

## Portrait de la population gériatrique et médicaments problématiques chez cette clientèle

Lise Grenier-Gosselin

### Résumé

**Objectif :** Établir un portrait de la population âgée au regard de l'utilisation des médicaments. Détailler le plus clairement possible les médicaments problématiques et les problèmes liés aux médicaments en gériatrie.

**Sources de données :** Une recherche des statistiques a été réalisée dans les bases de données du bureau de la statistique du Québec pour l'année 2007 et de la Régie de l'assurance maladie du Québec pour l'année 2006. De plus, une revue de la littérature médicale à l'aide de PubMed a été effectuée depuis les années 2000.

**Analyse des données :** Le nombre de personnes âgées croît d'année en année. L'utilisation de multiples médicaments augmente avec l'âge. Bien traiter les maladies sans porter préjudice à la personne âgée est un équilibre difficile à atteindre pour les professionnels de la santé. Ce texte traite de la polypharmacie, des médicaments inappropriés et de la sous-utilisation médicamenteuse.

**Conclusion :** Est-il possible que l'omission de prescrire un médicament indiqué, le manque de suivi régulier des dossiers pharmacologiques des personnes âgées fragiles, l'absence de renseignements sur la connaissance que le sujet âgé a de sa maladie et des choix de traitement qu'il exprime, la rupture dans la continuité des soins, une formation insuffisante en gériatrie soient des problèmes liés à la prescription médicamenteuse bien plus prévalents que l'usage d'un médicament inapproprié ?

**Mots clés :** polypharmacie, médicaments inappropriés, médicaments et personnes âgées, effets indésirables des médicaments et personnes âgées.

### Introduction

Comme partout dans le monde, la population québécoise continue de vieillir. En 2007, 14,4 % de la population de la province avait atteint ou dépassé l'âge de 65 ans. Cette proportion était de 13,3 % en 2001. Les projections démographiques prédisent un accroissement continu du vieillissement pour atteindre 18 % en 2016, 24 % en 2026 et probablement 31 % en 2051. Le même phénomène s'observe à travers de nombreux pays dans le monde. Les estimations du taux de personnes âgées, toujours pour l'année

2007, sont de 21 % au Japon, 20 % en Italie, 19 % en Allemagne, 16 % en France, 12 % aux États-Unis<sup>1</sup>. Les données démographiques démontrent aussi que la population des personnes ayant atteint ou dépassé 80 ans est celle qui connaît la plus forte croissance. Ces gens sont nombreux à souffrir de maladies chroniques et ils ont une espérance de vie de trois ans au maximum<sup>2</sup>.

Une étude nationale américaine a conclu que plus de 50 % des femmes et plus de 40 % des hommes âgés avaient pris au moins cinq médicaments différents dans la semaine ayant précédé le sondage téléphonique et qu'environ 12 % de ces personnes, sans égard au sexe, en avaient consommés dix ou plus<sup>3</sup>. En Europe, 51 % des personnes âgées étudiées avaient consommé au moins six médicaments la semaine ayant précédé l'entretien téléphonique<sup>4</sup>. La littérature médicale estime que 10 à 25 % des personnes âgées sont considérées comme *fragiles* et demeurent majoritairement dans la communauté<sup>5</sup>. Les personnes âgées recevant des soins à domicile prendraient régulièrement huit médicaments en moyenne<sup>6</sup>.

Les personnes âgées participant au programme de la Régie de l'assurance maladie du Québec ont reçu un remboursement pour une moyenne de 77,6 ordonnances par personne en 2006, soit environ 6,5 médicaments prescrits par personne et par mois<sup>7</sup>.

En ce qui concerne les personnes âgées vivant en centre d'hébergement, une étude épidémiologique américaine dénombre 8,8 médicaments par patient<sup>8</sup>. Au CSSS de la Vieille-Capitale, les 1450 usagers en hébergement ont reçu une moyenne de 9,62 médicaments pendant l'année 2007-2008. C'est donc dire que l'emploi concomitant de plusieurs médicaments est monnaie courante en gériatrie.

Bien traiter les maladies sans qu'il en résulte de préjudices pour la personne âgée est un équilibre difficile à atteindre pour les professionnels de la santé. L'utilisation adéquate des médicaments chez les personnes âgées est un enjeu majeur dans l'élaboration des politiques ministérielles. Les effets indésirables comme motif principal

---

*Lise Grenier-Gosselin, B.Pharm., D.P.H., M.Sc., est pharmacienne et adjointe clinique au Département de pharmacie du CSSS de la Vieille-Capitale*

d'hospitalisation des personnes âgées représentent 10 à 30 % de toutes les admissions à l'hôpital<sup>9,10</sup>. En cours d'hospitalisation, près de 40 % des personnes âgées se feront prescrire un médicament sans indication valable<sup>11</sup>. Paradoxalement, le quart des personnes âgées atteintes d'insuffisance cardiaque ou d'ostéoporose ne recevra pas la thérapie optimale pour traiter ces conditions<sup>12</sup>. Trop de médicaments d'un côté, pas suffisamment de l'autre, alors, comment s'y prendre comme pharmacien, membre de l'équipe médicale, pour améliorer les soins aux personnes âgées, plus particulièrement les soins pharmaceutiques ?

Dans ce texte, nous nous pencherons sur la question des médicaments problématiques en gériatrie en traitant les thèmes suivants : la polypharmacie, les médicaments inappropriés, la sous-utilisation médicamenteuse.

## La polypharmacie

La polypharmacie se définit essentiellement en deux volets. L'utilisation concomitante de plusieurs médicaments est bien sûr le premier volet **ET** l'utilisation d'un ou de plusieurs médicaments dits « inutiles » représente le deuxième volet de cette définition<sup>11</sup>.

### Nombre de médicaments

Il n'existe aucune frontière précisant qu'au-delà d'un certain nombre de médicaments on tombe dans la polypharmacie. Toutefois, de nombreuses études ont démontré qu'il existe une relation directement proportionnelle et parfois exponentielle entre l'augmentation du nombre de médicaments et l'apparition d'effets indésirables médicamenteux, le risque d'interactions médicamenteuses et de duplication, la prise d'un médicament pour soulager les effets indésirables d'un autre et les problèmes d'observance<sup>13-14</sup>.

### Médicaments inutiles

La présence d'un médicament inutile au profil pharmacologique des personnes âgées est fréquente. Elle se rencontre chez environ 50 % des personnes âgées<sup>15-16</sup>. La polypharmacie dans ce contexte n'est plus seulement un facteur de risque pouvant contribuer à l'augmentation des problèmes potentiellement liés à la pharmacothérapie, mais il s'agit bien ici d'un marqueur possible d'un problème de qualité des soins.

Un médicament est qualifié d'inutile s'il est utilisé en l'absence d'indication, s'il n'a pas démontré son efficacité ou s'il y a duplication, par exemple. À l'aide d'une échelle de mesure validée, le MAI (*Medication Appropriateness Index*)<sup>17</sup>, quelques études démontrent que l'absence d'indication et l'absence d'efficacité sont ex aequo et représentent 80 % des situations où un médicament est jugé inutile<sup>15-16</sup>.

#### 1- Absence d'indication

Chez les personnes âgées, plusieurs situations nous offrent l'occasion d'évaluer l'indication d'un médicament :

- a) Lors d'une admission dans un établissement de santé ;
- b) En séjour post-hospitalier faisant suite à un événement aigu. Combien de fois n'avons-nous pas révisé un dossier pharmacologique d'une personne âgée ayant été hospitalisée pour une pneumonie et recevant toujours un ou deux bronchodilatateurs en association avec un corticostéroïde trois ou quatre mois après son retour à la maison et après s'être complètement remise de cette maladie aiguë ?
- c) En présence de nombreux prescripteurs ;
- d) Lors d'un changement de l'état de santé général avec apparition de nouveaux symptômes : chutes, incontinence urinaire, perte d'autonomie. Par ailleurs, les médicaments les plus souvent responsables d'effets indésirables en situation de post-hospitalisation chez 1/3 des personnes âgées fragiles sont la warfarine, les diurétiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), les hypoglycémifiants oraux, les anticholinergiques, les antibiotiques et les anti-inflammatoires non stéroïdiens<sup>5</sup> ;
- e) Lors d'un trouble de comportement d'apparition récente ;
- f) En l'absence de données probantes ; par exemple, l'utilisation des inhibiteurs de la cholinestérase pour traiter l'agitation des personnes âgées souffrant de démence<sup>18</sup> ;
- g) Lors d'une révision du profil pharmacologique avec l'équipe médicale ; par exemple, reconsidérer un traitement à visée préventive lorsque l'espérance de vie est courte<sup>2</sup>.

#### 2- Absence d'efficacité

Les étapes essentielles à l'évaluation d'un nouveau médicament résident dans l'énumération du pourquoi, du comment et du combien.

Pourquoi ce médicament a-t-il été prescrit ? L'intention thérapeutique et les cibles à atteindre sont préliminaires à la bonne prescription. Voici quelques exemples :

- a) Diminuer de la tension artérielle systolique de 20 mm Hg en deux mois ;
- b) Stabiliser le déclin des fonctions mentales supérieures ;
- c) Soulager la douleur, de 7/10 sur une échelle visuelle analogique elle passera à 2/10 en moins d'une semaine ;
- d) Rétablir une hémoglobine glyquée A1c à une valeur entre 6 et 7 % en moins de six mois.

En identifiant les objectifs recherchés, le pharmacien établira plus facilement le comment :

- a) Mesurer la tension artérielle une fois par jour et pendant trois jours consécutifs à l'introduction du médicament et aux changements de posologie ;

- b) Appliquer le Folstein (MMSE, Mini Mental State Evaluation) deux mois après l'introduction d'un inhibiteur de la cholinestérase et tous les six mois par la suite ;
- c) Et ainsi de suite.

Le combien servira à déterminer la fréquence et la durée du suivi, le moment de la révision lorsqu'une stabilité sera atteinte. Il est clair, néanmoins, que les moyens de communication des informations et les liens à faire demeurent un défi quotidien.

En résumé, chaque médicament et la somme de tous les médicaments utilisés par une personne âgée apportent leurs lots d'avantages et d'inconvénients. L'usage de plusieurs agents pharmacologiques est parfois nécessaire, cependant, il est primordial de reconnaître les risques inhérents à la polypharmacie (Figure 1). La maladie iatrogène et même la mort découlent souvent de la polypharmacie.

### Les médicaments potentiellement inappropriés

Depuis la parution en 1991 des critères de Beers et collaborateurs, énumérant un bon nombre de médicaments à proscrire ou à éviter la plupart du temps chez les personnes âgées, la littérature médicale n'a eu de cesse d'élaborer de nouveaux critères de qualité pour assurer une médication adéquate des personnes âgées<sup>17, 19-21</sup> et de nouveaux indica-

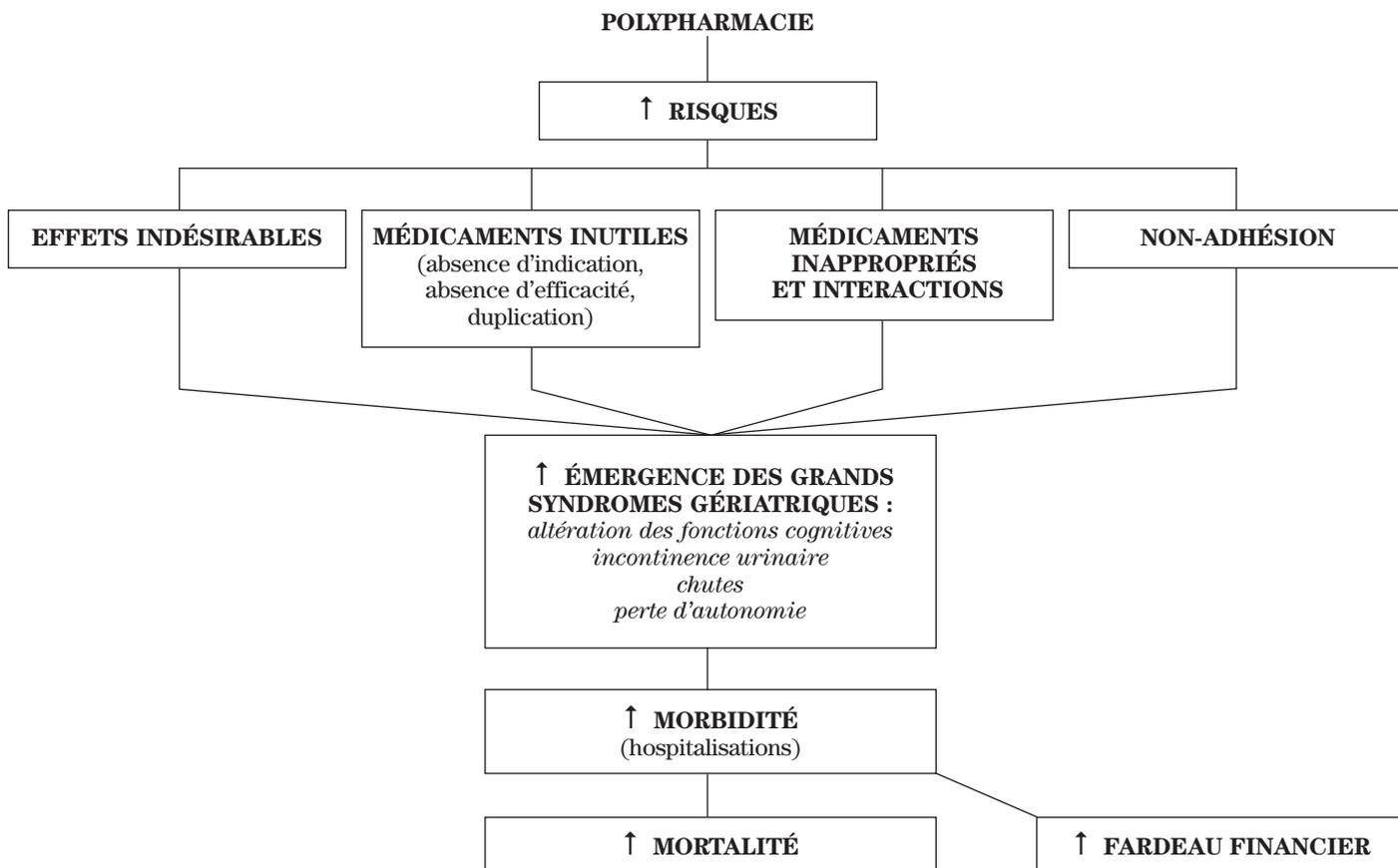
teurs mesurant les impacts de certaines classes pharmacologiques sur les activités de la vie quotidienne ou de la vie domestique de ces dernières<sup>22-23</sup>. De plus, la recherche fondamentale a permis d'identifier davantage les mécanismes pharmacocinétiques impliqués dans le métabolisme et l'élimination des médicaments, facilitant ainsi l'étude des interactions médicamenteuses et permettant davantage l'individualisation des doses de médicaments. En dernier lieu, un médicament est potentiellement inapproprié si le patient ne le prend pas correctement.

### Critères de qualité

Quoique les critères de Beers fassent encore référence dans la littérature scientifique, il faut reconnaître qu'ils sont maintenant en partie désuets pour un bon nombre de médicaments qui ont carrément été rejetés de la pratique courante : propoxyphène, triazolam, méprobamate, chlorpropamide, méthyldopa, ticlopidine<sup>24</sup>.

La mise à jour des critères de Beers en 2003 a permis l'ajout de 25 nouveaux médicaments problématiques pour les personnes âgées et l'introduction de nouvelles informations pour une vingtaine de conditions médicales<sup>25</sup>. Afin de ne pas s'en tenir à une liste noire de médicaments à proscrire, il convient maintenant de nuancer le terme inapproprié de celui de « rarement approprié » lorsqu'il s'agit

**Figure 1 :** La polypharmacie et ses conséquences



de quelques molécules comme l'amitriptyline, l'oxybutinine, le diphenhydramine, la nitrofurantoïne, le naproxène<sup>26</sup>.

### **Interactions**

Une meilleure description des interactions médicament-médicament et médicament-pathologie a aussi contribué à faire un pas en avant dans l'utilisation optimale des médicaments pour les personnes âgées<sup>27</sup>. Les connaissances des facteurs génétiques (ex. CYP450), des changements physiologiques du vieillissement (ex. meilleur ajustement posologique lors d'insuffisance rénale), des mécanismes neurohormonaux impliqués dans diverses maladies (ex. baisse de l'acétylcholine dans la maladie d'Alzheimer) apportent des éléments de compréhension supplémentaires qui s'ajoutent aux autres composantes de l'analyse du profil pharmacologique du sujet âgé. Il n'en demeure pas moins que l'analyse des interactions médicamenteuses chez les sujets âgés demande des compétences distinctives.

### **Adhésion**

Ultimement, ce sont les patients qui décident de prendre ou non un médicament. Les patients qui font le moins confiance au système de santé prennent davantage de médicaments inutiles ou inappropriés<sup>16</sup>. L'inobservance n'est pas une variable liée à l'âge. C'est simple, plus il y a de médicaments, plus la grille horaire de la prise médicamenteuse se complexifie, plus il est difficile et contraignant de respecter les consignes. À ce sujet, la communication entre le patient et le professionnel est capitale, la prise en charge de sa santé par le malade nécessite une formation adéquate par des équipes spécialisées en gériatrie. De plus, les valeurs individuelles, familiales et sociales du patient doivent être prises en considération.

### **Sous-utilisation des médicaments**

La sous-utilisation des médicaments nuit à l'atteinte des cibles visées dans les études cliniques, mais les conséquences de cette sous-utilisation ne sont pas vraiment connues. Nombre d'études ont démontré une diminution des risques de morbidité ou de mortalité lorsqu'on introduit un bêta-bloquant après un infarctus du myocarde, un IECA en présence d'insuffisance cardiaque, de la warfarine lors de fibrillation auriculaire par exemple, mais les personnes âgées sélectionnées dans ces études ne représentent pas la majorité des personnes âgées souffrant de pathologies multiples et utilisant de nombreux médicaments. De plus, on n'a pas encore étudié les bienfaits à long terme des combinaisons médicamenteuses qui découlent de la polymédication chez cette clientèle<sup>28-29</sup>. Pourtant, les pratiques cliniques s'appuient sur ces indicateurs de qualité.

Il faut toutefois distinguer la sous-utilisation de l'inertie clinique<sup>30</sup>. Cette dernière relève plutôt de l'âgisme qui empêche l'intervention, en l'occurrence la prescription d'un médicament, du seul fait que la personne est âgée. Même les personnes âgées utilisant déjà de nombreux

médicaments doivent être évaluées au regard d'une sous-utilisation médicamenteuse, afin de revoir l'intention derrière l'omission d'un médicament qui est indiqué. Par ailleurs, il peut être inapproprié pour diverses raisons d'intensifier un traitement et ceci ne reflète pas forcément un manque de qualité des soins pharmaceutiques. Le refus du patient, une intolérance médicamenteuse, une insuffisance rénale ou hépatique grave, une interaction majeure avec un autre médicament ou une autre pathologie, une allergie sont des motifs qui sont régulièrement en cause. Les motifs pour ne pas traiter devraient en tout temps être étayés et consignés.

### **Indicateurs de qualité**

La fidélité totale aux lignes directrices dans le traitement pharmacologique de maladies chroniques, telles que l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque, le diabète, l'angine stable, la dyslipidémie, l'ostéoarthrite, l'ostéoporose et la maladie pulmonaire obstructive chronique chez une même personne âgée peut conduire à des effets nuisibles. Si les standards de qualité sont basés uniquement sur le taux de conformité à ces indicateurs, nous manquons de jugement et d'expertise en gériatrie<sup>31</sup>. Les indicateurs de qualité, comme ACOVE (Assessing Care Of Vulnerable Elders)<sup>19</sup>, qui mettent en évidence la continuité des soins et les données probantes sont des plus appréciés. En complément, il faut désormais tenir compte à la fois du professionnel qui veut prévenir ou traiter la maladie et du patient qui désire avoir de l'emprise sur sa santé. Il faut aussi prendre en considération l'accessibilité aux soins, l'environnement, la communication, la compréhension du traitement, les contraintes face à la prise d'un médicament. En d'autres termes, est-ce que ce qui est bon pour la maladie est aussi bon pour le malade ? La mesure d'un seul aspect de la qualité des soins peut être insuffisante pour définir la qualité de l'ensemble.

### **Conclusion**

Les médicaments problématiques et les problèmes liés aux médicaments en gériatrie relèvent quasiment de la Santé publique. Comme le taux de personnes âgées augmente sans cesse, nous devons investir afin de mieux connaître et gérer la polypharmacie et de développer une approche visant à améliorer les soins pharmaceutiques apportés à cette population. Est-il possible que l'omission de prescrire un médicament indiqué, le manque de suivi régulier des dossiers pharmacologiques des personnes âgées fragiles, l'absence de renseignement sur la connaissance que le sujet âgé a de sa maladie et des choix de traitement qu'il exprime, la rupture dans la continuité des soins, une formation insuffisante en gériatrie soient des problèmes liés à la prescription médicamenteuse bien plus prévalents que l'usage d'un médicament inapproprié<sup>32-33</sup> ? Les technologies de pointe, comme la carte santé du Québec, faciliteront probablement une constitution plus exacte de l'histoire médicamenteuse des individus, mais le

clinicien devra continuer à faire intervenir d'autres types d'informations pour favoriser une meilleure utilisation des médicaments et une prescription de qualité chez les personnes âgées.

Pour toute correspondance :  
Lise Grenier-Gosselin, pharmacienne  
CSSS de la Vieille-Capitale  
Département de pharmacie  
Édifice Christ-Roi  
900, boulevard Wilfrid-Hamel  
Québec (Québec) G1M 2R9  
Téléphone : 418 682-1751  
Télécopieur : 418 682-1730  
Courriel : L.Grenier@csssvc.qc.ca

## Références

- Girard C. Le bilan démographique du Québec, édition 2007. Institut de la statistique du Québec; 11-7. [www.stat.gouv.qc.ca](http://www.stat.gouv.qc.ca) (Site visité le 4 juin 2008)
- O'Mahony D, Gallagher PF. Inappropriate prescribing in the older population: need for new criteria. *Age Ageing* 2008;37:138-41.
- Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, Anderson TE, Mitchell AA. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: The Slone survey. *JAMA* 2002;287:337-44.
- Fialova D, Topinkova E, Gambassi G, Finne-Soveri H, Jonsson PV, Carpenter I et coll. Potentially Inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAMA* 2005;293:1348-58.
- Hanlon JT, Pieper CF, Hajjar ER, Sloane RJ, Lindblad CI, Ruby CM et coll. Incidence and predictors of all and preventable adverse drug reactions in frail elderly persons after hospital stay. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61A:511-5.
- Hayes BD, Klein-Schwartz W, Barrueto F. Polypharmacy and the geriatric patient. *Clin Geriatr Med* 2007;23:371-90.
- Régie de l'assurance maladie du Québec; Rapports d'études et statistiques 2006: AM.09, AM.10. [www.prod.ramq.gouv.qc.ca](http://www.prod.ramq.gouv.qc.ca) (Site visité le 4 juin 2008)
- Handler SM, Wright RM, Ruby CM, Hanlon JT. Epidemiology of medication related adverse events in nursing home. *Am J Geriatr Pharmacother* 2006;4:264-72.
- Grenier-Gosselin L. Contribution des effets indésirables médicamenteux à l'hospitalisation des personnes âgées, mémoire de maîtrise es sciences (M.Sc.), École des gradués, Université Laval, Québec, février 1992.
- Spinewine A, Swine C, Dhillon S, Lambert P, Nachega JB, Wilmette L et coll. Effect of a collaborative approach on the quality of prescribing for geriatric inpatients: a randomised, controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:658-65.
- Hanlon JT, Artz MB, Pieper CF, Lindblad CI, Sloane RJ, Ruby CM et coll. Inappropriate medication use among frail elderly inpatients. *Ann Pharmacother* 2004;38:9-14.
- Hanlon JT, Schmader KE, Ruby CM, Weinberger M. Suboptimal prescribing in older inpatients and outpatients. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:200-9.
- Grenier L. Les effets indésirables médicamenteux. Dans : Mallet L, Grenier L, Guimond J, Barbeau G. Manuel des soins pharmaceutiques en gériatrie. Québec : Presses de l'Université Laval; 2003. p.99-117.
- Steinman MA, Rosenthal GE, Landefeld CS, Bertenthal D, Sen S, Kaboli PJ. Conflicts and concordance between measures of medication prescribing quality. *Med Care* 2007;45:95-9.
- Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother* 2007;5:345-51.
- Rossi MI, Young A, Maher R, Rodriguez KL, Appelt CJ, Perera S et coll. Polypharmacy and health beliefs in older outpatients. *Am J Geriatr Pharmacother* 2007;5:317-23.
- Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, Weinberger M, Uttech KM, Lewis IK et coll. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol* 1992;45:1045-51.
- Guay DRP. Geriatric pharmacotherapy updates. *Am J Geriatr Pharmacother* 2008;6:37-48.
- Shrank WH, Polinski JM, Avorn J. Quality indicators for medication use in vulnerable elders. *J Am Geriatr Soc* 2007;55(suppl 2):373-82.
- Naugler CT, Brymer C, Stolee P, Arcese ZA. Development and validation of an improving prescribing in the elderly tool. *Can J Clin Pharmacol* 2000;7:103-07.
- McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, Gayton DC. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *CMAJ* 1997;156:385-91.
- Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey Re. The anticholinergic risk scale and anticholinergic effects in older persons. *Arch Intern Med* 2008;168:508-13.
- Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM, Cao Y, Ling SM, Windham G et coll. A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. *Arch Intern Med* 2007;167:781-7.
- Gallagher PF, Barry PJ, Ryan C, Hartigan I, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in an acutely ill population of elderly patients as determined by Beers' criteria. *Age Ageing* 2008;37:96-101.
- Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Arch Intern Med* 2003;163:2716-24.
- Wessell AM, Nietert PJ, Jenkins RG, Nemeth LS, Ornstein SM. Inappropriate medication use in the elderly: Results from a quality improvement project in 99 primary care practices. *Am J Geriatr Pharmacother* 2008;6:21-7.
- Mallet L, Spinewine A, Huang A. The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet* 2007;370:185-91.
- Tinetti ME, Bogardus ST jr, Agostini JV. Potential pitfalls of disease-specific guidelines for patients with multiple conditions. *N Engl J Med* 2004;351:2870-4.
- Avorn J. Polypharmacy : A new paradigm for quality drug therapy in the elderly. *Arch Intern Med* 2004;164:1957-9.
- Safford MM, Shewchuk R, Qu H, Williams JH, Estrada CA, Ovalle F et coll. Reasons for not intensifying medications: differentiating «clinical inertia» from appropriate care. *J Gen Intern Med* 2007;22:1648-55.
- Boyd CM, Darer J, Boult C, Fried LP, Boult L, Wu AW. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases. *JAMA* 2005;294:716-24.
- Higashi T, Shekelle PG, Solomon DH, Knight EL, Roth C, Chang JT et coll. The quality of pharmacologic care for vulnerable older patients. *Ann Intern Med* 2004;140:714-20.
- Laroche ML, Charnes JP, Nouaille Y, Picard N, Merle L. Is inappropriate medication use a major cause of adverse drug reactions in the elderly ? *Br J Clin Pharmacol* 2006;63:177-86.