Davis, W. A., Zilkens, R. R., Starkstein, S. E., Davis, T. M. E., & Bruce, D. G. (2017). Dementia onset, incidence and risk in type 2 diabetes: A matched cohort study with the Fremantle Diabetes Study Phase I. *Diabetologia*, *60*(1), 89-97. doi: 10.1007/s00125-016-4127-9
- Denton, F. T., & Spencer, B. G. (2010). Chronic health conditions : Changing prevalence in an aging population and some implications for the delivery of health care services. *Can J Aging*, *29*(1), 11-21. doi: 10.1017/S0714980809990390
- Diabetes Canada clinical practice guidelines expert committee. (2018). Diabetes Canada 2018 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes*, *42*(Suppl 1), S1-S325.
- Durand, S., Brodeur, J., Gagnon, N., Maillé, L., & St-Onge, J. (2011). *V.I.P., vigilance infirmière en pharmacothérapie : guide d'évaluation et de surveillance clinique des effets des médicaments*. Westmount, Québec: Ordre des infirmières et infirmiers du Québec (OIIQ).
- Endres, H. G., Kaufmann-Kolle, P., Steeb, V., Bauer, E., Böttner, C., & Thürmann, P. (2016). 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*, *11*(2), e0146811. doi: 10.1371/journal.pone.0146811
- Fabbietti, P., Ruggiero, C., Sganga, F., Fusco, S., Mammarella, F., Barbini, N., . . . Di Rosa, M. (2018). Effects of hyperpolypharmacy and potentially inappropriate medications (PIMs) on functional decline in older patients discharged from acute care hospitals. *Arch Gerontol Geriatr.*, *77*, 158-162. doi: 10.1016/j.archger.2018.05.007
- Gagnon, M. E., Plante, C., Larocque, I., Simard, M., & Sirois, C. (2014). *Polypharmacie chez les aînés québécois atteints de diabète*. Communication présentée à la Congrès du Conseil professionnel Diabète Québec, Québec.
- Giorda, C. B., Picariello, R., Nada, E., Tartaglino, B., Marafetti, L., Costa, G., . . . Gnani, R. (2014). Comparison of direct costs of type 2 diabetes care: Different care models with different outcomes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, *24*(7), 717-724. doi: 10.1016/j.numecd.2014.01.009
- Hovstadius, B., & Petersson, G. (2012). Factors leading to excessive polypharmacy. *Clin Geriatr Med*, *28*(2), 159-172. doi: 10.1016/j.cger.2012.01.001
- Huber, C. A., Brändle, M., Rapold, R., Reich, O., & Rosemann, T. (2016). A set of four simple performance measures reflecting adherence to guidelines predicts

- hospitalization: a claims-based cohort study of patients with diabetes. *Patient Preference Adherence*, 10, 223-231. doi: 10.2147/PPA.S99895
- Hux, J. E., Ivis, F., Flintoft, V., & Bica, A. (2002). Diabetes in Ontario. *Diabetes Care*, 25(3), 512.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). (2015). *Ordonnances collectives*. Repéré à <http://www.inesss.qc.ca/activites/ord-coll-et-prescription-infirmiere/ordonnances-collectives.html>.
- Kuhn-Thiel, A. M., Weiß, C., Wehling, M., & The FORTA authors/expert panel members. (2014). Consensus validation of the FORTA (Fit FOR The Aged) list: A clinical tool for increasing the appropriateness of pharmacotherapy in the elderly. *Drugs & aging*, 31(2), 131-140. doi: 10.1007/s40266-013-0146-0
- Laroche, M.-L., Charmes, J.-P., & Merle, L. (2007). Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 63(8), 725-731. doi: 10.1007/s00228-007-0324-2
- Lehnert, T., Heider, D., Leicht, H., Heinrich, S., Corrieri, S., Luppá, M., . . . König, H.-H. (2011). Review: Health care utilization and costs of elderly persons with multiple chronic conditions. 68(4), 387-420. doi: 10.1177/1077558711399580
- Lin, P.-J., Kent, D. M., Winn, A., Cohen, J. T., & Neumann, P. J. (2015). Multiple chronic conditions in type 2 diabetes mellitus: Prevalence and consequences. *Am J Manag Care*, 21(1), e23-34.
- Manteuffel, M., Williams, S., Chen, W., Verbrugge, R. R., Pittman, D. G., & Steinkellner, A. (2014). Influence of patient sex and gender on medication use, adherence, and prescribing alignment with guidelines. *J Womens Health (Larchmt)*, 23(2), 112-119. doi: 10.1089/jwh.2012.3972
- Morgan, S. G., Hunt, J., Rioux, J., Proulx, J., Weymann, D., & Tannenbaum, C. (2016). Frequency and cost of potentially inappropriate prescribing for older adults: a cross-sectional study. *CMAJ Open*, 4(2), E346-E351. doi: 10.9778/cmajo.20150131
- Nothelle, S. K., Sharma, R., Oakes, A. H., Jackson, M., & Segal, J. B. (2017). Determinants of potentially inappropriate medication use in long-term and acute care settings: A systematic review. *J Am Med Dir Assoc.*, 18(9), 806.e801-806.e817. doi: 10.1016/j.jamda.2017.06.005
- O'Mahony, D., O'Sullivan, D., Byrne, S., O'Connor, M. N., Ryan, C., & Gallagher, P. (2015). STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age and Ageing*, 44(2), 213-218. doi: 10.1093/ageing/afu145

- Ordre des infirmières et infirmiers du Québec (OIIQ). (2017). Cadre légal pour la pratique de l'infirmière praticienne spécialisée. Repéré le 2017-02-16, à <http://www.oiiq.org/pratique-infirmiere/champ-dexercice/cadre-legal/cadre-legal-pour-la-pratique-de-lips>
- Ouhoumane, N. (2010). *Impact du diabète sur la mortalité à la suite d'une hospitalisation pour un premier infarctus aigu du myocarde au Québec*. (Thèse doctoral thesis), Université Laval.
- Pampalon, R., Hamel, D., Gamache, P., Philibert, M., Raymond, G., & Simpson, A. (2012). An area-based material and social deprivation index for public health in Quebec and Canada. *Can J Public Health, 103*(8 [suppl. 2]), S17-S22.
- Pampalon, R., Hamel, D., Gamache, P., Philibert, M., Raymond, G., & Simpson, A. (2012). An area-based material and social deprivation index for public health in Québec and Canada. *Can J Public Health, 103*(8 [Suppl. 2]), S17-22.
- Plante, C., Sirois, C., Larocque, I., & Simard, M. (2015). *Utilisation des médicaments antidiabétiques et cardioprotecteurs chez les aînés diabétiques au Québec en 2011-2012*. Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) Repéré à https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2029_medicaments_antidiabetiques_cardioprotecteurs_aines.pdf.
- Price, S. D., Holman, C. D. A. J., Sanfilippo, F. M., & Emery, J. D. (2014). Association between potentially inappropriate medications from the Beers criteria and the risk of unplanned hospitalization in elderly patients. *Ann Pharmacother, 48*(1), 6-16. doi: 10.1177/1060028013504904
- Public Health Agency of Canada. (2011). *Diabetes in Canada: Facts and figures from a public health perspective*. Ottawa, Canada: Repéré à <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/migration/phac-aspc/cd-mc/publications/diabetes-diabete/facts-figures-faits-chiffres-2011/pdf/facts-figures-faits-chiffres-eng.pdf>.
- Reeve, E., Gnjjidic, D., Long, J., & Hilmer, S. (2015). A systematic review of the emerging definition of 'deprescribing' with network analysis: implications for future research and clinical practice. *Br. J. Clin. Pharmacol, 80*(6), 1254-1268. doi: 10.1111/bcp.12732
- Régie de l'assurance maladie du Québec. (2016). *Guide administratif - Liste des médicaments, Annexe X*.

- Reich, O., Rosemann, T., Rapold, R., Blozik, E., & Senn, O. (2014). Potentially inappropriate medication use in older patients in Swiss managed care plans: Prevalence, determinants and association with hospitalization. *PLoS ONE*, 9(8), e105425. doi: 10.1371/journal.pone.0105425
- Rojo-Martínez, G., Valdés, S., Colomo, N., Lucena, M. I., Gaztambide, S., Gomis, R., . . . Soriguer, F. (2013). Use of drugs related to the treatment of diabetes mellitus and other cardiovascular risk factors in the Spanish population. The di@bet.es study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 66(11), 854-863. doi: 10.1016/j.rec.2013.05.027
- Schisterman, E. F., Cole, S. R., & Platt, R. W. (2009). Overadjustment bias and unnecessary adjustment in epidemiologic studies. *Epidemiology*, 20(4), 488.
- Shah, B. M., & Hajjar, E. R. (2012). Polypharmacy, adverse drug reactions, and geriatric syndromes. *Clin Geriatr Med*, 28(2), 173-186. doi: 10.1016/j.cger.2012.01.002
- Sirois, C., Moisan, J., Poirier, P., & Grégoire, J. P. (2008). Underuse of cardioprotective treatment by the elderly with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*, 34(2), 169-176. doi: 10.1016/j.diabet.2007.12.004
- Sirois, C., & Ouellet, N. (2018). La déprescription chez les aînés et le rôle des infirmières pour tendre vers des polymédications appropriées, une revue narrative de la littérature. *Revue Francophone Internationale de Recherche Infirmière*, 4(1), 20-29. doi: 10.1016/j.refiri.2017.12.001
- Sloan, F. A., Bethel, M. A., Lee, P. P., Brown, D. S., & Feinglos, M. N. (2004). Adherence to guidelines and its effects on hospitalizations with complications of type 2 diabetes. *Rev Diabet Stud*, 1(1), 29-38. doi: 10.1900/RDS.2004.1.29
- Tuligenga, R. H., Dugravot, A., Tabák, A. G., Elbaz, A., Brunner, E. J., Kivimäki, M., & Singh-Manoux, A. (2014). Midlife type 2 diabetes and poor glycaemic control as risk factors for cognitive decline in early old age: A post-hoc analysis of the Whitehall II cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2(3), 228-235. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70192-X
- Voyer, P. (2013). L'usage optimal des médicaments chez les aînés en perte d'autonomie *Soins infirmiers aux aînés en perte d'autonomie* (2e éd., pp. 417-447). Montréal: Pearson ERPI.
- Wawruch, M., Zikavska, M., Wsolova, L., Kuzelova, M., Tisonova, J., Gajdosik, J., . . . Kristova, V. (2008). Polypharmacy in elderly hospitalised patients in Slovakia. *Pharm World Sci*, 30(3), 235-242. doi: 10.1007/s11096-007-9166-3

Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree, R., & King, H. (2004). Global prevalence of diabetes estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 27(5), 1047-1053.