

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2022

N° 1

**THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

MOREIRA Joanna née le 10 mai 1995 à Gien (45)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 11/01/2022

iatrogénie médicamenteuse évitable chez le patient âgé chuteur

JURY

Président de Jury : M. ALLOUCHI Hassan, Pharmacie, PU-PH, Faculté de Pharmacie
- Tours

Membres :

M. FOUGERE Bertrand, Gériatrie, PU-PH, Faculté de Médecine - Tours

Mme BOURGUEIL Julie, Pharmacie, PH, Centre hospitalier - Tours

Mme VIERRON Émilie, Maître de conférences, Faculté de Pharmacie - Tours

M. BRUNE Thibaut, Pharmacien titulaire, Pharmacie du Beffroi - Tours

***« Je suis tombé par terre, c'est la faute aux effets secondaires,
me suis trouvé en surdosage, c'est la faute à mon grand âge »***

Gérontoche J. Ankri, La Revue Prescrire, 1984

Liste des enseignants



ANNEE : 2021 - 2022

Directrice : Pr Véronique MAUPOIL

Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS

Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN

ENSEIGNANTS

12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

7 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

37 MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

Mise à jour du 01/09/2021

JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MARCHAIS	Hervé	PHARMACIE GALENIQUE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
OMBETTA-GOKA	Jean-Edouard	CHIMIE ORGANIQUE
OUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

2 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
RESPAUD	Renaud	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

2 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

HILALI	Souka�na	PHARMACOGNOSIE
--------	----------	----------------

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

***D'honorer** ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;*

***D'exercer**, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*

***De ne jamais oublier** ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;*

***En aucun cas**, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;*

***De ne dévoiler** à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;*

***De faire preuve** de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;*

***De coopérer** avec les autres professionnels de santé ;*

***Que les Hommes m'accordent** leur estime si je suis fidèle à mes promesses. **Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e)** de mes confrères si j'y manque.*

Date : 11/01/2022

*L'étudiant
Mme Joanna Moreira*

*Le Doyen de la Faculté
Professeur Véronique Maupoil*

Remerciements

A Monsieur le Professeur Hassan ALLOUCHI,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse, recevez l'expression de ma sincère gratitude.

A Madame Julie BOURGUEIL,

Je vous remercie d'avoir dirigé cette thèse, d'avoir été disponible et bienveillante tout au long de ce travail. Merci pour votre aide, votre soutien, votre patience et vos conseils précieux.

A Monsieur Thibaut BRUNE,

Merci d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse et pour mes 6 mois de stages à la pharmacie du Beffroi avec cette super équipe.

A Monsieur le Professeur Bertrand FOUGÈRE,

Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse, recevez ici toute ma reconnaissance.

A Madame la Maître de Conférence Émilie VIERRON,

Je vous remercie pour votre aide et vos conseils avisés sur les statistiques ainsi que de participer au jugement de cette thèse.

A Monsieur Christophe GABORIT,

Merci pour votre aide sur les analyses statistiques de mon étude.

A ma famille,

Merci à mes parents d'avoir fait de moi qui je suis, de m'avoir transmis la valeur du travail, de m'avoir encouragé et soutenu tout au long de ces années.

Merci à ma sœur et mes frères, mes belles-sœurs, beau-frère, neveux et nièces de faire de nous une famille extraordinaire sans laquelle je n'aurais pu en arriver là où j'en suis.

A mes amis,

Je vous remercie tous pour votre présence près de moi dans tous les moments forts de ma vie. Merci pour tous ces souvenirs ensemble et pour les futures à venir. Mention spéciale à mes copines de fac : la « Putain de trilogie » Olivia et Stéphanie et pour Clémence et Mélanie qui ont rendu ces années de fac inoubliable.

A Paul,

Merci d'être là, de m'accompagner, de m'encourager et de me soutenir au quotidien ♥.

Table des matières

Liste des enseignants.....	3
Serment de Galien	4
Remerciements	6
Table des matières	8
Listes des tableaux	10
Listes des figures	11
Listes des annexes	12
Listes des abréviations	13
Introduction.....	15
PARTIE 1 : Sujets âgés chuteurs.....	16
I. Sujet âgé	16
a) Définition.....	16
b) Vieillesse physiologique	16
c) Modification pharmacologique	17
II. Sujet âgé chuteur.....	30
a) Définition.....	30
b) Epidémiologie.....	31
c) Facteurs de risques.....	33
d) Conséquences traumatiques et fonctionnelles.....	41
Partie II : Médicaments inappropriés	46
I. Iatrogénie médicamenteuse.....	46
a) Définition.....	46
b) « Underuse », « Overuse », « Misuse »	46
c) Conséquences de la iatrogénie	48
II. Les Médicaments Potentiellement Inappropriés (MPI) liés au risque de chute.....	50
a) Définition.....	50
b) Critères de Beers	51
c) Critères STOPP/START :	52
d) Liste de Médicaments Potentiellement Inappropriés aux personnes âgées adaptée à la pratique médicale française selon M.-L Laroche :	54
e) Médicaments pourvoyeurs de chutes	55

PARTIE 3 : Étude observationnelle évaluant le lien entre la prise de médicaments ayant un risque de chute chez le sujet âgé et l'admission en Médecine Aiguë Gériatrique au CHU de Tours pour chute	83
I. Contexte et objectifs	83
a) Contexte	83
b) Objectifs	84
II. Matériel et méthode	84
a) Type d'étude	84
b) Patients de l'étude	84
c) Recueil des données.....	85
d) Analyse des résultats.....	85
III. Résultats	86
a) Résultats généraux de l'étude.....	86
b) Résultats concernant les médicaments prescrits aux patients	89
IV. Discussion	91
a) Le patient	91
b) Quelles responsabilités pour les médicaments ?	93
c) Quelles classes thérapeutiques peuvent être en cause ?	96
Conclusion	99
Bibliographie.....	101
Annexes	113

Listes des tableaux

Tableau 1 : Modification pharmacologique du vieillissement (d'après [23])	23
Tableau 2 : Seuil critique : iatrogénie et médicaments (d'après [32]).....	29
Tableau 3 : Différentes définitions des chutes (d'après (Zecevic et al. 2006)) traduit et publié par	30
Tableau 4 : Prescription sous-optimale (d'après [71]).....	48
Tableau 5: Demi-vies des benzodiazépines couramment utilisées.....	58
Tableau 6 : Les BZD et les chutes du sujet âgé dans la littérature (d'après[81]).....	60
Tableau 7: Les antidépresseurs et les chutes du sujet âgé dans la littérature	64
Tableau 8 : Les différents Antipsychotiques commercialisés en France	67
Tableau 9 : Les antipsychotiques et les chutes du sujet âgé dans la littérature.....	68
Tableau 10 : Causes d'hypotension orthostatique	72
Tableau 11: Les différents bêta-bloquants commercialisés en France selon leur activité.....	73
Tableau 12 : Les effets indésirables des bêta-bloquants selon leur cible pharmacologique	75
Tableau 13 : Les effets des médicaments anticholinergiques	80
Tableau 14 : Echelle des médicaments anticholinergiques ([ADS]Anticholinergic Drug Scale)	81
Tableau 15: Descriptif des caractéristiques cliniques et de la consommation médicamenteuse des patients inclus dans l'étude	87
Tableau 16 : Médicaments prescrits chez les chuteurs et les non chuteurs	90

Listes des figures

Figure 1 : Liaison d'un médicament avec son récepteur	25
Figure 2: Temps mis pour effectuer un test psychomoteur en fonction du temps après la prise de 10mg de Nitrazépam ou d'un placebo dans une population jeune et une population âgée (d'après [30])	27
Figure 3: Nombre d'erreurs faites à un test psychomoteur en fonction du temps après la prise de 10mg de Nitrazépam ou d'un placebo dans une population jeune et une population âgée (d'après [30])	27
Figure 4 : Répartition des AcVC chez les 65ans et plus selon le mécanisme (d'après [36])	32
Figure 5: Les multiples facteurs de la chute (d'après [39])	34
Figure 6: Les facteurs prédisposants et précipitants de la chute (d'après [39])	35
Figure 7: Conséquences psychologiques et psychomotrices de la chute (d'après [66]).....	44
Figure 8 : Courbe ROC pour définir la valeur seuil du nombre de médicaments pour prédire les réactions aux médicaments (d'après [74])	49
Figure 9: Structure commune des benzodiazépines	56
Figure 10: Mécanisme d'action des benzodiazépines.....	56
Figure 11: Exemple de récepteur GABA-A avec son site de fixation aux BZD hypnotiques	57
Figure 12 : Flow chart de la population d'analyse.....	86
Figure 13: Fréquence des médicaments prescrits chez les chuteurs et non chuteurs.....	89

Listes des annexes

<i>Annexe 1 : Critères de Beers.....</i>	<i>113</i>
<i>Annexe 2 : Critères STOPP/START, VERSION.2</i>	<i>121</i>
<i>Annexe 3 : Liste de MPI selon M.-L. Laroche</i>	<i>123</i>

Listes des abréviations

AcVC : Accident de la Vie Courante

ADME: Absorption, Distribution, Métabolisme, Élimination

AGS : American Geriatrics Society

AVC: Accident Vasculaire Cérébrale

BZD : Benzodiazépine

CH : Centre Hospitalier

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire

DPP : Dossier Patient Partagé

EIM : Effet Indésirable Médicamenteux

EPAC : Enquête Permanente sur les Accidents de la vie Courante

FA : Fibrillation Atriale ou Auriculaire

FRIDS : Fall-Risk Increasing Drugs ou Médicaments augmentant le risque de chute

HAS : Haute Autorité de Santé

IMC : Index de Masse Corporelle

Insee : Institut National de la Statistique et des Études Économiques

InVS : Institut de Veille Sanitaire

MAG : Médecine Aiguë Gériatrique

MMSE : Mini-Mental State Examination

MPI : Médicament à Potentiel Inapproprié

NET : Norepinephrine Transporter

NS : Non significatif

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAD : Pression Artérielle Diastolique

PAS : Pression Artérielle Systolique

SAS : Statistical Analysis System

SERT : Serotonin Transporter

SIMEES : Service d'Information Médicale, Épidémiologie de la et Économie Santé

SNC : Système Nerveux Central

SDPM : Syndrome de Désadaptation PsychoMotrice

Vd : Volume de Distribution

Introduction

Le vieillissement de la population est inévitable alors que les chutes du sujet âgé sont encore souvent négligées avec seulement 20% des chutes suivies d'une intervention médicale.

On estime que 90 % des chutes sont chez les sujets âgés. Ils font une ou plusieurs chutes par an avec un tiers des chuteurs âgés de plus de 65 ans et la moitié de plus de 85 ans. L'incidence et la sévérité des complications augmentent avec l'âge. Elles sont associées à de mauvais pronostics avec une mortalité de 10 000 décès par an, 25 % décèdent dans l'année et 50 % s'il y a une station au sol supérieure à 1h à la suite de la chute. Il y a aussi une augmentation de la morbidité avec des conséquences traumatique, métabolique, psychologique (syndrome post-chute), fonctionnelle (institution)...

La polypathologie du patient âgé conduit à un excès de prises médicamenteuses qui explique l'incidence élevée de la survenue de réaction néfaste et non recherchée. La iatrogénie médicamenteuse est à l'origine de 20% des hospitalisations en urgence des plus de 75 ans. Ces effets indésirables sont évitables quand ils sont liés à la prise de médicaments contre-indiqués, inutiles ou inadaptés à la situation.

Les sujets âgés sont plus sensibles aux effets des médicaments et donc aux chutes car :

- La polypathologie les conduit souvent à la polymédication,
- Le vieillissement modifie le métabolisme des médicaments,
- Les effets secondaires sont plus fréquents.

Les chutes ont une origine multifactorielle dont certains facteurs sont modifiables. La prise médicamenteuse est un point sur lequel on peut agir. C'est pour cela qu'il convient d'étudier la prise médicamenteuse chez les sujets âgés pour espérer mettre en évidence quels sont les médicaments les plus à risque de chute.

PARTIE 1 : Sujets âgés chuteurs

I. Sujet âgé

a) Définition

On dit d'une personne qu'elle est « âgée » quand elle a un âge avancé. Elle subit alors un processus normal mais complexe et multifactoriel.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la personne âgée est définie comme toute personne de 65 ans ou plus¹. La Haute Autorité de Santé (HAS), quant à elle, emploie le terme de « personne âgée » pour les patients de 75 ans et plus, en complément des plus de 65 ans poly-pathologiques².

b) Vieillesse physiologique

Le vieillissement physiologique³ est défini comme l'ensemble des modifications se produisant au cours de l'avancée en âge, en dehors de toute maladie. Ce processus modifie la structure et le fonctionnement de l'organisme dans le temps. Il résulte de l'action de facteurs génétiques (vieillesse intrinsèque) et de facteurs environnementaux auxquels nous sommes confrontés au cours de notre vie comme le tabagisme, les addictions, l'alimentation, l'exercice physique et les activités sociales.

Physiologiquement, la composition corporelle se modifie au cours du temps ce qui a un impact sur la cinétique des médicaments. Il y a également une diminution du nombre de

¹ OMS | Vieillesse, WHO, [en ligne], [consulté le 7 janvier 2020]. Disponible : <http://www.who.int/topics/ageing/fr/>.

² Haute autorité de santé, *Note méthodologique polypathologie de la personne âgée*, [en ligne], [consulté le 7 janvier 2020]. Disponible : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-04/note_methodologique_polypathologie_de_la_personne_agee.pdf.

³ Marc PASCAUD et Claude JEANDEL, Marc PASCAUD et Claude JEANDEL, *Vieillesse*, 2017 [en ligne], [consulté le 7 janvier 2020] Disponible : <https://search-ebscohost-com.proxy.scd.univ-tours.fr/login.aspx?direct=true&db=edsuni&AN=edsuni.34885.C073004.edu&lang=fr&site=eds-live..>

récepteurs cellulaires et une altération de leur sensibilité. Chez le sujet âgé, les récepteurs bêta-adrénergiques sont les plus touchés mais aussi les systèmes cholinergique, dopaminergique, adrénergique et GABAergique. Cela a pour conséquence de modifier l'effet des médicaments.⁴

Le vieillissement est **une diminution des capacités et des réserves fonctionnelles**. Ainsi, un sujet âgé verra que l'adaptation de son organisme se dégrade et qu'il sera plus fragile face aux agressions extérieures. Le développement de pathologies se fera de manière plus propice. Mais les maladies sont à bien isoler du vieillissement physiologique même si la limite entre le « normal » et le « pathologique » est parfois floue chez le sujet âgé.

En effet, le vieillissement naturel et physiologique s'accompagne souvent de décompensations fonctionnelles (cérébrale, thymique, cardiaque, rénale, posturo-locomotrice...). Elles ne sont pas les seules responsables de la décompensation fonctionnelle, il s'agit d'un phénomène multifactoriel.

c) Modification pharmacologique

L'organisme d'un sujet âgé vieillit et des changements physiologiques s'opèrent. Cela entraîne par conséquent des **modifications sur la pharmacologie**⁵ des médicaments qui se définit comme étant « l'étude de l'action de l'organisme sur le médicament et a recours aux notions d'absorption, de biodisponibilité, d'effet de premier passage hépatique, de distribution, de métabolisme et d'élimination »⁶.

⁴ Leah Church Sera et Mary Lynn McPherson, Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Changes Associated with Aging and Implications for Drug Therapy, *Clinics in Geriatric Medicine* 28, n° 2 (1 mai 2012): 273-86, <https://doi.org/10.1016/j.cger.2012.01.007>.

⁵ J. Mark Ruscin et Sunny A. Linnebur, Pharmacocinétique des personnes âgées - Gériatrie, Édition professionnelle du Manuel MSD [en ligne]. Décembre 2018 [consulté le 7 janvier 2020]. Disponible : <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/gériatrie/traitement-médicamenteux-chez-les-personnes-âgées/pharmacocinétique-des-personnes-âgées>.

⁶ Collège National de Pharmacologie Médicale, Etapes du devenir du médicament [en ligne]. Nombre 2019 [consulté le 9 janvier 2020]. Disponible : <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/36-etapes-du-devenir-du-medicament>.

1. Pharmacocinétique (A, D, M, E) :

❖ Absorption :

La première étape pharmacocinétique après l'ingestion d'un médicament par voie orale est l'absorption. Cette étape est modifiée chez le sujet âgé par l'**augmentation du pH gastrique**, le **ralentissement de la vidange gastrique**, la **diminution de la motilité intestinale** et du **débit sanguin intestinal**⁷.

Au niveau de l'estomac, on observe une diminution des sécrétions d'acide chlorhydrique par les cellules sécrétrices, cela a pour conséquence une **augmentation du pH gastrique**.

Au niveau du système digestif, le sujet âgé présente souvent d'autres facteurs comme la maladie, la polymédication, le reflux gastro-œsophagien, la constipation, les habitudes alimentaires... Mais même en étant en bonne santé, le **ralentissement de la vidange gastrique** augmente le temps de transit des médicaments dans l'intestin ce qui rend le sujet âgé plus sensible aux effets secondaires des narcotiques par exemple, en causant plus de constipation. On constate également que le temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale d'une substance d'active est allongé suite aux ralentissements digestifs.

Certains médicaments sont absorbés grâce à l'utilisation du transport actif qui dépend des protéines. Cependant, on retrouve une diminution des protéines sériques chez cette population fragile (notamment les personnes dénutries ou souffrant de maladies aiguës). Cela est responsable d'une diminution de l'absorption pour ce type de médicaments⁸.

⁷ Klaus Turnheim, Drug Therapy in the Elderly, *Experimental Gerontology*, Proceedings of the Seventh International Symposium on the Neurobiology and Neuroendocrinology of Aging, 39, n° 11 (1 novembre 2004): 1731-38, <https://doi.org/10.1016/j.exger.2004.05.011>.

⁸ Regroupement des Unités de courte durée gériatriques et des Services Hospitaliers de Gériatrie du Québec (RUSHGQ), Guide de gestion médicamenteuse.[en line]. 2015 [consulté le 8 janvier 2020]. Disponible : http://www.rqrv.com/fr/document/guide_gestion_medicamenteuse.pdf.

L'**effet de premier passage hépatique**⁹ qui permet une première élimination hépatique pré-systémique, est également modifié chez cette population. Avec le vieillissement, il y a une perte de l'effet de premier passage hépatique de 30 à 50 %. Par conséquent, la biodisponibilité (proportion du médicament qui atteint la circulation systémique)¹⁰, s'en voit donc impactée car l'élimination pré-systémique diminue, augmentant ainsi les quantités absorbées. Par exemple, un médicament ayant une biodisponibilité moyenne de 30% aura une biodisponibilité de 50 voire 60%. Il est important de porter une attention particulière lors de la prescription pour un sujet âgé car il y a une **augmentation des concentrations plasmatiques** du médicament et de la réponse pharmacologique de ce dernier. On ne peut malheureusement pas systématiquement prédire la hausse de la biodisponibilité à cause d'une grande variabilité inter-individuelle.

❖ Distribution :

La distribution est le passage du médicament de la circulation générale vers les différents tissus¹¹. Elle est caractérisée par le Volume de distribution (Vd) qui dépend de plusieurs facteurs : le caractère physico-chimique du médicament, la concentration en protéines plasmatiques, l'irrigation des organes, l'affinité pour les tissus et les facteurs physiologiques influant sur la composition corporelle comme l'âge, la corpulence...

Ainsi chez le sujet âgé, il y a des **modifications de la composition corporelle** qui se caractérisent par une **augmentation** et une **redistribution de la masse adipeuse**, une **diminution de la masse maigre** (muscle), de la **masse osseuse** et de la **masse hydrique** (intracellulaire). Le Volume de distribution est alors modifié avec une augmentation du volume pour les médicaments liposolubles et une diminution du volume de distribution pour les médicaments hydrosolubles.

⁹ Collège National de Pharmacologie Médicale, Les points essentiels [en ligne]. Novembre 2019 [consulté le 9 janvier 2020]. Disponible : <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/37-influence-des-formes-et-voies-d-administration-sur-le-devenir-du-medicament/77-les-points-essentiels>.

¹⁰ Collège National de Pharmacologie Médicale, Biotransformations [en ligne]. Novembre 2019 [consulté le 9 janvier 2020]. Disponible : <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/36-etapes-du-devenir-du-medicament/72-biotransformations>.

¹¹ Collège National de Pharmacologie Médicale, Distribution [en ligne]. Novembre 2019 [consulté le 9 janvier 2020]. Disponible : <https://pharmacomedicale.org/mobile/pharmacologie/devenir-normal-du-medicament-dans-l-organisme/36-etapes-du-devenir/73-distribution>.

De plus, la **dénutrition** est fréquente dans cette population. Elle induit une hypoalbuminémie augmentant ainsi la fraction libre des médicaments fortement liés à l'albumine¹².

❖ Métabolisme :

Le terme métabolisme désigne la transformation par une réaction enzymatique d'un médicament en un ou plusieurs autres composés actifs ou inactifs dans le but de le rendre plus hydrosoluble et donc plus facilement éliminable¹³. Avec l'âge, le **flux sanguin hépatique diminue** d'environ 30 % après 70 ans¹⁴. En effet, le débit sanguin hépatique chez le sujet âgé est d'en moyenne 1210 mL/min chez l'homme et de 870 mL/min chez la femme alors que les valeurs normales sont respectivement de 1700 mL/min et 1400 mL/min¹⁵.

La clairance hépatique des médicaments s'en voit diminuée. Les médicaments à coefficient d'extraction hépatique élevé dépendent principalement du débit sanguin hépatique. Ils sont dits « débit dépendant ». Ceux à coefficient d'extraction bas ont leur élimination dépendant des capacités enzymatiques métaboliques et sont donc « enzymes dépendants »¹⁶. Pour ces derniers, la diminution de la masse hépatique avec l'âge va influencer sur leur métabolisme. En effet, contrairement aux **réactions de phase II** qui sont des réactions de conjugaison (glucuroconjugaison, glycoconjugaison, sulfoconjugaison, acétylation et glucathion) qui sont **généralement inchangées**¹⁷, les **réactions enzymatiques de phase I** qui sont des réactions d'oxydation (hydroxylation, N- et O-oxydation, N- et O-déalkylation) peuvent être **diminuées car on constate une diminution de l'activité des oxygénases hépatiques** diminuant ces réactions

¹² Louise Mallet et al., *Manuel de soins pharmaceutiques en gériatrie*, Presses Université Laval, 2004.

¹³ Collège National de Pharmacologie Médicale, Biotransformations [en ligne]. Novembre 2019 [consulté le 9 janvier 2020]. Disponible : <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/36-etapes-du-devenir-du-medicament/72-biotransformations>.

¹⁴ Eero A. Sotaniemi et al., Age and cytochrome P450-linked drug metabolism in humans: An analysis of 226 subjects with equal histopathologic conditions*, *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 61, n° 3 (mars 1997): 331.

¹⁵ Charlotte Herrlinger et Ulrich Klotz, Drug Metabolism and Drug Interactions in the Elderly, *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 15, n° 6 (1 décembre 2001): 897-918, <https://doi.org/10.1053/bega.2001.0249>.

¹⁶ Allan J McLean et David G Le Couteur, Aging biology and geriatric clinical pharmacology, *Pharmacological Reviews* 56, n° 2 (juin 2004): 163-84.

¹⁷ O Dalleur et al., Inappropriate prescribing and related hospital admissions in frail older persons according to the STOPP and START criteria. *Drugs & aging* vol. 29,10 (2012): 829-37. doi:10.1007/s40266-012-0016-1..

d'oxydation. Les variations interindividuelles génétiques ou acquises et le type de médicament jouent sur ce mécanisme¹⁸.

Les conséquences sur la cinétique sont une **diminution du métabolisme hépatique** et une **diminution de la clairance hépatique**. Cela entraîne un **risque de surdosage** par l'augmentation de la demi-vie du médicament.

❖ Élimination :

L'élimination d'un médicament est le fait d'épurer l'organisme de ce dernier. Elle est caractérisée par la demi-vie d'élimination qui est le temps nécessaire pour diminuer de moitié la concentration d'une substance dans l'organisme.

L'**élimination rénale**, voie majoritaire de l'élimination des médicaments, est **altérée** par le vieillissement. Elle résulte de trois processus : la **filtration glomérulaire**, la **sécrétion** et la **réabsorption tubulaire**.

Dès l'âge de 40 ans, le **débit de filtration glomérulaire diminue** d'environ 0,8mL/min/an et le flux plasmatique rénal de 1%/an¹⁹. Les médicaments dont l'élimination rénale est majoritaire sont donc moins éliminés, entrant une augmentation de leurs concentrations plasmatiques car leur demi-vie d'élimination est augmentée. Cela peut accentuer le risque des patients de présenter d'éventuels **effets indésirables**²⁰.

¹⁸ Mallet et al., *Manuel de soins pharmaceutiques en gériatrie* Saint Nicolas (Québec); Les Presses de L'université Laval; 88 p.

¹⁹ Netgen, Fonction rénale et vieillissement du rein, Revue Médicale Suisse [en ligne]. 2000 [consulté le 12 janvier 2020]. Disponible : <https://www.revmed.ch/RMS/2000/RMS-2289/20337>.

²⁰ Mallet et al., *Manuel de soins pharmaceutiques en gériatrie*, Saint Nicolas (Québec); Les Presses de L'université Laval; 90 p.

Chez le sujet âgé, pour évaluer la fonction rénale, on utilise la clairance de la créatinine. Il s'agit d'un paramètre de référence pour l'adaptation posologique selon l'état rénale du patient. On peut estimer la clairance de la créatinine par utilisation de formules mathématiques. Les deux plus communes sont :

- La formule de Cockcroft et Gault (CG)

$$Cl_{cr} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{Poids (kg)}}{\text{Créatininémie } (\mu\text{mol/L})} \times k$$

K : coefficient qui vaut 1,23 chez l'homme et 1,04 chez la femme

- La formule MDRD (*Modification of the Diet in Renal Disease*)

$$eDFG = 175 \times (\text{Créatinémie } (\mu\text{mol/L}) \times 0,0113)^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203} \times 0,742 \text{ (si femme)} \times 1,212 \text{ (si noir)}$$

La formule de CG prend en compte l'âge et sa composition corporelle mais le rapport masse grasse/masse maigre est variable dans la population gériatrique. Elle a donc tendance à surestimer la fonction rénale chez les sujets obèses. Inversement, la formule MDRD tend à surestimer la fonction rénale chez les patients de faibles poids car elle requiert une masse musculaire adulte normale²¹.

Le vieillissement affecte plusieurs facteurs de la pharmacocinétique des médicaments. Les modifications les plus importantes sont celles qui touchent l'**effet de premier passage hépatique**, l'**augmentation des graisses corporelles**, la **liaison aux protéines**, le **métabolisme oxydatif** et l'**élimination rénale**²².

Toutes ces modifications peuvent entraîner un surdosage en médicament si celui-ci n'est pas prescrit dans les règles de l'art, notamment en respectant les adaptations de posologie en

²¹ Edmund J. Lamb et al., Estimation of Glomerular Filtration Rate in Older Patients with Chronic Renal Insufficiency: Is the Modification of Diet in Renal Disease Formula an Improvement?, *Journal of the American Geriatrics Society* 51, n° 7 (juillet 2003): 1012.

²² Herrlinger et Klotz, Drug Metabolism and Drug Interactions in the Elderly, *Best Pract Res Clin Gastroenterol.*; vol. 15,6 (2001) :897-918. doi:10.1053/bega.2001.0249..

fonction des insuffisances rénales et hépatiques engendrant de la iatrogénie. L'ensemble des modifications pharmacologiques liées au vieillissement d'une personne est regroupé dans le tableau 1²³, ci-après.

Tableau 1 : *Modification pharmacologique du vieillissement (d'après [23])*

Modification	Impact
Elévation du pH gastrique	Modification de l'ionisation et de la solubilité des médicaments
Diminution de la motilité propulsive gastro-intestinale	Ralentissement de la vidange gastrique Temps de transit intestinal des médicaments allongé
Diminution de la concentration des protéines responsables du transport actif	Diminution de l'absorption des médicaments principalement absorbés par transport actif
Augmentation de la masse adipeuse	Augmentation du volume de distribution des médicaments liposolubles
Diminution de l'eau corporelle totale	Diminution du volume de distribution des médicaments hydrosolubles
Diminution de l'albumine sérique	Augmentation de la fraction libre du médicament (acides faibles)
Augmentation de l'alpha-1-glycoprotéine acide	Augmentation de la fraction libre du médicament (bases faibles)
Diminution du flux sanguin hépatique	Diminution de la clairance hépatique des médicaments avec un coefficient d'extraction élevé
Diminution de la masse hépatique	Diminution du nombre d'hépatocytes fonctionnels
Diminution de l'activité enzymatique	Ralentissement des réactions d'oxydation (Phase I) Diminution de la clairance hépatique des médicaments avec un coefficient d'extraction faible.
Diminution de la filtration glomérulaire	Diminution de l'élimination des médicaments ou des métabolites pharmacologiquement actifs
Diminution de la sécrétion tubulaire	Augmentation des concentrations
Diminution de la masse rénale	plasmatiques et risque accru d'effets indésirables.

²³ Tetu Claire. Rôle du médicament dans les chutes de la personne âgée : étude multicentrique évaluant le lien entre les scores d'évaluation iatrogènes et le risque de chute en gériatrie, 23 p. Thèse d'exercice : Pharmacie : Lyon 2014.

2. Pharmacodynamie :

La pharmacodynamie est l'étude des effets thérapeutiques et des effets indésirables d'un médicament dans l'organisme. Elle regarde la réponse de l'organisme et l'interaction de la molécule avec ses récepteurs. La réponse pharmacodynamique dépend du nombre de récepteurs et de leur affinité pour le médicament, des mécanismes de transmission des messages, de la réponse cellulaire et de l'équilibre homéostatique.

Contrairement à la pharmacocinétique, les effets de l'âge sur la pharmacodynamie sont moins bien documentés. Il est plus complexe de recueillir des informations sur les effets des changements physiologiques du vieillissement sur la pharmacodynamie.

Certains changements physiologiques peuvent modifier la réponse de l'organisme aux médicaments. Cela engendre parfois une diminution ou une augmentation de la sensibilité des personnes âgées aux médicaments. Souvent, elles rendent les malades âgés plus vulnérables aux effets indésirables médicamenteux. Par exemple, on constate une sédation plus marquée avec les benzodiazépines, des saignements plus fréquents avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou encore une toxicité hématologique plus grave avec les antinéoplasiques.

L'effet thérapeutique ou indésirable d'un médicament est dû à la liaison entre le récepteur et la molécule. Le médicament joue le rôle de neurotransmetteur endogène en bloquant le signal de transmission (antagoniste ou bloqueur) ou en exerçant la même fonction de façon totale ou partiel (agoniste ou agoniste partiel) (*Figure 1*).

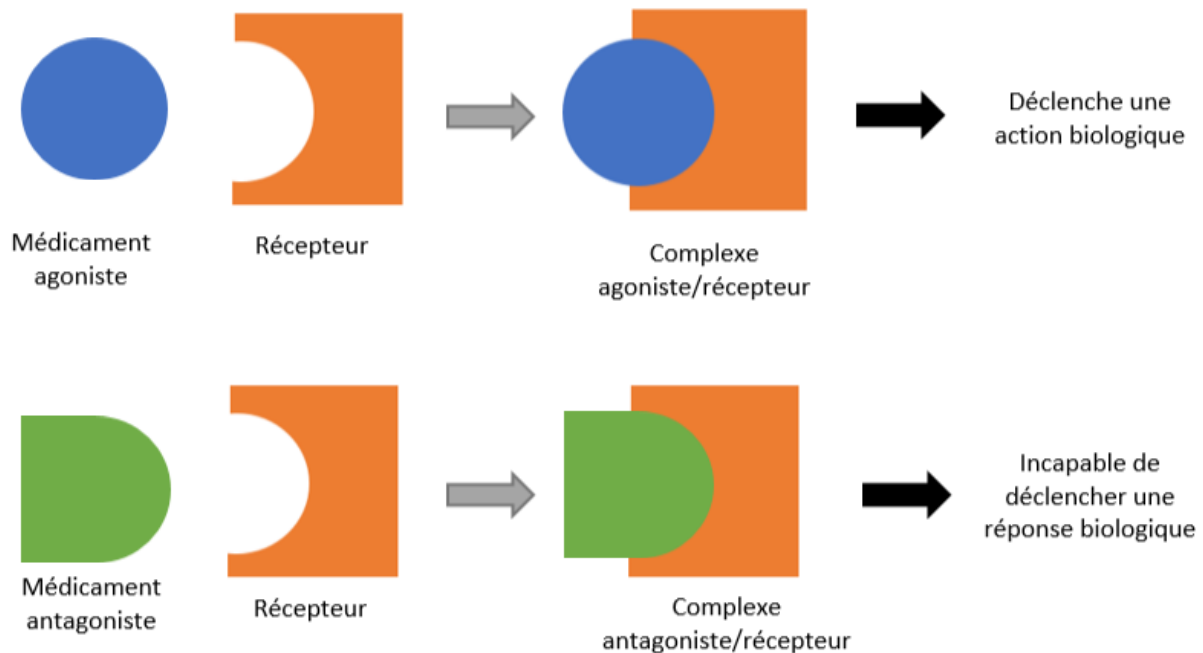


Figure 1 : Liaison d'un médicament avec son récepteur

❖ Les récepteurs

Les systèmes de neurotransmissions principaux sont les systèmes : adrénergiques, dopaminergiques, cholinergiques et GABAergiques. Lors du vieillissement, ils sont atteints à différents niveaux. Mais seuls les systèmes de récepteurs ont été étudiés suffisamment pour attribuer ces modifications à l'âge²⁴.

Système adrénergique :

Les modifications constatées dans le système adrénergique sont **spécifiques à chaque tissu**, l'effet sera différent selon l'organe où se trouvent les récepteurs. Après comparaison avec des adultes plus jeunes, les sujets âgés sont relativement résistants aux effets qu'un médicament pourrait avoir sur les récepteurs bêta (β)²⁵. Les cellules répondent avec moins de messagers cellulaires entraînant une incapacité à activer ou à inhiber le système adrénergique.

²⁴ K. Ossowska, Disturbances in Neurotransmission Processes in Aging and Age-Related Diseases, *Polish Journal of Pharmacology* 45, n° 2 (avril 1993): 109-31.

²⁵ Mallet et al., *Manuel de soins pharmaceutiques en gériatrie*, Saint Nicolas (Québec); Les Presses de L'université Laval; 95 p.

De manière concrète, cela se traduit par une diminution de l'effet antihypertenseur des bêta-bloquants, par exemple. Il y aurait aussi, en vieillissant, une désensibilisation de ces récepteurs²⁶ par une augmentation du niveau de base de la noradrénaline (agoniste endogène) et celui observé après un effort, sans montrer des signes d'une activation adrénergique (tachycardie, palpitations, maux de tête). Cette élévation provoquerait une hyposensibilité du muscle cardiaque (myocarde) aux catécholamines endogènes (ex. : noradrénaline) ou exogène (ex. : isoprotérénol) car les récepteurs sont stimulés en continus.

Système cholinergique :

Le système cholinergique est primordial car il joue un rôle dans le maintien de l'**intégrité des fonctions cognitives** et plus particulièrement de la **mémoire**. Une diminution de l'activité de ce système chez le sujet âgé²⁷ contribue certainement à l'apparition relativement fréquente de confusion voire de *delirium*, à la suite de prise de médicaments anticholinergiques.

Système dopaminergique :

Le système dopaminergique est sûrement **le plus altéré** par le vieillissement. On observe une perte progressive des récepteurs dopaminergiques D₂²⁸ au niveau du *striatum* du cerveau. Chez un sujet âgé sans pathologie particulière, cette diminution engendre une amplification des mouvements correcteurs pour maintenir une bonne posture comme marcher à petits pas²⁹. Quand la perte de neurones dopaminergiques est en dessous du seuil critique pour maintenir une motricité adéquate, des symptômes parkinsoniens apparaissent, comme on peut l'observer dans la maladie de Parkinson.

²⁶ Nicola Ferrara et al., β -adrenergic receptor responsiveness in aging heart and clinical implications, *Frontiers in Physiology* 4 (9 janvier 2014).

²⁷ Michael W. Decker, The Effects of Aging on Hippocampal and Cortical Projections of the Forebrain Cholinergic System, *Brain Research Reviews* 12, n° 4 (1 novembre 1987): 423-38.

²⁸ J. O. Rinne et al., Decrease in Human Striatal Dopamine D₂ Receptor Density with Age: A PET Study with [11C]Raclopride, *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 13, n° 2 (mars 1993): 310-14.

²⁹ Juha O. Rinne, Pirkko Lönnberg, et Päivi Marjamäki, Age-Dependent Decline in Human Brain Dopamine D₁ and D₂ Receptors, *Brain Research* 508, n° 2 (5 février 1990): 349-52.

Système GABAergique :

Malgré une difficulté à expliquer ce phénomène, on observe chez les sujets âgés un **ralentissement psychomoteur**³⁰ plus marqué lors de prise de benzodiazépines en comparaison à une population d'adultes plus jeunes et, cela, même si les concentrations sériques sont identiques dans les deux groupes³¹ (Figures 2 et 3 ci-dessous).

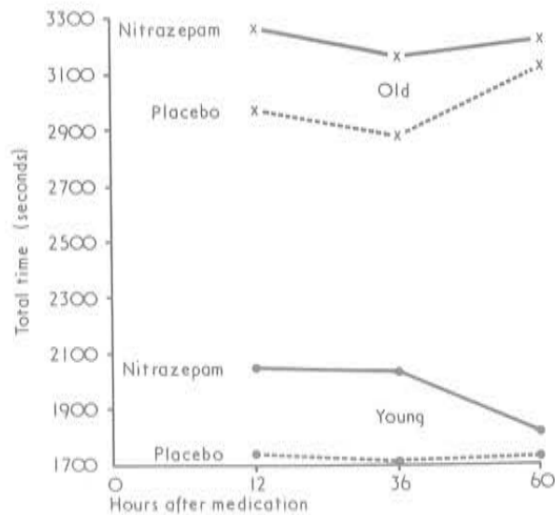


Figure 2: Temps mis pour effectuer un test psychomoteur en fonction du temps après la prise de 10mg de Nitrazépam ou d'un placebo dans une population jeune et une population âgée (d'après [30])

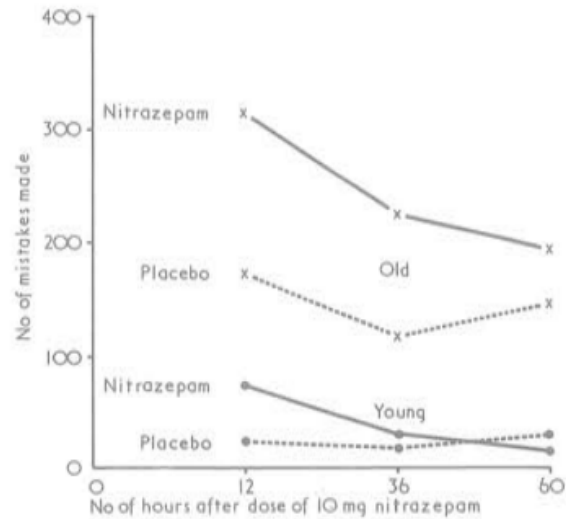


Figure 3: Nombre d'erreurs faites à un test psychomoteur en fonction du temps après la prise de 10mg de Nitrazépam ou d'un placebo dans une population jeune et une population âgée (d'après [30])

En effet, en utilisant un test simple et pourtant assez sensible, cette étude a pu montrer que les deux groupes ont augmenté le nombre d'erreurs après une dose unique de benzodiazépine (ici 10mg de Nitrazépam) comparé à un placebo (Figure 2). On observe une augmentation plus importante du taux d'erreurs chez la population âgée que chez la population jeune, ce qui illustre une **altération** plus importante chez les sujets âgés des **fonctions psychomotrices**.

³⁰ Koen Cuypers, Celine Maes, et Stephan P. Swinnen, Aging and GABA, *Aging (Albany NY)* 10, n° 6 (juin 2018): 1186.

³¹ Neal R. Cutler et Prem K. Narang, Implications of Dosing Tricyclic Antidepressants and Benzodiazepines in Geriatrics, *Psychiatric Clinics* 7, n° 4 (1 décembre 1984): 845-61.

Les deux groupes d'âge ont pris plus de temps pour terminer le test après l'administration du médicament (*Figure 3*) ce qui montre la gêne de l'activité psychomotrice suite à la prise de benzodiazépine, le **système psychomoteur** est **diminué**.

L'origine de l'accroissement de la sensibilité aux benzodiazépines n'est pas encore totalement établie. L'effet des benzodiazépines est amplifié chez les sujets âgés et entraîne souvent des effets indésirables comme des pertes de mémoire, de la confusion, le *delirium* ou des chutes.

❖ Homéostasie :

Les mécanismes de régulation de l'homéostasie deviennent moins performants lors du vieillissement. On constate que la capacité fonctionnelle de réserve diminue entraînant une baisse de la faculté d'adaptation des mécanismes compensatoires. Elle ne permet plus le maintien du tonus vasculaire, de la digestion, de la thermorégulation... Avec l'âge les systèmes de compensation s'affaiblissent, l'organisme nécessite plus de temps pour retrouver l'équilibre original. De nombreux médicaments compromettent le seuil critique où le sujet âgé maintient à peine plusieurs fonctions organiques (*Tableau 2*).

Tableau 2 : Seuil critique : iatrogénie et médicaments (d'après [32])

Classe médicamenteuse	Iatrogénie
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Insuffisance rénale Saignements gastro-intestinaux
Anticholinergiques	Rétention urinaire
Anticoagulants	Saignement
Antihypertenseur	Hypotension orthostatique
Antipsychotiques	Effets extrapyramidaux
Bêta-bloquants	Insuffisance cardiaque Bradycardie
Diurétique	Déshydratation Déséquilibre hydroélectrique
Opiacés	Delirium Sédation excessive
Psychotropes en général	Diminution des fonctions cognitives Incoordination motrice

La pharmacodynamie ajoute en complexité à la prescription en gériatrie. Les sujets âgés sont plus sensibles aux effets de nombreux médicaments ce qui mène à de la iatrogénie. La moindre atteinte à l'intégrité fonctionnelle de ces sujets est d'une importance majeure car cela engendre un déclin accéléré du bien-être et de la qualité de vie.

³² Tetu Claire. Rôle du médicament dans les chutes de la personne âgée : étude multicentrique évaluant le lien entre les scores d'évaluation iatrogènes et le risque de chute en gériatrie, 23 p. Thèse d'exercice : Pharmacie : Lyon 2014

II. Sujet âgé chuteur

a) *Définition*

Généralement, la chute³³ est définie comme l'action de tomber, c'est-à-dire de perdre son équilibre et d'être attiré vers le sol par son poids sous l'effet de la force de pesanteur.

Comme le présente le tableau ci-dessous (*Tableau 3*), de nombreuses équipes médicales se sont mutuellement inspirées offrant de multiples définitions du sujet âgé chuteur³⁴.

Tableau 3 : Différentes définitions des chutes (d'après (Zecevic et al. 2006)) traduit et publié par l'INSERM « Activité physique et prévention des chutes chez les personnes âgées » [34]

Référence	Définition des chutes
<i>Kellogg International Working Group on the prevention of falls in the elderly, 1987</i>	« Une chute est un événement au cours duquel une personne se retrouve involontairement au sol ou sur tout autre niveau inférieur et qui ne soit pas lié aux conséquences suivantes : une violente poussée, une perte de connaissance, la survenue brutale d'une paralysie comme dans un AVC ou une crise d'épilepsie. »
Lach et coll., 1991	« ... une perte d'équilibre inattendue avec pour résultat de se retrouver au sol ou sur tout autre niveau inférieur au genou. »
Buchner et coll., 1993	« Se retrouver au sol ou tout niveau inférieur de façon involontaire excluant tout appui contre un meuble, un mur ou toute autre structure. »
Means et coll., 1996	« ... tout changement involontaire de la position bipodale (être debout, marcher, se pencher, se déplacer...) vers une position où il y a une perte d'appui des deux pieds qui s'accompagne d'un contact (partiel ou total) avec le sol. »
Berg et coll., 1997	« ... perdre l'équilibre au point que vos mains, bras, genoux, fesses ou corps touchent ou heurtent le sol. »
<i>Canadian Institute for Health Information, 2002</i>	« ... un changement de position involontaire où la personne âgée se retrouve sur le sol. »
Carter et coll., 2002	« ... se retrouver au sol ou tout niveau inférieur de façon non intentionnelle avec ou sans perte de conscience par toute autre conséquence qu'une paralysie brutale, une crise d'épilepsie, un excès d'alcool ou d'une poussée extérieure violente. »
Cesari et coll., 2002	« ... une soudaine perte d'équilibre causant un heurt d'une partie du corps sur le sol... »
Tideiksaar et coll., 2002	« ... n'importe quel événement au cours duquel une personne se retrouve involontairement ou intentionnellement allongée au sol ou sur tout autre niveau inférieur tel qu'une chaise, des toilettes ou un lit. »

³³ Inserm, Activité physique et prévention des chutes chez les personnes âgées [en ligne] - La science pour la santé, consulté le 22 avril 2020. Disponible : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/expertises-collectives/activite-physique-et-prevention-chutes-chez-personnes-agees>.

³⁴ Aleksandra A. Zecevic et al., Defining a Fall and Reasons for Falling: Comparisons among the Views of Seniors, Health Care Providers, and the Research Literature, *The Gerontologist* 46, n° 3 (juin 2006): 367-76, <https://doi.org/10.1093/geront/46.3.367>.

L'OMS a, quant à elle, défini la chute en 2007 comme « l'action de tomber ou glisser au sol indépendamment de sa volonté »³⁵.

On parle de chutes répétées lorsqu'il existe au moins deux chutes dans l'année qui précède.

b) Epidémiologie

En France, il y a peu de données précises sur la prévalence et l'incidence des chutes des sujets âgés. On retrouve des informations issues de bases de données de surveillance de la population comme l'Enquête Permanente sur les Accidents de la vie Courante (EPAC) de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS)³⁶.

L'EPAC concerne l'enregistrement exhaustif de tous les passages aux services d'urgences en milieu hospitalier. L'objectif est de disposer de résultats descriptifs détaillés, fiables et à jour sur le nombre et les caractéristiques des Accidents de la Vie Courante (AcVC) dont les chutes survenant en France et donnant lieu à des soins. Cette enquête prend en compte de nombreuses variables sur le patient (âge, sexe, département de résidence, profession et catégorie socio-professionnelle), sur la prise en charge (retour à domicile, traité, hospitalisé, durée du traitement, décédé aux urgences) et sur l'Accident de la Vie Courante en lui-même (lésion et partie lésée, mécanismes et circonstances de l'accident, produit ou élément en cause dans l'accident et dans la lésion).

L'EPAC montre que les sujets âgés sont particulièrement touchés par les AcVC notamment par les chutes. Selon les données de 2017, elles représentent 76,6 % des AcVC chez les 65 ans et plus, et constituent donc de très loin le mécanisme le plus fréquent à l'origine d'AcVC en France

³⁵ Organisation Mondiale de la santé, *Les chutes*, [en ligne] janvier 2018 [consulté le 27 février 2020]. Disponible : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/falls>.

³⁶ Santé Publique France, *Enquête Permanente sur les Accidents de la Vie Courante (EPAC)* [en ligne] mai 2019 [consulté le 8 janvier 2020], /maladies-et-traumatismes/traumatismes/enquete-permanente-sur-les-accidents-de-la-vie-courante-epac.

métropolitaine. Les écrasements, coupures et perforations occupent la deuxième place avec 9 % et les coups la troisième place avec 6 % des AcVC chez cette population, comme détaillé sur la figure ci-après (Figure 4).

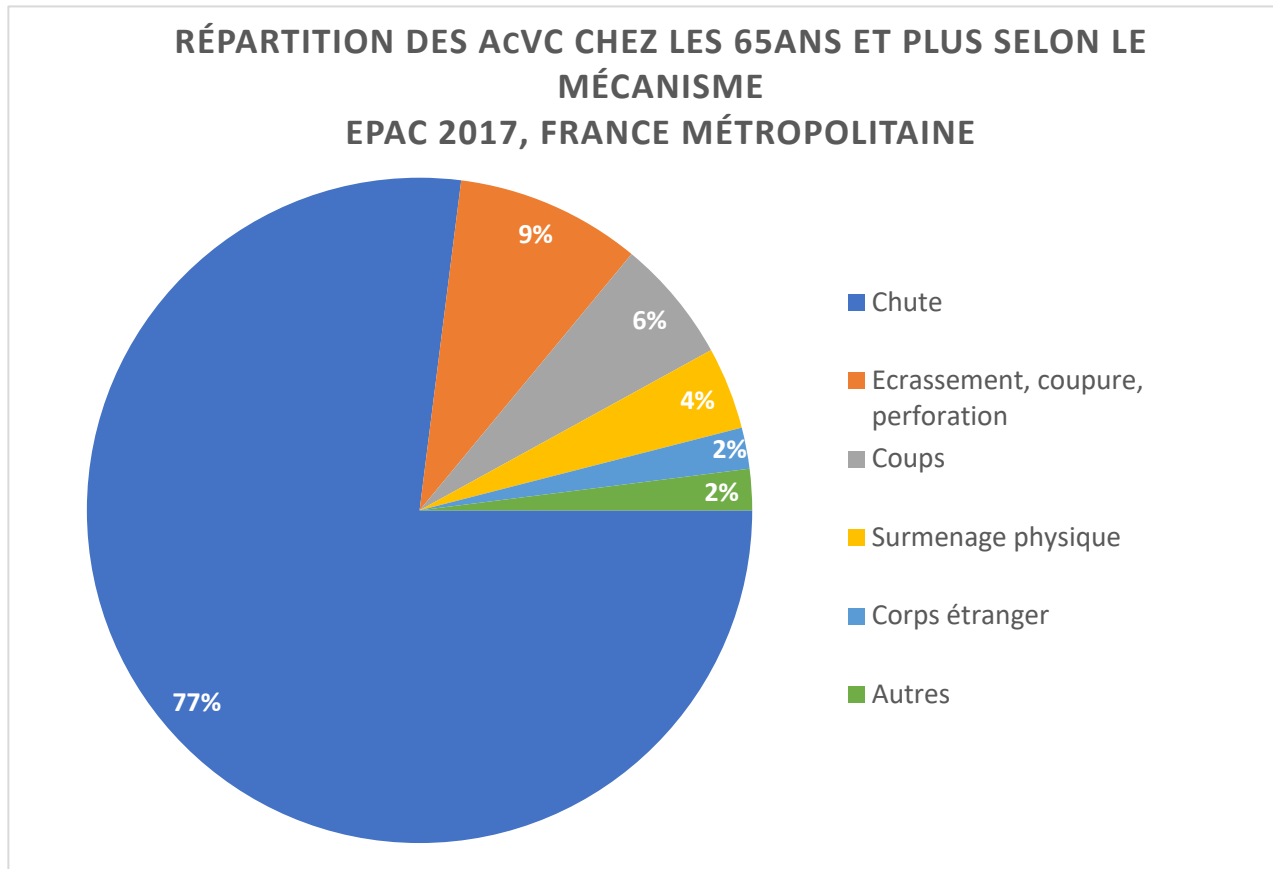


Figure 4 : Répartition des AcVC chez les 65ans et plus selon le mécanisme (d’après [36])

L’EPAC fournit une description épidémiologique circonstanciée³⁷ des AcVC dans les onze hôpitaux participants (Centre Hospitalier (CH) d’Annecy Genevois, CH de Blaye, CH de Fontainebleau, CH de Fougères, groupe hospitalier du Havre (enfants uniquement), Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Limoges, hôpital de la Timone à Marseille (enfants uniquement), hôpital Cochin à Paris (adultes uniquement), CH de Saint Paul (Réunion), CH de Tourcoing et CH de Verdun, renseignant simultanément sur le contexte de survenue, la nature de

³⁷ M. Bouilly et B. Thélot, Les accidents de la vie courante aux urgences en France métropolitaine en 2010 selon l’enquête Epac, *Revue d’Épidémiologie et de Santé Publique*, Ve Congrès International d’Épidémiologie Épidémiologie et santé mondialisée, Bruxelles, 12-14 septembre 2012, 60 (1 septembre 2012): S145, <https://doi.org/10.1016/j.respe.2012.06.382>.

l'évènement, les facteurs de risque, les personnes, la prise en charge... Cette enquête possède des biais de représentativité, d'exhaustivité dans le temps et l'espace et de fiabilité des données. Mais compte tenu de la rareté des sources sur les AcVC en France, l'EPAC constitue une source d'information précieuse, qui n'a pas d'équivalent.

c) Facteurs de risques

On estime qu'un tiers des sujets âgés de plus de 65 ans et que près de la moitié des plus de 80 ans vivant à leur domicile chutent au moins une fois par an³⁸. Les facteurs de risques de chutes sont nombreux mais leur rôle individuel est faible, la chute résulte de leur **effet additif**. Ainsi le risque de chute augmente de manière proportionnelle au nombre de facteurs de risques. Les mécanismes de la chute sont souvent présentés dans la littérature selon 3 facteurs qui interagissent entre eux (figures 5 ci-après) :

- Les facteurs liés à l'état de santé de l'individu,
- Les facteurs liés aux comportements de l'individu,
- Les facteurs liés à l'environnement³⁹.

³⁸ Régis Gonthier, Épidémiologie, morbidité, mortalité, coût pour la société et pour l'individu, principales causes de la chute, *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* 198, n° 6 (juin 2014): 1025-39, [https://doi.org/10.1016/S0001-4079\(19\)31256-7](https://doi.org/10.1016/S0001-4079(19)31256-7).

³⁹ Dargent-Molina P, Bréart G. Epidémiologie des chutes et des traumatismes liés aux chutes chez les personnes âgées [Epidemiology of falls and fall-related injuries in the aged]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 1995;43(1):72-83.

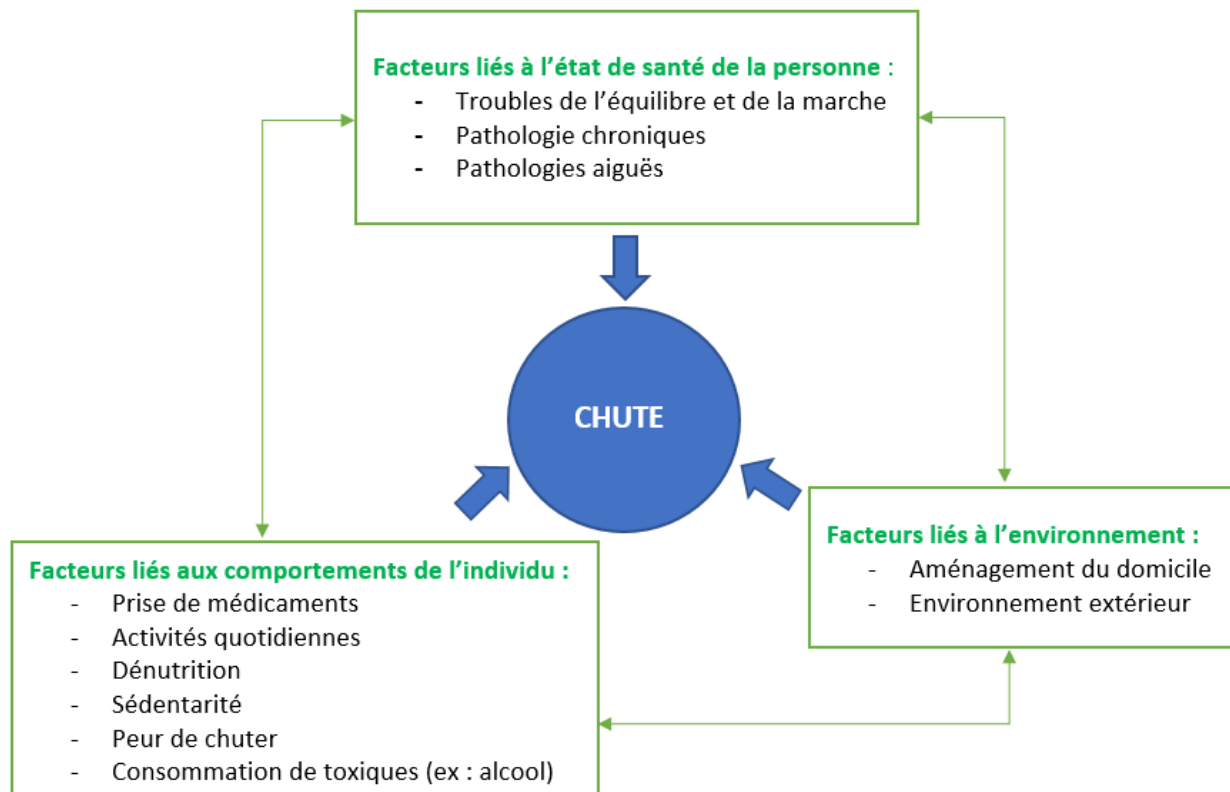


Figure 5: Les multiples facteurs de la chute (d'après [39])

Nous allons ici différencier deux types de facteurs de risque de chute (figure 6 ci-dessous) :

- **Les facteurs prédisposant à la chute** : ce sont les modifications physiques et physiologiques du vieillissement et des maladies chroniques. Ils sont dus à la personne.
- **Les facteurs précipitants la chute** : ils sont soit intrinsèques, soit extrinsèques. Les facteurs intrinsèques sont les causes physiques pouvant précipiter la chute (cardio-vasculaires, neurologiques, métaboliques, infectieux...) et les causes médicamenteuses (iatrogénie, inobservance thérapeutique, génériques, formes galéniques). Les facteurs extrinsèques ou environnementaux correspondent aux caractéristiques du lieu de chute.

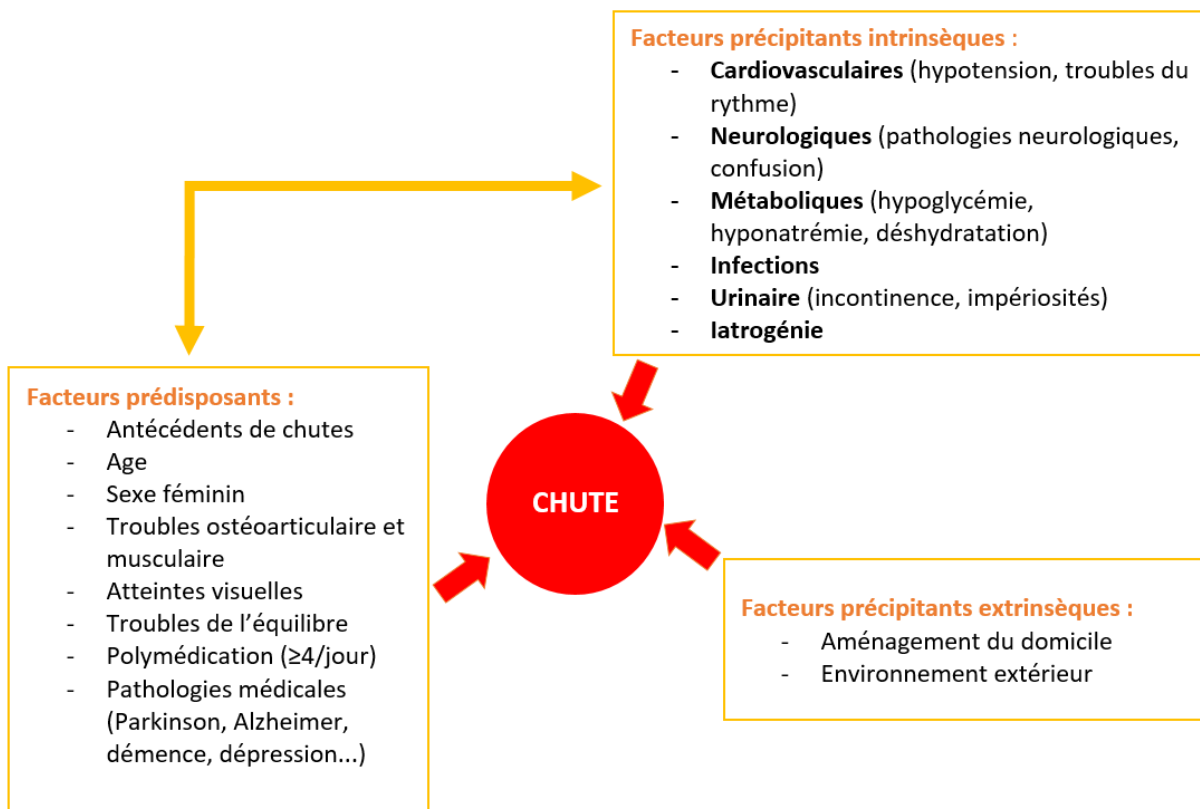


Figure 6: Les facteurs prédisposants et précipitants de la chute (d'après [39])

1. Les facteurs prédisposants :

Comme dit précédemment, les facteurs prédisposants à la chute sont en lien avec la personne elle-même, ils comprennent :

- Age ≥ 80 ans,
- Sexe féminin,
- Antécédents de fractures traumatiques,
- Polymédication (prise de plusieurs classes thérapeutiques par jour) et prise de psychotropes, diurétiques, digoxine ou antiarythmique de classe 1,
- Trouble de la marche et/ou de l'équilibre (*timed up & go test* ≥ 20 secondes et/ou station unipodale ≤ 5 secondes),

- Diminution de la force et/ou de la puissance musculaire des membres inférieurs (capacité à se relever d'une chaise sans l'aide des mains ; Index de Masse Corporelle (IMC) < 21 kg/m²),
- Arthrose des membres inférieurs et/ou du rachis,
- Anomalie des pieds,
- Troubles de la sensibilité des membres inférieurs,
- Baisse de l'acuité visuelle (score d'acuité visuelle anormal aux échelles de Monnoyer et/ou de Parinaud),
- Syndrome dépressif,
- Déclin cognitif (suspecté par un score *Mini-Mental State Examination* (MMSE) et/ou test des cinq mots et/ou test de l'horloge et/ou test Codex anormal) et pathologie neurodégénérative (maladie d'Alzheimer, de Parkinson...)⁴⁰.

2. Les facteurs précipitants :

La chute est causée par de **multiples causes intriquées**, elle est rarement due à un seul évènement mais est plutôt la **somme** de plusieurs facteurs prédisposants qui peuvent être de deux types : **intrinsèques** et **extrinsèques**.

❖ Les facteurs intrinsèques :

Causes cardiovasculaires :

Les troubles cardiovasculaires sont une importante cause des chutes chez les sujets âgés. On peut mettre en cause les troubles du rythme, les troubles de la conduction, les hypotensions orthostatiques, les malaises vagues, les infarctus du myocarde, les sténoses aortiques...

⁴⁰ Haute Autorité de Santé, Évaluation et prise en charge des personnes âgées faisant des chutes répétées [en ligne] juin 2009, consulté le 9 juillet 2020. Disponible : https://www.has-sante.fr/jcms/c_793371/fr/evaluation-et-prise-en-charge-des-personnes-agees-faisant-des-chutes-repetees.

Les **troubles du rythme**, tel que la **Fibrillation Atriale ou Auriculaire (FA)**, sont des risques de chute. Suite à une étude réalisée chez 70 sujets âgés chuteurs dont la moyenne d'âge était de 70 ans et sans cause apparente de chutes, il a été démontré que les patients avec des troubles du rythme étaient plus à risque de chute. Chez 14 (20%) de ces patients, la cause de la chute était attribuable à une FA⁴¹.

L'**hypotension orthostatique** est une cause très fréquente de chute chez les personnes âgées⁴². Elle est définie par une baisse de la Pression Artérielle Systolique (PAS) et/ou Diastolique (PAD) de plus de 20 mmHg et 10 mmHg respectivement dans les 3 minutes qui suivent le passage de la position assise ou couchée à la position debout. Elle peut être consécutive au **changement de position** ou à la prise de certains **médicaments**. L'hypotension **post-prandiale** est aussi un facteur de risque puisqu'elle se traduit par des signes identiques, notamment des syncopes et des chutes⁴³.

De nombreuses études ont montré que la prévalence de chutes chez les patients atteints de pathologies cardiaques était plus importante^{44,45}. Toutes les pathologies cardiovasculaires peuvent engendrer une perte de connaissance (syncope, malaise vagal...) et sont donc susceptibles de conduire à une chute.

Causes neurologiques :

Tout comme les pathologies cardiovasculaires, les pathologies neurologiques entraînant une perte de connaissance (épilepsie, hémorragies, Accident Vasculaire Cérébral (AVC)...). Les

⁴¹ Bhangu J, McMahon CG, Hall P, et al. Long-term cardiac monitoring in older adults with unexplained falls and syncope. *Heart*. 2016;102(9):681-686. doi:10.1136/heartjnl-2015-308706.

⁴² Nien-Tzu Chang, Nan-Ping Yang, et Pesus Chou, Incidence, Risk Factors and Consequences of Falling Injuries among the Community-Dwelling Elderly in Shihpai, Taiwan, *Aging Clinical and Experimental Research* 22, n° 1 (février 2010): 70-77, <https://doi.org/10.1007/BF03324818>.

⁴³ François Puisieux et al., Ambulatory Blood Pressure Monitoring and Postprandial Hypotension in Elderly Persons With Falls or Syncopes, *The Journals of Gerontology: Series A* 55, n° 9 (1 septembre 2000): M535-40, <https://doi.org/10.1093/gerona/55.9.M535>.

⁴⁴ Vicky C. Chang, Minh T. Do, Risk Factors for Falls Among Seniors: Implications of Gender, *American Journal of Epidemiology*, Volume 181, Issue 7, 1 April 2015, Pages 521–531, <https://doi.org/10.1093/aje/kwu268>

⁴⁵ Jill Cox et al., Factors Associated with Falls in Hospitalized Adult Patients, *Applied Nursing Research: ANR* 28, n° 2 (mai 2015): 78-82, <https://doi.org/10.1016/j.apnr.2014.12.003>.

syndromes confusionnels sont une cause précipitant les chutes puisqu'il s'agit d'une altération de la vigilance. Les épisodes aigus représentent aux Urgences entre 8 et 17% des patients de plus de 65 ans et 40% des patients institutionnalisés. Ils peuvent être consécutifs à un mauvais état nutritionnel (déshydratation, malnutrition, fécalome), à des toxiques (traitements médicamenteux, alcool), des troubles cognitifs, une dépression, des pathologies médicales (insuffisance hépatique ou rénale, décompensation cardiaque, infection, traumatisme, atteinte neurologique...), des troubles fonctionnels (dépendance, chutes à répétitions...)⁴⁶.

Causes métaboliques :

La **déshydratation**, les **hyponatrémies**, les **troubles de la glycémie**, les **hypercalcémies** et les **hyperparathyroïdies** sont des facteurs de risque de chute en provoquant des syndromes confusionnels⁴⁷.

La **déshydratation** et/ou le défaut d'apports alimentaires sont susceptibles de provoquer des chutes chez les sujets âgés, car ils entraînent une **faiblesse générale** limitant le bon maintien postural.

En effet, le vieillissement physiologique explique la grande sensibilité de cette population à la déshydratation. Le rein retient moins bien l'eau et le sel, il lui est donc plus difficile de lutter rapidement contre la déshydratation⁴⁸. On constate également une perte de la sensation de soif et une perte de l'habitude à boire chez les sujets âgés.

L'**hyponatrémie** est également associée au risque de chute puisqu'elle entraîne une perte de l'attention. Dans une étude où 1841 sujets étaient admis en gériatrie pour chute, plus de 12% présentaient une hyponatrémie⁴⁹, une autre étude dans un service d'urgence gériatrique montre que la prévalence des chutes est de 27,9% et que l'hyponatrémie chez les patients non chuteurs

⁴⁶ Médecine d'urgence - Urgences médicales, Confusion aiguë du sujet âgé [en ligne], avril 2019, consulté le 13 juillet 2020. Disponible : <https://urgences-serveur.fr/confusion-aigue-du-sujet-age.html>.

⁴⁷ Haute Autorité de Santé, Confusion aiguë chez la personne âgée : prise en charge initiale de l'agitation [en ligne], juin 2009, consulté le 13 juillet 2020. Disponible : https://www.has-sante.fr/jcms/c_819557/fr/confusion-aigue-chez-la-personne-agee-prise-en-charge-initiale-de-l-agitation.

⁴⁸ Mazur, K., Wilczyński, K., & Szewieczek, J. (2016). Geriatric falls in the context of a hospital fall prevention program: delirium, low body mass index, and other risk factors. *Clinical interventions in aging*, 11, 1253–1261. <https://doi.org/10.2147/CIA.S115755>.

⁴⁹ Rittenhouse KJ, To T, Rogers A, et al. Hyponatremia as a fall predictor in a geriatric trauma population. *Injury*. 2015;46(1):119-123. doi:10.1016/j.injury.2014.06.013.

était de 13,2% contre 26,1% chez les patients chuteurs montrant ainsi le caractère précipitant de chute de l'hyponatrémie⁵⁰.

Les sujets âgés atteints de diabètes sont susceptibles d'être exposés à un risque plus élevé de conséquences néfastes de l'**hypoglycémie**. Les symptômes peuvent aller du simple **malaise** avec sueurs, nausées, tachycardie, fatigue intense, engourdissements des extrémités, céphalées, troubles de la vision et de l'équilibre, à des **troubles neuropsychiques** plus graves comme des confusions, des hallucinations... Tout cela est susceptible d'entraîner des **chutes**⁵¹.

Infections :

Une **infection** aiguë peut favoriser une chute par **aggravation de la faiblesse générale** ou par **défaut d'apports alimentaires ou d'hydratation**. Les sujets âgés sont plus à risque d'infection car ils subissent une baisse importante de l'immunité et un risque de dénutrition important qui est aussi corrélé à une baisse de la réponse immunitaire⁵². La survenue d'infection peut favoriser la décompensation de pathologie chronique et de perte d'autonomie chez certains sujets, les rendant fragiles.

Autres causes : incontinence urinaire, troubles prostatiques :

Ces troubles ont été identifiés comme un facteur associé à des chutes récurrentes. L'**incontinence urinaire**, tout comme les **troubles prostatiques**, se traduisent par un **besoin impérieux d'uriner** obligeant ainsi le sujet à changer souvent de position (se lever pour aller aux toilettes, se relever des toilettes). Ces changements entraînent une instabilité posturale ou une hypotension orthostatique⁵³.

⁵⁰ Boyer S, Gayot C, Bimou C, et al. Prevalence of mild hyponatremia and its association with falls in older adults admitted to an emergency geriatric medicine unit (the MUPA unit). BMC Geriatr. 2019;19(1):265. Published 2019 Oct 15. doi:10.1186/s12877-019-1282-0.

⁵¹ Abdelhafiz, A. H., Rodríguez-Mañas, L., Morley, J. E., & Sinclair, A. J. (2015). Hypoglycemia in older people a less well recognized risk factor for frailty. Aging and disease, 6(2), 156–167. <https://doi.org/10.14336/AD.2014.0330>.

⁵² Nadim G. El Chakhtoura, Robert A. Bonomo, et Robin L.P. Jump, Influence of Aging and Environment on Presentation of Infection in Older Adults, *Infectious disease clinics of North America* 31, n° 4 (décembre 2017): 593-608, <https://doi.org/10.1016/j.idc.2017.07.017>.

⁵³ Nathalie de Rekeneire et al., Is a Fall Just a Fall: Correlates of Falling in Healthy Older Persons. The Health, Aging and Body Composition Study, *Journal of the American Geriatrics Society* 51, n° 6 (juin 2003): 841-46, <https://doi.org/10.1046/j.1365-2389.2003.51267.x>.

Les troubles urinaires peuvent entraîner des **impériosités nocturnes** conduisant à des réveils nocturnes, des levers nocturnes et des troubles du sommeil favorisant ainsi les chutes par la diminution de l'attention surtout si le patient est sous l'influence d'hypnotiques ou d'anxiolytiques.

L'incontinence urinaire peut également être secondaire à une maladie prédisposant aux chutes (démence à corps de Lewy, séquelles d'AVC, maladie de Parkinson...)⁵⁴.

Iatrogénie :

La iatrogénie est un des facteurs précipitants intrinsèques qui sera développé plus loin dans ma thèse, étant le sujet principal traité.

❖ **Les facteurs extrinsèques :**

L'environnement a un rôle important dans les chutes du sujet âgé, entre un tiers et deux tiers des chutes se produisent à l'intérieur d'un bâtiment, le plus souvent au domicile du patient. Cependant, seulement 10% des chutes liées à l'environnement seraient clairement identifiées comme telles⁵⁵. Les facteurs extrinsèques interagissent avec les événements intrinsèques précipitant la chute ainsi que les facteurs prédisposants. Rappelons que les chutes de la personne âgée sont d'origine plurifactorielle. Les facteurs les plus fréquents pouvant favoriser les chutes sont :

- **Un mobilier inadapté** : lit trop haut ou trop bas, absence de barrière au niveau du lit pour des patients déments et déambulant la nuit, fauteuil inadapté,
- **Des conditions de vie dangereuses et inadaptées** : éclairage insuffisant, utilisation d'une baignoire plutôt qu'une douche, sol humide ou glissant, absence d'équipements sécuritaires (rampes et barres d'appui),

⁵⁴ Netgen, Troubles urinaires des patients neurologiques, *Revue Médicale Suisse* [en ligne], 2015, consulté le 14 juillet 2020. Disponible : <https://www.revmed.ch/RMS/2015/RMS-N-459/Troubles-urinaires-des-patients-neurologiques>.

⁵⁵ K. Lowery, H. Buri, et C. Ballard, What Is the Prevalence of Environmental Hazards in the Homes of Dementia Sufferers and Are They Associated with Falls, *International Journal of Geriatric Psychiatry* 15, n° 10 (octobre 2000): 883-86, [https://doi.org/10.1002/1099-1166\(200010\)15:10<883::aid-gps981>3.0.co;2-9](https://doi.org/10.1002/1099-1166(200010)15:10<883::aid-gps981>3.0.co;2-9).

- **Une présence d'obstacle au sol** : tapis, fils électriques, sols encombrés, animaux de compagnie, revêtement de sol irrégulier, présence de marches ou d'escalier,
- **Un port de chaussures inappropriées, usées, à semelle glissante**⁵⁶,
- **Un port de vêtement trop long**,
- **Un port de lunettes inappropriées ou l'absence de port de lunettes**⁵⁷,
- **Une mise en danger de la part du patient** : grimper sur une chaise ou un escabeau, se hâter, marcher les mains dans les poches, mal utiliser son aide à la marche (canne, déambulateur), utiliser de mauvais appuis lors des transferts, port de chaussures ou de lunettes inappropriées.

d) *Conséquences traumatiques et fonctionnelles*

1. *Conséquences immédiates : Traumatismes, fractures, hémorragies et mortalité*

Les conséquences immédiates des chutes sont habituellement bien prises en charge. Il s'agit des douleurs, d'hématomes ou de fractures suite à une chute. La façon dont chute la personne détermine le plus souvent le type de blessure, par exemple une chute vers l'avant ou l'arrière engendrera plus de fractures du poignet, alors qu'une chute sur le côté entraînera plus une fracture de la hanche⁵⁸.

Selon le Programme de Médication des Systèmes d'Information (PMSI), en 2014, 76 100 hospitalisations ont été motivées par une fracture de l'extrémité supérieure du fémur chez les personnes âgées de 65 ans ou plus, trois fois plus chez les femmes que chez les hommes. Ces fractures sont survenues 9 fois sur 10 à la suite d'une chute⁵⁹.

⁵⁶ S. A. Arnadottir et V. S. Mercer, Effects of Footwear on Measurements of Balance and Gait in Women between the Ages of 65 and 93 Years, *Physical Therapy* 80, n° 1 (janvier 2000): 17-27.

⁵⁷ Stephen R. Lord, Julia Dayhew, et Amelia Howland, Multifocal Glasses Impair Edge-Contrast Sensitivity and Depth Perception and Increase the Risk of Falls in Older People, *Journal of the American Geriatrics Society* 50, n° 11 (novembre 2002): 1760-66, <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2002.50502.x>.

⁵⁸ Rubenstein L.Z. Falls in older people: epidemiology, risk factors and strategies for prevention. *Age Ageing*. 2006;35 Suppl 2:ii37-ii41. doi:10.1093/ageing/afl084.

⁵⁹ Santé Publique France, La surveillance épidémiologique des chutes chez les personnes âgées. Numéro thématique. Vieillesse et fragilité : approches de santé publique, consulté le 4 septembre 2020.

L'âge du sujet et la présence de démence ont également un rôle sur le type de fractures. D'après une étude australienne comptabilisant 228 628 personnes de plus de 65 ans admises à l'hôpital pour chute, 20,6% souffraient de démence et présentaient plus de fractures de la hanche. Contrairement, aux sujets jeunes ou non déments où l'incidence des fractures des membres supérieurs (poignets, avant-bras, épaules) est plus importante^{57,60}.

Tout sujet âgé chutant est à risque d'hémorragies, notamment au niveau cérébral. Ce risque est autant plus important sous anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires⁶¹.

D'après les données issues des certificats de décès, en 2013, en France métropolitaine, plus de 9 300 personnes de plus de 65 ans sont décédées suite à une chute accidentelle et le taux de mortalité par chute augmente avec l'âge⁶².

2. Conséquences à moyen terme de la chute : psychologiques et psychomotrices

La chute déclenche souvent un traumatisme psychique indépendamment de l'importance des lésions physiques. Les conséquences psychologiques peuvent aller du syndrome post-chute au syndrome de désadaptation psychomotrice et au syndrome de peur de chuter.

Le caractère imprévu de l'évènement crée un sentiment d'atteinte de l'intégrité du sujet et un vécu d'impuissance face à l'accident pour lequel il est à la fois victime et spectateur. Quand

⁶⁰ Lara Harvey et al., Differing Trends in Fall-Related Fracture and Non-Fracture Injuries in Older People with and without Dementia, *Archives of Gerontology and Geriatrics* 67 (1 novembre 2016): 61-67, <https://doi.org/10.1016/j.archger.2016.06.014>.

⁶¹ Bond AJ, Molnar FJ, Li M, Mackey M, Man-Son-Hing M. The risk of hemorrhagic complications in hospital in-patients who fall while receiving antithrombotic therapy. *Thromb J*. 2005;3(1):1. Published 2005 Jan 7. doi:10.1186/1477-9560-3-1.

⁶² Santé Publique France, La surveillance épidémiologique des chutes chez les personnes âgées. Numéro thématique. Vieillesse et fragilité : approches de santé publique, consulté le 4 septembre 2020.

le temps passé au sol suite à la chute est important et que le patient est dans l'incapacité de se relever seul, il est à risque de développer des **répercussions psychologiques**⁶³.

Elles peuvent prendre la forme d'un profond sentiment d'insécurité, d'une perte de confiance en soi, d'une dégradation de l'image de soi s'associant à un repli sur soi avec apparition d'un besoin de maternage. Souvent, point de départ d'un appauvrissement de la vie sociale, d'une restriction des activités et d'une peur de sortir de chez soi. Ces conséquences psychologiques peuvent contribuer à des **conséquences psychomotrices** avec l'apparition d'un **syndrome post-chute**⁶⁴.

Le syndrome post-chute est une complication fonctionnelle aiguë des chutes à l'origine d'une incapacité motrice et/ou cognitive totale ou partielle. Il comprend des troubles de la posture et de la démarche avec un anéantissement soudain des automatismes et anxiété majeure surtout lors des phases de verticalisation. Ce syndrome est une **urgence gériatrique** puisque si la prise en charge est tardive et/ou inadaptée, il évolue vers un **Syndrome de Désadaptation PsychoMotrice (SDPM)**. Le SDPM a pour symptômes, plus ou moins marqués :

- Une composante motrice :
 - Trouble de la marche : une rétropulsion, c'est à dire un déséquilibre vers l'arrière empêchant la station debout ; une marche, quand elle est possible, à petits pas glissés élargissant du polygone de sustentation et une flexion des genoux,
 - Trouble de position assise : rigidité, buste en arrière, épaules appuyées sur le dossier de la chaise, bassin vers l'avant et glissement sur la chaise.
- Composante psychologique : une forte anxiété, une peur de la verticalisation et de la marche, une diminution de la capacité d'initiative, une perte d'autonomie et un comportement de dépendance⁶⁵.

⁶³ L. Jehel et al., Particularités de l'état de stress post-traumatique de la personne âgée, *L'Encéphale* 32, n° 6, Part 4 (1 décembre 2006): 1125-29, [https://doi.org/10.1016/S0013-7006\(06\)76299-6](https://doi.org/10.1016/S0013-7006(06)76299-6).

⁶⁴ Nimali Jayasinghe et al., Posttraumatic stress symptoms in older adults hospitalized for fall injury, *General hospital psychiatry* 36, n° 6 (2014): 669-73, <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2014.08.003>.

⁶⁵ P. Manckoundia et al., Syndrome de désadaptation psychomotrice, *La Revue de Médecine Interne* 28, n° 2 (février 2007): 79-85, <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2006.09.026>.

Comme vu dans la figure 7, ci-après, la chute a pour conséquence une peur où le sujet diminue ses activités, ce qui engendre une perte d'autonomie et une diminution de ses capacités physiques et motrices, elles-mêmes pouvant être à l'origine de chutes. Le patient chuteur est ainsi dans une impasse, une boucle sans fin.

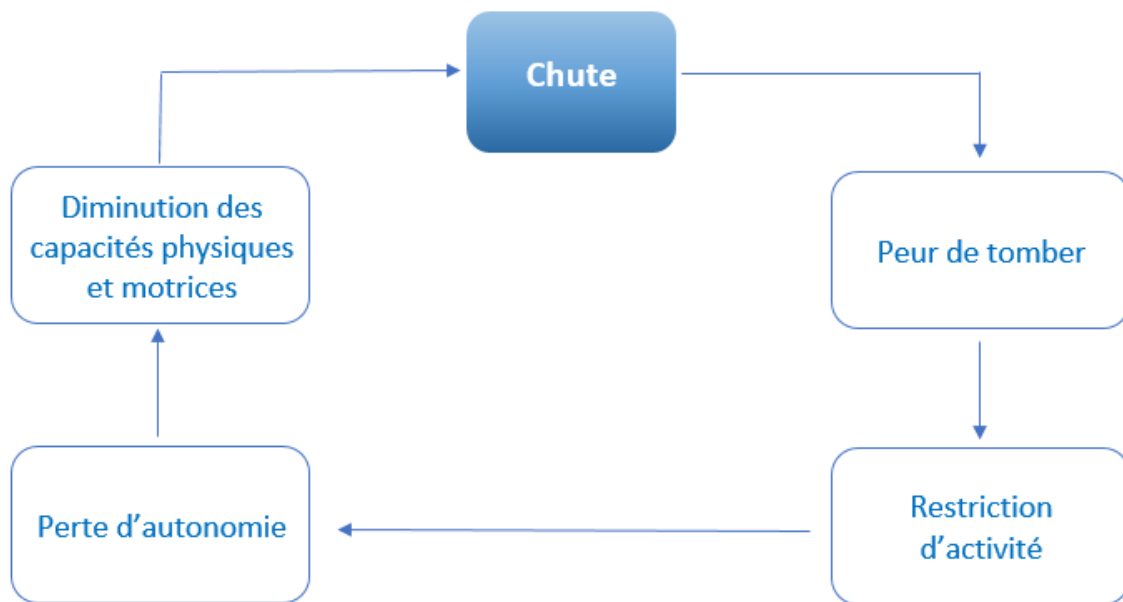


Figure 7: Conséquences psychologiques et psychomotrices de la chute (d'après [66])

3. Conséquence à long terme : Perte d'autonomie, dépendance, institutionnalisation, décès

La chute et les traumatismes qu'elle engendre (physiques, psychomoteurs et psychologiques) sont la cause d'une **perte d'autonomie**, d'une entrée en **dépendance** avec un confinement, l'alitement, la grabatisation, l'immobilisation terminale ayant comme finalité le **décès**.

Les fractures, notamment de la hanche entraînent une perte d'autonomie souvent massive. La fracture de la hanche a un mauvais pronostic chez les sujets âgés avec 20% de

complications post-opératoires, 30 à 50% de réduction de l'autonomie, 10 à 30% des patients qui deviennent dépendants, 25% qui rentrent en institution et 20 à 24% qui décèdent dans l'année⁶⁶.

Suite à la chute, les conséquences psychologiques et psychomotrices peuvent mener à un syndrome post-chute voire à un SDPM. Le sujet est anxieux, il prend conscience de la fragilité de son état, le choc émotionnel qui en résulte entraînant une perte de confiance en soi, un sentiment d'insécurité de dévalorisation, une démotivation et une restriction des activités. Il perd en autonomie et entre en dépendance.

La chute conduit très souvent à une **institutionnalisation** du patient ou à un maintien à domicile avec une médicalisation importante. Selon l'HAS, le taux d'institutionnalisation après une chute peut atteindre 40 % des chuteurs⁶⁷. Cet événement est volontiers aggravé par l'entourage qui redoute une nouvelle chute et surprotège leur proche en refusant un retour à domicile quand celui-ci est possible allant à l'encontre du patient et de son désir de rester à domicile.

La détérioration de l'autonomie post-chute à un an est malheureusement liée au décès. Les traumatismes physiques et psychologiques d'une chute sont des événements majeurs dans la vie d'un sujet âgé avec **surmortalité** importante dans l'année suivant l'accident⁶⁸.

⁶⁶ Haute Autorité de Santé, Orthogériatrie et fracture de la hanche [en ligne] juin 2017 [consulté le 8 septembre 2020]. Disponible : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2801173/fr/orthogeriatrie-et-fracture-de-la-hanche.

⁶⁷ Haute Autorité de Santé, Évaluation et prise en charge des personnes âgées faisant des chutes répétées [en ligne] juin 2009 [consulté le 8 septembre 2020]. Disponible : https://www.has-sante.fr/jcms/c_793371/fr/evaluation-et-prise-en-charge-des-personnes-agees-faisant-des-chutes-repetees.

⁶⁸ Benjamin Blondel et al., 55 Fracture de l'extrémité supérieure du fémur chez les personnes âgées : facteurs prédictifs de perte d'autonomie, *Revue de Chirurgie Orthopédique et Réparatrice de l'Appareil Moteur* 93, n° 7, Supplément 1 (1 novembre 2007): 54, [https://doi.org/10.1016/S0035-1040\(07\)79428-X](https://doi.org/10.1016/S0035-1040(07)79428-X).

Partie II : Médicaments inappropriés

I. Iatrogénie médicamenteuse

a) Définition

La iatrogénie médicamenteuse constitue un problème de santé publique tout particulièrement d'actualité chez les personnes âgées.

L'OMS (1969) décrit la iatrogénie médicamenteuse comme « tous les effets nocifs, involontaires et indésirables d'un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme, à des fins prophylactiques, diagnostiques et thérapeutiques, ou pour des modifications des fonctions physiologiques ». Cette définition exclut l'intoxication volontaire ou accidentelle de même que l'abus d'un médicament.

Cependant, Edwards et Aronson définissent eux un événement iatrogène médicamenteux comme une « réaction nocive ou désagréable liée à l'utilisation d'un médicament, qui pourrait entraîner un danger en cas d'administration ultérieure, et justifie prévention, traitement spécifique, modification de la posologie ou arrêt du produit »⁶⁹. Cette définition inclut donc les erreurs d'administration. Pour cette raison, nous avons utilisé la définition d'Edwards et Aronson dans notre étude.

b) « Underuse », « Overuse », « Misuse »

La prescription est un acte majeur de l'activité médicale et doit être conforme aux données de la science mais aussi à l'intérêt du patient. L'optimisation du traitement chez le sujet âgé est un sujet important en pratique quotidienne afin de diminuer le risque iatrogénique, de favoriser l'observance et d'éviter toute prescription inutile. Ainsi chez le malade âgé, les prescriptions médicamenteuses sous-optimales peuvent relever de trois modalités : *underuse* (sous-utilisation), *overuse* (sur-utilisation) et *misuse* (mauvaise utilisation).

⁶⁹ I Ralph Edwards et Jeffrey K Aronson, Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management, *Lancet* 356, n° 9237 (7 octobre 2000): 1255, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02799-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02799-9).

1. Underuse :

L'*underuse* désigne le sous-traitement et est défini par « l'absence d'instauration d'un traitement efficace chez les sujets ayant une pathologie pour laquelle une ou plusieurs classes médicamenteuses ont démontré leur efficacité ». Cette notion inclut le sous-dosage, la sous-prescription et le sous-diagnostic.

Il a été montré lors d'une étude observationnelle réalisée au CHU de Brest entre septembre 2008 et mars 2009 que les prescriptions *underuse* chez les plus 75 ans représentait 64,5% de celles-ci⁷⁰. L'*underuse* est plus fréquent chez les patients vivant à domicile et étant polypathologiques.

2. Overuse :

L'*overuse* est une prescription de médicaments inutiles qui ne sont pas ou plus nécessaires aux soins du patient, ou qui n'ont pas prouvé leur efficacité. Cette notion traduit la prise régulière de plus de quatre ou cinq médicaments actifs par jour.

Il a été montré lors de l'étude de 2009 au CHU de Brest que l'*overuse* se retrouvait sur 77% des prescriptions et concernait principalement les benzodiazépines, les neuroleptiques et les inhibiteurs de pompes à protons (*Tableau 4 ci-dessous*).

3. Misuse :

Le *misuse* est la prescription de médicaments qui ont une balance bénéfice/risque en défaveur du malade. Cette notion s'appuie sur des critères explicites tout en restant adaptée de façon individuelle au patient. Les molécules en *misuse* sont potentiellement indiquées mais le risque encouru chez un patient donné est supérieur au bénéfice attendu, ce qui devrait amener le prescripteur à les arrêter ou les remplacer par une autre classe thérapeutique.

⁷⁰ M. Andro, S. Estivin, et A. Gentric, Prescriptions médicamenteuses en gériatrie : overuse (sur-utilisation), misuse (mauvaise utilisation), underuse (sous-utilisation). Analyse qualitative à partir des ordonnances de 200 patients entrant dans un service de court séjour gériatrique, *La Revue de Médecine Interne* 33, n° 3 (1 mars 2012): 122-27, <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2011.11.016>.

Selon cette même étude du CHU de Brest le *misuse* est présent dans près de 47,5% des prescriptions et concerne principalement les hypnotiques, l'aspirine et les antidiabétiques oraux⁷¹ (*Tableau 4 ci-dessous*).

Tableau 4 : Prescription sous-optimale (d'après [71])

	Overuse Sur- utilisation	Misuse Mauvaise utilisation	Underuse Sous-utilisation
Nombre de patients ayant au moins une prescription sous-optimale : effectif (%)	154 (77 %)	95 (47,5 %)	129 (64,5 %)
Nombre de médicaments : moyenne (écart-type)	1,55 (1,27)	0,57 (0,67)	1,19 (1,17)
3 premières classes médicamenteuses	Benzodiazépines (33 %) Neuroleptiques (12 %) IPP (13,5 %)	Hypnotiques (17,5 %) Aspirine (11,5 %) Antidiabétiques oraux (3,5 %)	Traitements anti- ostéoporotiques (65 %) Calcium/vitamine D (64,7 %) IEC / ARA II (18,8 %)

c) Conséquences de la iatrogénie

La iatrogénie a de nombreuses conséquences pour la population gériatrique déjà vulnérable.

La **prise de plusieurs médicaments** est considérée comme un **facteur de risque de chutes** en raison des effets indésirables, des interactions médicament-médicament ou médicament-maladie. Les études sur les chutes ont déterminé que la prise de 4 médicaments ou plus est associée à une incidence accrue de chute.

Les études traitant de la **polymédication** et du lien avec la chute des sujets âgés sont nombreuses. Par exemple, selon une étude anglaise sur plus de 5 000 personnes de plus de 60

⁷¹ Andro M. Andro, S. Estivin, et A. Gentric, Prescriptions médicamenteuses en gériatrie : overuse (sur-utilisation), misuse (mauvaise utilisation), underuse (sous-utilisation). Analyse qualitative à partir des ordonnances de 200 patients entrant dans un service de court séjour gériatrique, *La Revue de Médecine Interne* 33, n° 3 (1 mars 2012): 122-27, <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2011.11.016>.

ans, le taux de chute était 21% plus élevé chez les personnes polymédiquées que chez les autres. Lorsque la prise quotidienne est supérieure ou égale à 10 médicaments le risque de chute est 50% plus élevé⁷². Selon une étude espagnole réalisée au sein d'une unité d'orthogériatrie chez les patients admis à la suite d'une fracture de la hanche. La polymédication était répandue chez presque tous les patients avec 23,3% de patients ayant 5 à 9 médicaments et 75,9% avec 10 médicaments ou plus. Moins de 5% des sujets n'avaient pas de médicaments augmentant le risque de chutes (*FRIDS : Fall-Risk Increasing Drugs*) dont les plus répandus ici étaient les médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine (43,9%) et les anxiolytiques (39,9%). Cette étude pointe le lien entre la prise de médicaments et le lien avec la survenue d'une chute⁷³.

La survenue d'**Effets Indésirables Médicamenteux (EIM)** augmente avec l'âge, cette augmentation est due à la polymédication et aux **modifications physiologiques** énoncées précédemment. Selon une étude japonaise chez plus de 1 000 patients de plus de 65 ans, la proportion des EIM était de 15,4%. L'analyse a montré que leur seuil pour prédire l'apparition d'effets indésirables était de 7 médicaments ou plus (croisement des 2 courbes de la figure 8 ci-après)⁷⁴.

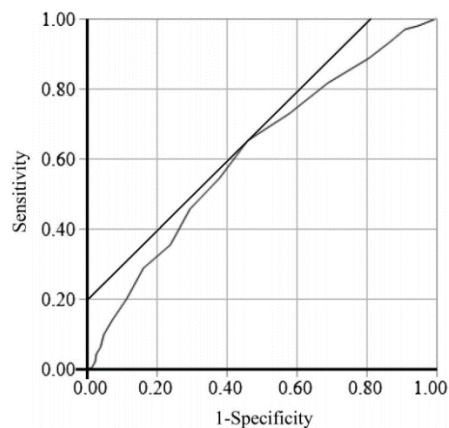


Figure 8 : Courbe ROC pour définir la valeur seuil du nombre de médicaments pour prédire les réactions aux médicaments (d'après [74])

⁷² Nafeesa N. Dhalwani et al., Association between Polypharmacy and Falls in Older Adults: A Longitudinal Study from England, *BMJ Open* 7, n° 10 (16 octobre 2017): e016358, <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016358>.

⁷³ Andrea Correa-Pérez et al., Fall-Risk Increasing Drugs and Prevalence of Polypharmacy in Older Patients Discharged from an Orthogeriatric Unit after a Hip Fracture, *Aging Clinical and Experimental Research* 31, n° 7 (juillet 2019): 969-75, <https://doi.org/10.1007/s40520-018-1046-2>.

⁷⁴ Taro Kojima et al., Risk Factors for Adverse Drug Reactions in Older Inpatients of Geriatric Wards at Admission: Multicenter Study, *Geriatrics & Gerontology International* 20, n° 2 (février 2020): 144-49, <https://doi.org/10.1111/ggi.13844>.

II. Les Médicaments Potentiellement Inappropriés (MPI) liés au risque de chute

a) *Définition*

Les Médicaments Potentiellement Inappropriés sont des médicaments dont les risques l'emportent sur les bénéfices et/ou en raison d'une efficacité douteuse par rapport à d'autres solutions thérapeutiques plus sûres. Leur utilisation chez les sujets âgés comporte un risque élevé de morbidité et de mortalité.

Plusieurs listes de Médicaments Potentiellement Inappropriés chez cette population particulière ont été établies, elles incluent :

- Des médicaments ayant une longue demi-vie d'élimination,
- Des posologies non adaptées selon la fonction rénale du patient,
- Des durées d'ordonnance trop longues,
- Des chevauchements thérapeutiques,
- Des choix de médicaments non compatibles avec les changements associés au vieillissement,
- Des associations de produits présentant un risque accru d'interactions médicament-médicament ou médicament-maladie⁷⁵.

Ces listes de médicaments peuvent être utilisées en pratique quotidienne pour exclure l'utilisation de certains médicaments et prescrire des médicaments plus adaptés à la gériatrie.

Ci-après, 3 listes de MPI (Critère de Beers, STOPP/START, Laroche) couramment utilisées en gériatrie sont précisées.

⁷⁵ Mallet et al., *Manuel de soins pharmaceutiques en gériatrie*, Saint-Nicolas (Québec) : Les Presses de l'Université Laval; 2004. 121 p.

b) Critères de Beers

Les critères de Beers de l'*American Geriatrics Society (AGS)*⁷⁶, présentés en 2012 et mis à jour en 2019 par une équipe d'experts interdisciplinaires, incluent des listes de Médicaments Potentiellement Inappropriés pour les personnes de plus de 65 ans, en raison de leur risque élevé d'effets indésirables ou de leur inefficacité ou parce qu'il existe des substituts plus sûrs.

5 catégories :

- Médicaments à **proscrire** chez toute personne âgée,
- Médicaments à utiliser en s'entourant de **précautions**,
- Médicaments à **éviter** du fait d'interactions médicamenteuses,
- Médicaments à utiliser avec **précaution** en cas de **fonction rénale** altérée,
- Médicaments avec fortes propriétés **anticholinergiques**.

3 classifications, selon :

- Le système physiologique,
- La classe,
- Le nom du médicament.

Les critères 2019 comprennent 30 critères individuels de médicaments ou de classe de médicaments à éviter chez les personnes âgées, 16 critères spécifiques, et plus de 40 médicaments ou classe de médicaments qui doivent être utilisés avec prudence ou évités dans certaines maladies ou conditions. Cette nouvelle version a toujours pour objectif de limiter les MPI tout en facilitant l'évaluation de la qualité des soins au travers de l'utilisation de critères simples et facilement identifiables. Elle se trouve en annexe.

⁷⁶ By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel, American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults: 2019 AGS BEERS CRITERIA® UPDATE EXPERT PANEL, *Journal of the American Geriatrics Society* 67, n° 4 (avril 2019): 674-94, <https://doi.org/10.1111/jgs.15767>.

c) Critères STOPP/START :

Les critères *Screening Tool of Older Person's Prescriptions (STOPP) / Screening Tool to Alert to Right Treatment (START)* sont des outils de détection de la prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée chez la personne de 65 ans ou plus. La version initiale de 2008 vient d'être mise à jour et la nouvelle version des critères *STOPP/START. v2*⁷⁷ qui se trouve en annexe n°2, a été publiée en 2015.

Les motivations justifiant la mise à jour sont simples. Premièrement, depuis la publication de l'outil en 2008, de nouvelles classes thérapeutiques importantes sont apparues sur le marché dont la prescription doit être adaptée aux particularités des personnes âgées sous peine de risque iatrogène. Deuxièmement, certains critères devenaient obsolètes au vu des dernières recommandations ou jugés de faible pertinence clinique. Pour cette seconde version, 19 experts internationaux ayant une expertise en pharmacie, en pharmacothérapie, en médecine interne, en médecine générale ou en médecine gériatrique ont participé à la validation de l'outil par la méthode Delphi.

Quarante-trois critères ont été ajoutés à cette nouvelle version, treize ont été abandonnés, donnant un total de 115 critères.

1. STOPP :

Les principales nouveautés de la liste *STOPP* concernent :

- Un critère général sur les médicaments sans indication clinique,
- Trois nouvelles catégories de critères (hémostase, altération de la filtration glomérulaire, médicaments anticholinergiques),
- Des critères relatifs à certains médicaments à toujours remettre en question (benzodiazépines et *Z-drugs*, neuroleptiques, antihistaminiques de première génération, fer oral à dose élevée, ticlopidine),

⁷⁷ P. O. Lang et al., Les critères STOPP/START.v2 : adaptation en langue française, *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie* 15, n° 90 (1 décembre 2015): 323-36.

- Des critères portant sur la chronologie du choix médicamenteux (six médicaments à questionner s'ils sont utilisés en première intention dans des situations peu sévères : amiodarone, diurétique de l'anse, antihypertenseur à action centrale, opiacé, antidépresseur tricyclique, fluoxétine),
- Divers autres critères (digoxine et insuffisance cardiaque à fonction systolique conservée, diurétique de l'anse et œdèmes liés à une insuffisance veineuse ou lymphatique, diurétique thiazidique et troubles ioniques, inhibiteur de l'acétylcholinestérase et bradycardie ou trouble de la conduction).

Au total, la nouvelle liste *STOPP* est passée de 65 à 81 critères (+ 25 %). Tout comme la première version, les critères *STOPP* sont présentés par système physiologique mais certains médicaments agissent sur plusieurs systèmes. Ainsi, il semble qu'une future présentation s'avèrera plus pratique pour les professionnels de santé par classe thérapeutique.

2. START:

Dans sa version 2, la liste *START* comprend :

- Deux nouveaux appareils et un nouveau système (appareils reproducteur et urinaire, système visuel)
- Une indication de vaccination (annuelle antigrippale, antipneumococcique)
- Des indications médicamenteuses spécifiques en cas de douleur, de goutte, de glaucome, d'hypertrophie prostatique obstructive, d'atrophie vaginale, de syndrome des jambes sans repos, de démence modérée à sévère.

Au total, la liste *START* est passée de 22 à 34 critères (+ 55 %).

d) Liste de Médicaments Potentiellement Inappropriés aux personnes âgées adaptée à la pratique médicale française selon M.-L Laroche :

La liste des Médicaments Potentiellement Inappropriés faite par l'équipe de M.-L Laroche cherche à répondre à l'objectif fixé par la loi de Santé publique du 9 août 2004⁷⁸ visant à réduire les effets indésirables médicamenteux chez les personnes âgées. Cette liste de MPI est adaptée à la pratique médicale française et est proposée pour être utilisée chez des patients de 75 ans et plus. Elle se trouve en annexe n°3.

Ce travail a été élaboré grâce à la méthode de consensus Delphi par quinze experts français répartis sur le territoire et dans les spécialités concernées par les médicaments en gériatrie (cinq gériatres, cinq pharmacologues, deux médecins généralistes, deux pharmaciens et un pharmacoépidémiologiste)⁷⁹. Ils ont ainsi créé cette liste contenant 34 critères (25 correspondants à un rapport bénéfice/risque défavorable, 1 à une efficacité discutable et 8 à un rapport bénéfice/risque défavorable et une efficacité discutable) dont 29 médicaments ou classes médicamenteuses potentiellement inappropriés et cinq situations cliniques particulières (hypertrophie de la prostate, glaucome par fermeture de l'angle, incontinence urinaire, démence, constipation chronique). Elle s'applique aux personnes âgées de 75 ans et plus, et propose des alternatives thérapeutiques⁸⁰.

Cette liste française proposée peut être considérée comme un indicateur épidémiologique de la qualité de la prescription médicamenteuse en gériatrie et comme un guide de prescription pour alerter le médecin et l'aider à choisir une alternative médicamenteuse.

⁷⁸ France. Code de santé publique. Article L. 1411-1 Créé par LOI n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, 2004-806 § (2004). JORF n°185 du 11 août 2004, p 14277.

⁷⁹ Marie-Laure Laroche, Jean-Pierre Charmes, et Louis Merle, Potentially Inappropriate Medications in the Elderly: A French Consensus Panel List, *European Journal of Clinical Pharmacology* 63, n° 8 (août 2007): 725-31, <https://doi.org/10.1007/s00228-007-0324-2>.

⁸⁰ M. -L. Laroche et al., Médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées : intérêt d'une liste adaptée à la pratique médicale française, *La Revue de Médecine Interne* 30, n° 7 (1 juillet 2009): 592-601, <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2008.08.010>.

e) Médicaments pourvoyeurs de chutes

Les médicaments et leurs effets sur l'organisme sont à l'origine de chute chez le sujet âgé. Les modifications pharmacologiques et pharmacodynamiques rendent la population âgée plus sensible aux EIM d'autant plus que de nombreux médicaments ont leurs propres effets indésirables qui favorisent les chutes.

Différentes classes thérapeutiques sont potentiellement impliquées dans les chutes du sujet âgé. Nous allons essayer de réaliser une liste des médicaments couramment rencontrés dans les prescriptions de la population gériatrique en France et qui peuvent induire des chutes.

1. *Médicaments du Système Nerveux Central (SNC) :*

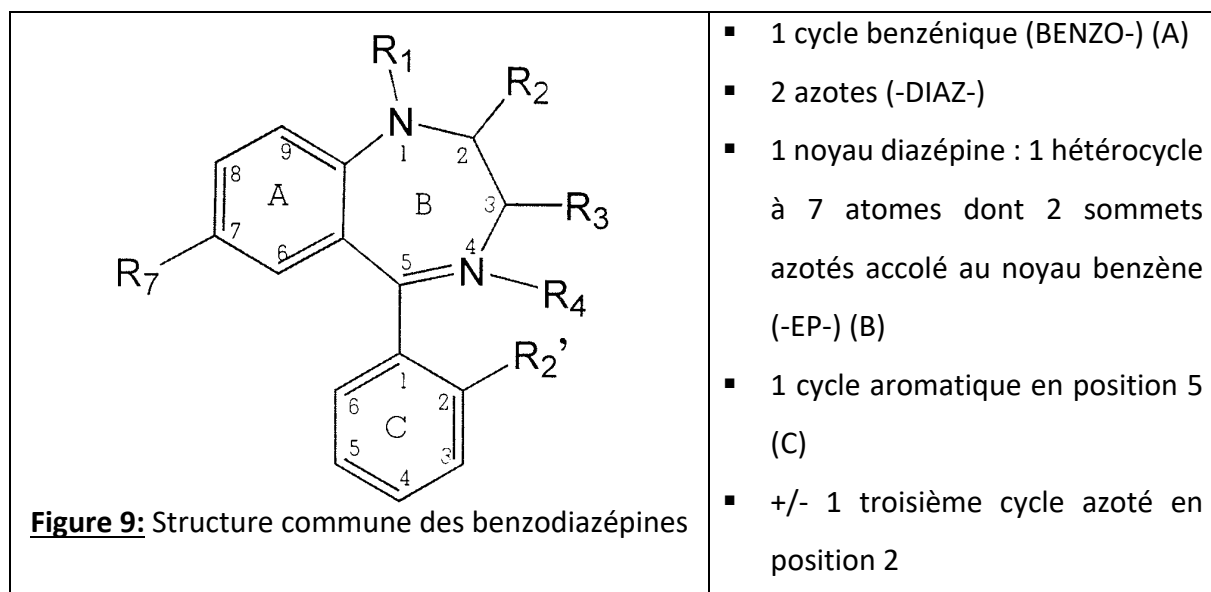
Les médicaments du SNC représentent le risque iatrogène de chute le plus important chez le sujet âgé, notamment les psychotropes qui regroupent les benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques, les antidépresseurs, les neuroleptiques.

❖ Benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques :

Les benzodiazépines (BZD) ont des propriétés pharmacologiques communes :

- Sédatif/hypnotique :
 - Sédatif : permet le retour au calme après un état d'agitation élevé, favorisant ainsi le sommeil,
 - Hypnotique : induit et maintient le sommeil, les temps d'éveil au cours du sommeil sont moins fréquents,
- Anxiolytique : diminution de l'anxiété,
- Anticonvulsivant/antiépileptique,
- Myorelaxant : relaxation musculaire,
- +/- Amnésiant.

Ces molécules sont lipophiles et basiques. Elles ont des structures communes (figure 9)



Pharmacologie :

Les BZD sont **agonistes des sites modulateurs des récepteurs au GABA-A**. Ils permettent d'augmenter la fréquence d'ouverture des canaux chlore (Cl^-) et **potentialisent donc les effets du GABA** : les potentiels post-synaptiques inhibiteurs sont plus intenses et plus longs. Cela amplifie la transmission GABAergique (figure 10 ci-après).

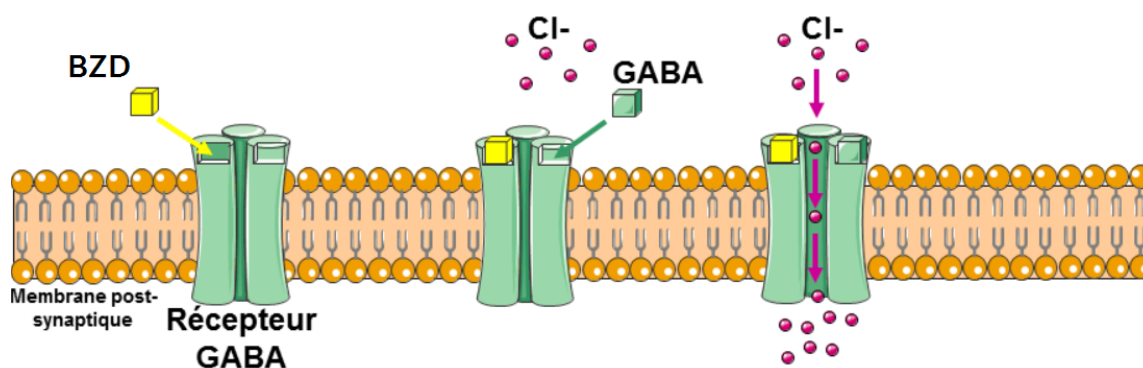


Figure 10: Mécanisme d'action des benzodiazépines

Ce récepteur est formé de 5 sous-unités (2 chaînes α , 2 chaînes β et une chaîne γ) avec plusieurs sous-types pour chaque chaîne et ainsi de multiples combinaisons possibles. Suivant l'affinité de la molécule pour une ou plusieurs sous-unités, elle sera plus ou moins sédatrice,

anxiolytique, myorelaxante et/ou anticonvulsivante. Par exemple, les BZD hypnotiques sont plus affins pour la sous-unité α_1 qui est responsable de cet effet (*Figure 11*).

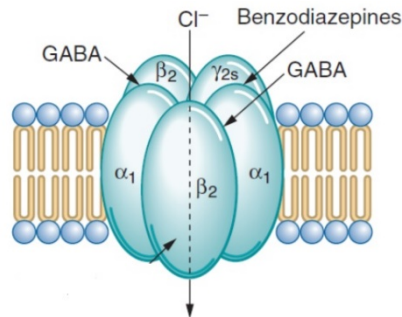


Figure 11: Exemple de récepteur GABA-A avec son site de fixation aux BZD hypnotiques

Pharmacocinétique :

Ces molécules lipophiles et basiques induisent une **rapidité d'action** et une **durée d'action longue**. Mais selon la molécule la durée d'action varie. Elle n'est pas corrélée à leur demi-vie d'élimination. A cause de leur caractère liposoluble, ils subissent un **phénomène de stockage**. C'est donc la **distribution** et non l'élimination qui **détermine la concentration active**. Il y a aussi formation en **métabolites actifs** qui prolonge l'effet des BZD.

Tableau 5: Demi-vies des benzodiazépines couramment utilisées (*d'après [81]*)

	Classe	Molécule	Demi-vie d'élimination (heure)
Action courte (<20h)	Classe des anxiolytiques	Clotiazépam (VERATRAN)	4h
		Oxazépam (SERESTA)	8h
		Alprazolam (XANAX)	10-20h
		Lorazépam (TEMESTA)	10h-20h
	Classe des hypnotiques	Zolpidem (STILNOX)	2h30
		Zopiclone (IMOVANE)	5h
		Témazépam (NORMISON)	5-8h
		Loprazolam (HAVLANE)	8h
		Lormétazépam (NOCTAMIDE)	10h
		Estazolam (NUCTALON)	17h
Action intermédiaire/ prolongée (≥ 20h)	Classe des anxiolytiques	Bromazépam (LEXOMIL)	20h
		Clobazam (URBANYL)	20h
		Diazépam (VALIUM)	30-50h
		Loflazépate d'éthyle (VICTAN)	77h
		Clorazépate dipotassique (TRANXENE)	30-150h
		Prazépam (LYSANXIA)	30-150h
		Nordazépam (NORDAZ)	30-150h
	Classe des hypnotiques	Flunitrazépam (ROHYPNOL)	16-35h
		Nitrazépam (MOGADON)	16-48h

⁸¹Assurance maladie [en ligne]. Benzodiazépines. Décembre 2020. [consulté le 8 novembre 2020]. Disponible : <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/memos/prise-en-charge-et-suivi-du-patient/benzodiazepines>.

Effets indésirables des BZD :

Les BZD sont des molécules qui présentent de nombreux effets indésirables :

- **Somnolence, difficulté à se concentrer, sensation ébrieuse** liée à l'effet hypnotique,
- **Diminution des aptitudes psychomotrices,**
- **Hypotonie musculaire et incoordination motrice** liée à la relaxation musculaire,
- **Augmentation des effets d'autres médicaments dépresseurs du SNC et de l'alcool,**
- **Amnésie et troubles cognitifs,**
- **Dépendance** physique et psychique entraînant un **syndrome de sevrage,**
- Phénomène de **tolérance.**

Les BZD doivent être prescrites sur la période la plus courte possible à la dose la plus faible efficace, en privilégiant les molécules à demi-vie courte, et en n'en prescrivant qu'une seule, particulièrement chez les sujets âgés.

Chez la population âgée, les effets indésirables sont majorés notamment car la demi-vie des BZD augmente par l'augmentation des compartiments de stockage (augmentation du tissu adipeux) et une diminution de leur élimination par la voie urinaire. Leur consommation favorise le risque de chute, comme le montre de nombreuses études.

Tableau 6 : Les BZD et les chutes du sujet âgé dans la littérature

Etude	Méthode	Résultats
Seppala, LJ and al.⁸²	Méta-analyse : 248 études	Benzodiazépines, OR=1.42 (IC à 95% [1.22-1.65]), benzodiazépine à longue durée d'action 1.81 (IC à 95%, [1.05-3.16]), benzodiazépine à courte durée d'action 1.27 (IC à 95%, [1.04-1.56]). Augmentation significative des chutes avec la prise de benzodiazépines.
Woolcott JC and al.⁸³	Méta-analyse : 22 études entre 1966 et 2007	Benzodiazépines, OR = 1.57 (IC à 95%, [1.43-1.72]) Augmentation significative des chutes
Jiang Y and al.⁸⁴	Enquête chez 605 sujets âgés	Benzodiazépines, OR = 3.128 (IC à 95%, [1.541-6.350]) Augmentation significative des risques de chutes
Martinez-Cengotitabengoa M and al.⁸⁵	Collecte des prescriptions de 654 personnes arrivant pour chutes aux urgences	40% des chuteurs prenaient des benzodiazépines

⁸² Lotta J. Seppala et al., Fall-Risk-Increasing Drugs : A Systematic Review and Meta-Analysis: II. Psychotropics, *Journal of the American Medical Directors Association* 19, n° 4 (2018): 371.e11-371.e17, <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.12.098>.

⁸³ John C. Woolcott et al., Meta-Analysis of the Impact of 9 Medication Classes on Falls in Elderly Persons, *Archives of Internal Medicine* 169, n° 21 (23 novembre 2009): 1952-60, <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.357>.

⁸⁴ Yu Jiang et al., Insomnia, Benzodiazepine Use, and Falls among Residents in Long-Term Care Facilities, *International Journal of Environmental Research and Public Health* 16, n° 23 (21 2019), <https://doi.org/10.3390/ijerph16234623>.

⁸⁵ Monica Martinez-Cengotitabengoa et al., Benzodiazepine Prescriptions and Falls in Older Men and Women, *Revista De Psiquiatria Y Salud Mental* 11, n° 1 (mars 2018): 12-18, <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2017.01.004>.

❖ Antidépresseurs

Les antidépresseurs sont nombreux, il existe plusieurs familles selon leurs mécanismes d'action et donc des effets indésirables plus ou moins importants et pouvant augmenter le risque de chute. Les différentes familles d'antidépresseurs sont :

- Antidépresseurs Tricycliques (TCA ou AD3C),
- Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS),
- Inhibiteurs non sélectifs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (IRSNA),
- Inhibiteurs de la Monoamine-Oxydase de type A (IMAO),
- Antidépresseurs atypiques.

Pharmacologie des Antidépresseurs Tricyclique :

Les TCA inhibent les transporteurs de la recapture présynaptiques : *Norepinephrine Transporter (NET)* et *Serotonin Transporter (SERT)*, cela permet d'augmenter la quantité et la durée des neurotransmetteurs dans la fente synaptique qui renforce ainsi la neurotransmission noradrénergique et sérotoninergique.

Cependant, ces molécules ne sont pas sélectives, ce qui fait qu'elles se lient à d'autres récepteurs :

- Les récepteurs muscariniques entraînant un effet anticholinergique (sécheresse buccale, rétention urinaire, sédation, tachycardie, constipation, mydriase...),
- Les récepteurs histaminiques H1 entraînant un effet sédatif,
- Les récepteurs adrénergiques entraînant des hypotensions orthostatiques.

Les principales molécules commercialisées en France sont : Clomipramine (ANAFRANIL®), Imipramine (TOFRANIL®), Amitriptyline (LAROXYL®), Trimipramine (SURMONTIL®).

Les différents effets indésirables attendus des TCA sont :

- Effets neuropsychiques : sédation, somnolence, anxiété, délire, hallucination, levée de l'inhibition avec risque suicidaire, confusion mentale, abaisse le seuil épiléptogène,

- Syndrome atropinique : constipation, sécheresse buccale, tachycardie, hypotension orthostatique, aggravation du glaucome, rétention urinaire...,
- Effet cardiovasculaire : hypotension orthostatique, troubles du rythme et de la conduction,
- Augmentation des effets d'autres médicaments dépresseurs du SNC et de l'alcool,
- Prise de poids, impuissance, frigidité, rash cutané, chute de cheveux.

Pharmacologie des Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine :

Contrairement aux TCA, les ISRS sont sélectifs et agissent en inhibant les transporteurs de la sérotonine SERT. Ils amplifient ainsi les transmissions sérotoninergiques.

Ils font partis des molécules de 1^{ère} intention dans les épisodes dépressifs caractérisés. On retrouve comme molécules : l'Escitalopram (SEROPLEX®), le Citalopram (SEROPRAM®), la Fluoxétine (PROZAC®), la Paroxétine (DEROXAT®, DIAVARIUS®), la Sertraline (ZOLOFT®), la Fluvoxamine (FLOXYFREAL®) et la Vortioxétine (BRINTELLIX®).

Les différents effets indésirables attendus des ISRS sont :

- Effets neuropsychiques : asthénie, somnolence, insomnie, céphalées, vertiges, troubles extra-pyramidaux,
- Troubles digestifs (surtout en début de traitement) : constipation, prise de poids,
- Syndrome sérotoninergique : rare mais mortel,
- Troubles cardiaques : allongement du QT (Citalopram et Escitalopram), hyponatrémie,
- Inhibiteur des cytochromes P450 : 3A4 (Fluoxétine, Paroxétine), 2D6 (Citalopram, Fluoxétine, Fluvoxamine, Paroxétine), 2C19 (Fluoxétine, Fluvoxamine).

Pharmacologie des Inhibiteurs non sélectifs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline :

Les IRSNA agissent en inhibant les transporteurs de sérotonine et de noradrénaline SERT et NET. Ils favorisent et renforcent les transmissions sérotoninergiques et noradrénergiques.

Il existe trois molécules : la Duloxétine (CYMBALTA®), la Venlafaxine (EFFEXOR®) et la Milnacipran (IXEL®).

Les différents effets indésirables attendus des IRSNA sont donc les mêmes effets que pour les ISRS (cf. ci-avant) auxquels s'ajoutent des troubles cardiaques : tachycardie et hypertension.

Autres antidépresseurs :

- Inhibiteurs de la Monoamine-Oxydase de type A : Moclobémide (MOCLAMINE®) est sélectif et réversible de la MAO de type A alors que Iproniazide (MARSILID®) est non sélectif et irréversible. Cette classe a de nombreux effets indésirables notamment cardiovasculaires avec un risque de crise hypertensive et neuropsychiques avec des vertiges, des confusions, des convulsions...
- Antidépresseurs atypiques :
 - Miansérine (ATHYMIL®) et Mirtazapine (NORSERT®) : ils agissent sur plusieurs types de récepteurs donnant une composante anxiolytique pour la Miansérine et une composante sédatrice pour la Mirtazapine. Leurs différentes actions entraînent aussi des effets indésirables comme un effet sédatif par leur action sur les récepteurs anti-histaminiques H1, et un faible effet anticholinergique pour la Miansérine.
 - Tianeptine (STABLON®) : c'est un inducteur des SERT, il a un fort risque de dépendance d'où une prescription limitée à 28 jours.
 - Agomélatine (VALDOXAN®) : c'est un agoniste des récepteurs à la mélatonine et un antagoniste sérotoninergique. Il est contre-indiqué chez les sujets de plus de 65 ans en raison de ses effets neuropsychiques et hépatiques⁸⁶.

⁸⁶ D.Vital Durand et C. LeJeune, *DOROSZ 2020 : Guide pratique des médicaments*, Maloine, Guide pratique des médicaments (Broché, 2019).

Chez les sujets âgés, l'adaptation des posologies est très importante pour être efficace et limiter au maximum les effets indésirables. Le risque de chute est augmenté lors de la prise d'antidépresseurs suite à leur effets sédatifs, atropiniques, de confusion, d'hypotension...

Le risque de chute est significativement plus élevé chez les utilisateurs d'antidépresseurs comme le montre les différentes études menées sur le sujet. Le risque de chute augmente considérablement lors de l'instauration du traitement.

Tableau 7: Les antidépresseurs et les chutes du sujet âgé dans la littérature

Etude	Méthode	Résultats
Seppala LJ and al.⁸⁷	Méta-analyse : 248 études	Antidépresseurs, OR = 1.57 (IC à 95% [1.43-1.74]) TCA, OR = 1.41 (IC à 95% [1.07-1.86]) ISRS, OR = 2.02 (IC à 95% [1.85-2.20]) Augmentation significative des chutes chez les utilisateurs d'antidépresseurs TCA ou ISRS.
Woolcott JC and al.⁸⁸	Méta-analyse : 22 études entre 1966 et 2007	Antidépresseurs, OR = 1.68 (IC à 95%, [1.47-1.91]) Augmentation significative des chutes chez les utilisateurs d'antidépresseurs
Macri, Jennifer C et al⁸⁹.	Enquête chez les nouveaux utilisateurs d'antidépresseurs en Ontario (Canada) de 2008 à 2014	Risque d'hospitalisation pour chutes dans les 90 jours suivant l'initiation de traitement par antidépresseurs augmente de 5,2%, OR = 1,9 (IC à 95%, [1,7-2,2])

⁸⁷ Lotta J. Seppala et al., Fall-Risk-Increasing Drugs : A Systematic Review and Meta-Analysis: II. Psychotropics, *Journal of the American Medical Directors Association* 19, n° 4 (2018): 371.e11-371.e17, <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.12.098>.

⁸⁸ John C. Woolcott et al., Meta-Analysis of the Impact of 9 Medication Classes on Falls in Elderly Persons, *Archives of Internal Medicine* 169, n° 21 (23 novembre 2009): 1952-60, <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.357>.

⁸⁹ Jennifer C. Macri et al., Association between Antidepressants and Fall-Related Injuries among Long-Term Care Residents, *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 25, n° 12 (décembre 2017): 1326-36, <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2017.08.014>.

❖ Neuroleptiques / Antipsychotiques

Il s'agit de traitements symptomatiques (pas de guérison) : ils permettent principalement une diminution des **symptômes dit positifs** c'est-à-dire les délires, les hallucinations, les troubles du comportement et aussi de réduire le risque de rechute. Ils facilitent l'accès à la prise en charge psychosociale (réinsertion) et améliorent les résultats des thérapies psycho-comportementales. Ils améliorent aussi les **symptômes négatifs** qui sont le repli sur soi, le retrait social, l'apragmatisme (perte des activités efficaces), l'anhédonie (incapacité de ressentir des émotions positives), l'émoussement affectif (perte des sentiments affectifs). Cependant, il s'agit de traitements longs ce qui pose un problème d'adhérence au long cours : déni, sentiment de guérison, effets secondaires très importants.

Il existe 2 générations d'antipsychotiques :

- La première génération : les Antipsychotiques Typiques ou Neuroleptiques,
- La seconde génération : les Antipsychotiques Atypiques.

Les antipsychotiques typiques entraînent un état d'indifférence psychomotrice, diminuent les états d'agitation et d'excitation. Ils peuvent réduire progressivement les états psychotiques aigus ou chroniques. Ils réduisent les **symptômes positifs** via le blocage des récepteurs dopaminergiques D2 et ils améliorent les **symptômes négatifs** grâce au blocage des récepteurs sérotoninergique 5-HT2A. Mais ils sont aussi à l'origine de nombreux effets indésirables selon leur activité pharmacologique :

- Antagonistes des récepteurs D2 : **syndromes extrapyramidaux** (dystonie, akathisie, dyskinésie) et **hyperprolactinémie** (gynécomastie, galactorrhée, impuissance chez l'homme et aménorrhée chez la femme),
- Antagonistes des récepteurs α -adrénergiques : troubles cardiovasculaire (**hypotensions orthostatiques**), centraux (**sédation**) et une inhibition de la lipolyse (**prise de poids**),
- Antagonistes des récepteurs histaminiques H1 : **effet sédatif et prise de poids**,

- Antagonistes des récepteurs muscariniques : **effet anticholinergique** (mydriase, troubles de l'accommodation, sécheresse buccale, constipation, rétention urinaire, tachycardie, confusion, coma),
- **Syndrome malin des neuroleptiques** (commun à tous les antipsychotiques ainsi qu'aux neuroleptiques « cachés » Métoprolole, Alimémine, Doxylamine, Diltiazem, Acétylleucine...) : c'est une situation d'urgence qui n'est pas corrélée à un surdosage. Elle se manifeste par une hyperthermie inexpliquée, une rigidité intense associée à des tremblements, des sueurs, une pâleur, une déshydratation, une hypotension et peut se compliquer en prolapsus cardiovasculaire, en détresse respiratoire et enfin en coma profond.

La première génération d'antipsychotiques a principalement une action d'antagoniste des récepteurs dopaminergiques D2 alors que la deuxième à une action sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT₂. Cela a pour conséquence une moins bonne tolérance pour les neuroleptiques car il y a plus d'effets indésirables.

Les antipsychotiques atypiques ont ainsi des effets indésirables similaires aux antipsychotiques typiques mais beaucoup moins marqués. Il y a cependant, la Clozapine qui possède un risque d'agranulocytose mortelle (2%). Cela oblige à une surveillance renforcée avec la réalisation d'une Numération de la Formule Sanguine (NFS) hebdomadaire durant les 18 premières semaines de traitement puis mensuelle par la suite⁹⁰.

⁹⁰ D.Vital Durand et C. LeJeune, *DOROSZ 2020 : Guide pratique des médicaments*, Maloine, Guide pratique des médicaments (Broché, 2019).

Tableau 8 : Les différents Antipsychotiques commercialisés en France

Antipsychotiques typiques	Antipsychotiques atypiques
<u>Phénothiazines :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Chlorpromazine (LARGATIL®) - Lévomépromazine (NOZINAN®) - Cyamémazine (TERCIAN®) - Propériciazine (NEULEPTIL®) - Pipothiazine (PIPORTIL®) <u>Butyrophénones:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Halopéridol (HALDOL®) - Pipampérone (DIPIPERON®) <u>Diphénylbutyl-pipéridines:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Pimozide (ORAP®) - Penfluridol (SEMAP®) <u>Thioxanthènes :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Flupenthixol (FLUANXOL®) - Zuclopenthixol (CLOPIXOL®) <u>Benzamides :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Tiapride (TIAPRIDAL®) - Sulpride (DOGMATIL®) - Amisulpride (SOLIAN®) 	<u>Dérivés de la quinolone :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Aripiprazole (ABILIFY®) <u>Dibenzo-diazépines et oxazépine :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Olanzapine (ZYPREXA®) - Quétiapine (XEROQUEL®) - Clozapine (LEPONEX®) - Loxapine (LOXAPAC®) <u>Benzisoxazoles :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Risperidone (RISPERDAL®) - Palipéridone (XEPLION LP®)

De part leurs nombreux effets, les antipsychotiques jouent un rôle dans les chutes du sujets âgés. La prise de cette médication est associée à une augmentation du risque de chute (environ 2 fois plus). Même si les antipsychotiques atypiques montrent moins d'effets

extrapyramidaux, ils ne sont pas associés à un risque moindre de chutes par rapport aux 1^{ères} générations d'après l'étude de Hien et coll. (2005) ⁹¹et de Chatterjee et coll. (2012)⁹².

D'autres études ont exposé un lien entre la prise d'antipsychotiques et les chutes, à la fois pour les neuroleptiques et les antipsychotiques atypiques. Le risque de chute est supérieur avec des posologies élevées d'antipsychotiques.

Tableau 9 : Les antipsychotiques et les chutes du sujet âgé dans la littérature

Etude	Méthode	Résultats
Seppala LJ and al.⁹³	Méta-analyse : 248 études	Antipsychotiques : OR = 1.54 (IC à 95% [1.28-1.85]) Augmentation significative des chutes chez les utilisateurs d'antipsychotiques.
Woolcott JC and al.⁹⁴	Méta-analyse : 22 études entre 1966 et 2007	Neuroleptiques et antipsychotique : OR=1.59 (IC à 95% [1.37-1.83]) Augmentation significative des chutes.
Bloch F and al.⁹⁵	Méta-analyse : 177 études entre 1996 et 2007	Neuroleptiques : OR = 1.50 (IC à 95% [1.32-1.71]) Augmentation significative des chutes.

⁹¹ Le T. T. Hien et al., Atypical Antipsychotic Medications and Risk of Falls in Residents of Aged Care Facilities, *Journal of the American Geriatrics Society* 53, n° 8 (août 2005): 1290-95, <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53403.x>.

⁹² Satabdi Chatterjee et al., Risk of Falls and Fractures in Older Adults Using Atypical Antipsychotic Agents: A Propensity Score-Adjusted, Retrospective Cohort Study, *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy* 10, n° 2 (avril 2012): 83-94, <https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2011.10.006>.

⁹³ Lotta J. Seppala et al., Fall-Risk-Increasing Drugs : A Systematic Review and Meta-Analysis: II. Psychotropics, *Journal of the American Medical Directors Association* 19, n° 4 (2018): 371.e11-371.e17, <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.12.098>.

⁹⁴ John C. Woolcott et al., Meta-Analysis of the Impact of 9 Medication Classes on Falls in Elderly Persons, *Archives of Internal Medicine* 169, n° 21 (23 novembre 2009): 1952-60, <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.357>.

⁹⁵ Frédéric Bloch et al., « Psychotropic Drugs and Falls in the Elderly People: Updated Literature Review and Meta-Analysis », *Journal of Aging and Health* 23, n° 2 (mars 2011): 329-46, <https://doi.org/10.1177/0898264310381277>.

❖ Autres médicaments du Système Nerveux Central

De nombreux médicaments agissent sur le Système Nerveux Central comme les antiépileptiques, les thymorégulateurs, les antiparkinsoniens, les médicaments de la maladie d'Alzheimer... Ils ont tous comme effets indésirables la sédation et la somnolence. On retrouve dans la littérature que cela augmente le risque de chute chez les sujets âgés.

L'épilepsie est une maladie neurologique due à une activité électrique cérébrale anormale. Il y a une décharge inadaptée au sein d'un groupe de neurones par un défaut d'inhibition ou un excès d'excitation. Les traitements ont donc pour but de rééquilibrer ce système.

Les antiépileptiques ont un intervalle thérapeutique étroit, d'où la nécessité d'une prescription adaptée à la population gériatrique pour éviter l'apparition des effets néfastes. Trois études observationnelles (Tromp et coll. en 2001⁹⁶ ; d'Ensrud et coll. en 2003⁹⁷ ; et de Kelly et coll. en 2003⁹⁸) ont montré un risque de chutes multiplié par 1,5 à 3,5. Ils sont susceptibles d'entraîner de nombreux effets favorisant les chutes tels que des troubles cognitifs, des vertiges, de la somnolence, une incoordination motrice, des troubles oculaires.

La maladie de Parkinson est caractérisée par la triade : tremblement de repos, rigidité musculaire et akinésie (mouvement rare et difficile). Elle résulte d'un déséquilibre entre les composantes dopaminergiques et cholinergiques, avec un déficit dopaminergique. Les antiparkinsoniens combleront donc ce déséquilibre avec l'apport de Levodopa (précurseur de la dopamine), associée à un inhibiteur de la dopacarboxylase, pour augmenter les concentrations ou par des anticholinergiques et des agonistes dopaminergiques.

⁹⁶ A. M. Tromp et al., Fall-Risk Screening Test: A Prospective Study on Predictors for Falls in Community-Dwelling Elderly, *Journal of Clinical Epidemiology* 54, n° 8 (août 2001): 837-44, [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(01\)00349-3](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(01)00349-3).

⁹⁷ Kristine E. Ensrud et al., Central Nervous System Active Medications and Risk for Fractures in Older Women, *Archives of Internal Medicine* 163, n° 8 (28 avril 2003): 949-57, <https://doi.org/10.1001/archinte.163.8.949>.

⁹⁸ Karen D. Kelly et al., Medication Use and Falls in Community-Dwelling Older Persons, *Age and Ageing* 32, n° 5 (septembre 2003): 503-9, <https://doi.org/10.1093/ageing/afg081>.

Ces traitements sont susceptibles d'induire des hypotensions orthostatiques, des troubles du rythme cardiaque, des vertiges, des hallucinations, des dyskinésies (mouvements involontaires, anormaux, incontrôlables), de la somnolence et des effets atropiniques pour les anticholinergiques centraux. Les antiparkinsoniens sont associés à un risque de chute plus élevé⁹⁹ mais la maladie est elle-même associée au risque de chute.

De même pour la maladie d'Alzheimer, la pathologie elle-même augmente le risque de chute mais la prise d'Anticholinestérase ou de Mémantine accroît le risque. Ils sont à l'origine d'effets indésirables comme la somnolence, des vertiges, des confusions, des hallucinations, de la bradycardie¹⁰⁰.

Les médicaments du SNC sont associés à un risque de chute élevé, quelque soit leur classe thérapeutique, le risque de chute est d'autant plus élevé que :

- La prescription est récente,
- La demi-vie du médicament est longue,
- La dose est importante,
- La prescription associe deux psychotropes ou plus,
- La prescription concerne une personne âgée institutionnalisée¹⁰¹.

2. Médicaments du système cardiovasculaire

❖ Risque d'hypotension orthostatique

La tension artérielle augmente avec l'âge, on estime que près de 65 % des plus de 65 ans seraient hypertendus. L'hypertension est définie par une pression systolique de 140 mmHg ou

⁹⁹ Marjan Askari et al., Different Risk-Increasing Drugs in Recurrent versus Single Fallers: Are Recurrent Fallers a Distinct Population?, *Drugs & Aging* 30, n° 10 (octobre 2013): 845-51, <https://doi.org/10.1007/s40266-013-0110-z>.

¹⁰⁰ Ying Chen, Ling-Ling Zhu, et Quan Zhou, Effects of drug pharmacokinetic/pharmacodynamic properties, characteristics of medication use, and relevant pharmacological interventions on fall risk in elderly patients, *Therapeutics and Clinical Risk Management* 10 (13 juin 2014): 437-48, <https://doi.org/10.2147/TCRM.S63756>.

¹⁰¹ Haute Autorité de Santé, [en ligne]. © Avril 2019. Recommandations : Évaluation et prise en charge des personnes âgées faisant des chutes répétées. Disponible : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-06/chutes_repetees_personnes_agees_-_recommandations.pdf

plus et une diastolique de 90 mmHg ou plus. Une systolique élevée est associée à tout âge à une augmentation du risque relatif de mortalité cardiovasculaire ou de morbidité coronaire et cérébrovasculaire.

Le traitement antihypertenseur réduit, à tout âge, le risque d'accident cardiovasculaire aigu, mortel ou non, notamment dans les hypertensions où la systolique est habituellement égale ou supérieure à 160 mmHg. Les objectifs tensionnels chez le sujet âgé traitée doivent cependant rester raisonnables : **PAS <150 mmHg et PAD < 90 mmHg**, et l'instauration du traitement doit se faire de façon progressive.

L'un des effets indésirables majeurs et communs des médicaments antihypertenseurs est **l'hypotension orthostatique**. Le sujet âgé subit des modifications liées au vieillissement cardiovasculaire dégradant la réponse hémodynamique à l'orthostatisme. C'est pour cette raison qu'il est nécessaire de rechercher chez ces patients les risques d'hypotension orthostatique avant l'instauration d'un traitement par antihypertenseur et d'autant plus chez les sujets dénutris, diabétiques ou encore souffrant de troubles cognitifs où le risque est augmenté. L'hypotension orthostatique peut également avoir une origine médicamenteuse avec par exemple les antidépresseurs tricycliques, les alpha bloquant, certains neuroleptiques, les inhibiteurs calciques¹⁰².

¹⁰² Arjen Mol et al., « Orthostatic Hypotension and Falls in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis », *Journal of the American Medical Directors Association* 20, n° 5 (mai 2019): 589-597.e5, <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2018.11.003>.

Tableau 10 : Causes d'hypotension orthostatique

	Causes	Exemples
Atteinte neurologique	Central	Maladie de Parkinson Accidents vasculaires cérébraux
	Moelle épinière	Myélite transverse Tumeurs
	Périphérique	Neuropathie diabétique Syndrome de Guillain Barré
Cardiovasculaires	Hypovolémie	Insuffisance surrénalienne Déshydratation Dénutrition
	Diminution du tonus vasomoteur	Alitement (prolongé) Hypokaliémie
	Diminution du débit cardiaque	Rétrécissement aortique Insuffisance cardiaque Infarctus du myocarde Tachyarythmies
	Autres	Hyperaldostérionisme Insuffisance veineuse périphérique
Médicaments	Vasodilatateurs	Inhibiteurs calciques Nitrates Inhibiteurs de PDE5 (ex : Tadalafil, Sildénafil...)
	Actifs sur le plan végétatif	Alpha-bloquants Antihypertenseurs centraux (ex : Clonidine, Méthyldopa...) Antipsychotiques Antidépresseurs tricycliques
	Autres	Barbituriques Antiparkinsoniens Anticholinergiques Opiacés Diurétiques de l'anse (ex : Furosémide)

La recherche d'hypotension orthostatique doit aussi être faite chez les patients chuteurs, même si le lien de cause à effet est difficile à démontrer car les chutes sont souvent causées par l'interaction de plusieurs facteurs intrinsèques et extrinsèques.

Le risque de chute est plus important sous traitement antihypertenseurs. On connaît le lien entre **l'hypotension orthostatique et la chute** grâce à plusieurs études. La prise d'un **traitement antihypertenseur** pouvant favoriser une hypotension orthostatique et le risque de chute a aussi été démontré.

Certaines classes d'antihypertenseurs présentent un risque de chute associé plus important, comme nous allons le voir par la suite. De plus, le risque de chuter est plus important **à l'instauration du traitement** et lors d'une **coprescription d'antihypertenseurs**.

❖ Les médicaments du système cardiovasculaire et les chutes iatrogènes

○ **Les bêta-bloquants**

Les bêta-bloquants sont des antagonistes des récepteurs β -adrénergiques. Les cardiosélectifs ciblent les récepteurs β_1 situés au niveau cardiaque et juxtaglomérulaire, les non sélectifs ciblent également les récepteurs β_2 sur les fibres musculaires lisses vasculaires et bronchiques. Les bêta-bloquants peuvent être, soit des antagonistes β -adrénergiques (sans Activité Sympathomimétique Intrinsèque : ASI-), soit des agonistes partiels (avec Activité Sympathomimétique Intrinsèque : ASI+) (cf. tableau 11 ci-dessous).

Tableau 11: Les différents bêta-bloquants commercialisés en France selon leur activité

Cardiosélectifs		Non cardiosélectifs	
ASI +	ASI -	ASI +	ASI -
Acébutolol	Aténolol	Cartéolol	Carvédilol
Céliprolol	Bétaxolol	Pindolol	Labétalol
	Bisoprolol		Nadolol
	Esmolol		Propranolol
	Métoprolol		Sotalol
	Nébivolol		Timolol
			Tertalol

L'effet anti-hypertenseur dépend du blocage des récepteurs β_1 -adrénergiques, et fait intervenir plusieurs actions :

- Effet chronotrope négatif : baisse de la fréquence cardiaque,
- Effet inotrope négatif : baisse de la contractilité myocardique,
- Effet bathmotrope négatif : baisse de l'excitabilité des cardiomyocytes,
- Effet dromotrope négatif : baisse de la vitesse de conduction auriculo-ventriculaire,
- Diminution de la production de rénine.

Les bêta-bloquants ont plusieurs indications au niveau cardiaques :

- **Traitement des troubles du rythme** : Acébutolol, Aténolol, Nadolol, Pindolol, Propranolol, Sotalol,
- **Traitement de l'HTA** : tous sauf le Sotalol,
- **Traitement de l'insuffisance coronaire** : tous sauf le Sotalol,
- **Traitement de l'infarctus du myocarde**
 - Phase aiguë : Aténolol, Métoprolol,
 - Post-infarctus du myocarde : Acébutolol, Propranolol,
- **Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique** : Bisoprolol, Nébivolol, Carvédilol, Métoprolol.

Ces molécules ont un grand intérêt en thérapeutique mais ont également des effets indésirables (tableau 12 ci-après).

Tableau 12 : Les effets indésirables des bêta-bloquants selon leur cible pharmacologique

Par effet antagoniste sur les récepteurs β_1	Par effet antagoniste sur les récepteurs β_2
<ul style="list-style-type: none"> - Hypotension artérielle - Bradycardie - Bloc de branche - Dépression de la contractilité cardiaque - Baisse des signes annonciateurs et augmentation de la durée de l'hypoglycémie - Perturbation du bilan lipidique - Sensation de fatigue (surtout en début de traitement) - Céphalée, vertiges. 	<ul style="list-style-type: none"> - Vasoconstriction - Vasospasme au niveau des coronaires - Bronchoconstriction - Crampes - Dysfonctionnement érectile.

Les personnes ayant des traitements par bêta-bloquants ne présentent pas de risque accru de chute par rapport à celles qui n'en ont pas. Seuls les bêta-bloquants non sélectifs sont associés à une hausse significative de 22% du risque de chute. Ce risque augmente aussi à l'instauration du traitement par bêta-bloquant¹⁰³.

○ Les diurétiques

- **Diurétiques thiazidiques et apparentés** : L'Hydrochlorothiazide, l'Indapamide et la Cyclétamine ciblent le co-transporteur Na/Cl au niveau du tube contourné distal,
- **Diurétiques de l'anse** : Le Furosémide, la Bumétanide et la Pirétanide ciblent le co-transporteur Na/Cl/K au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé,
- **Diurétiques distaux hyperkaliémiants** : La Spironolactone, l'Eplérénone et l'Amiloride sont des antagonistes des récepteurs à l'aldostérone ou des bloqueurs des canaux sodiques.

¹⁰³ « Les bêta-bloquants non sélectifs associés à un risque de chute chez les seniors », consulté le 31 janvier 2021, <https://www.cardio-online.fr/Actualites/Depeches/Les-beta-bloquants-non-selectifs-associes-a-un-risque-de-chute-chez-les-seniors>.

Les effets indésirables attendus des diurétiques sont :

- Hypotension orthostatique,
- Hypokaliémie et hypercalcémie (diurétiques thiazidiques et de l'anse) ou hyperkaliémie (diurétiques distaux),
- Troubles musculaires (diurétiques distaux) : faiblesse, paralysie, baisse des réflexes.

○ **Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC) et Sartans**

Les IEC inhibent majoritairement la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II et de façon minoritaire la conversion de la bradykinine en peptides inactifs. Les Sartans sont des antagonistes des récepteurs AT1 à l'angiotensine II. Ces deux classes ont les mêmes effets : vasodilatation, baisse de la tension artérielle, diminution du remodelage cardiaque et inhibition de la sécrétion d'aldostérone.

Les effets indésirables attendus des IEC et Sartans sont :

- **Hypotension artérielle,**
- Hyperkaliémie,
- Toux sèche par excès de bradykinine.

○ **Inhibiteurs calciques**

Les inhibiteurs calciques bloquent sélectivement les canaux calciques voltages dépendant de type L situés sur les cellules musculaires lisses vasculaires et cardiaques. Le Vérapamil et le Diltiazem sont cardiosélectifs alors que les Dihydropyridines (Amlodipine, Félodipine, Lercanidipine, Nifédipine...) sont plutôt vasculosélectives. Ils ont une action vasodilatatrice périphérique et coronarienne ainsi qu'un effet chronotrope, inotrope et dromotrope négatif au niveau cardiaque. Ils sont indiqués dans le traitement de l'HTA, de l'insuffisance coronaire et dans le traitement préventif de la crise d'angor.

Les effets indésirables attendus des inhibiteurs calciques sont :

- **Hypotension,** bradycardie,

- Œdème des membres inférieurs,
- Bouffées vasomotrices,
- Céphalées.

○ **Alpha-bloquants**

Il s'agit d'antagonistes des récepteurs α -adrénergiques présent au niveau des vaisseaux et de la vessie. Ils entraînent une relaxation d'où leur indication pour l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque, le syndrome de Raynaud et les manifestations fonctionnelles de l'adénome prostatique.

Les effets indésirables attendus des alpha-bloquants sont :

- **Hypotension orthostatique,**
- Tachycardie liée à la compensation de la vasodilatation par le baroréflexe,
- Céphalées, bouffées vasomotrices,
- Œdèmes des membres inférieurs.

Ces effets indésirables sont plus marqués pour les médicaments utilisés en cardiologie et dans les formes à libération prolongée. Mais le risque d'hypotension reste présent pour les molécules utilisées en urologie.

○ **Antihypertenseurs centraux**

Les antihypertenseurs centraux ont une action sur les récepteurs adrénérgiques α_2 pré-synaptiques et les récepteurs I_2 aux imidazolines avec une affinité plus ou moins marquée selon les molécules.

Ils sont à l'origine de nombreux effets indésirables : **hypotension orthostatique**, bradycardie, somnolence, syncope, syndrome dépressif... Ils ne sont donc pas recommandés en première intention.

- **Dérivés nitrés**

Les dérivés nitrés sont des vasodilatateurs indiqués dans le traitement curatif et préventif des crises d'angor.

Les effets indésirables attendus des dérivés nitrés sont :

- **Hypotensions orthostatiques**, malaise,
- Bouffées vasomotrices, céphalées, érythème.

- **Cardiotoniques : la Digoxine**

La digoxine est un glucoside à effet inotrope positif, ralentissant la fréquence cardiaque et la conduction auriculo-ventriculaire. Elle est indiquée dans la fibrillation atriale et dans l'insuffisance cardiaque.

Les effets indésirables attendus de la digoxine sont :

- Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, perte de poids,
- Troubles neurologiques : confusions perturbations sensorielles (dyschromatopsie),
- Troubles cardiaques : bradycardie, bloc de branches...

C'est une molécule à marge thérapeutique étroite dont les effets indésirables doivent faire penser systématiquement au surdosage.

- **Antiarythmiques**

Selon la classification de Vaughan-Williams, il y a quatre classes d'antiarythmiques :

- Classe I : ils sont divisés en trois sous-classes, ils allongent tous la durée du QRS en agissant sur les canaux sodiques et potassique :
 - Classe Ia : Disopyramide, Hydroquinine,
 - Classe Ib : Lidocaïne,
 - Classe Ic : Cibenzoline, Propafénone, Flécaïnide.

- Classe II : ceux sont les bêta-bloquants (Acébutolol, Aténolol, Métoprolol, Nadolol, Oxprénolol, Pindolol, Propranolol, Sotalol). Ils diminuent l'excitabilité des cardiomyocytes et augmentent le seuil de déclenchement des arythmies ventriculaires.
- Classe III : ils allongent l'espace QT en agissant sur les canaux sodiques et potassique (Amiodarone, Dronédarone).
- Classe IV : ce sont les inhibiteurs calciques cardiosélectifs (Diltiazem, Vérapamil).

Les effets indésirables attendus des antiarythmiques sont :

- Effets pro-arythmogènes, troubles du rythme et de la conduction,
- Poussée d'insuffisance cardiaque,
- Amiodarone : dysthyroïdie, dépôt oculaire, photosensibilisation, pneumopathie interstitielle, coloration cutanée gris-lilas,
- Disopyramide : effet atropinique.

3. Médicaments analgésiques opioïdes

Les analgésiques sont destinés à diminuer ou abolir les sensations douloureuses. On retrouve les analgésiques opioïdes parmi les paliers II et III :

- Palier II : Codéine, Dihydrocodéine, Tramadol, Opium,
- Palier III : Morphine, Hydromorphone, Oxycodone, Fentanyl, Péthidine, Buprénorphine, Nalbuphine.

Ces derniers sont des antalgiques à action centrale, ils exercent leur effet grâce à leur action sur les récepteurs opioïdes OP3 (ou μ).

Les effets indésirables attendus des opioïdes sont :

- Sédation, somnolence,
- Confusions, vertiges,
- Dépression respiratoire,
- Constipation, nausées, vomissement,

- Dépendance et syndrome de sevrage,
- Rétention urinaire,
- Hypotension orthostatique,
- Majoration des effets des autres médicaments dépresseurs du SNC et de l'alcool.

4. Les médicaments anticholinergiques

Les médicaments ayant des effets anticholinergiques sont nombreux, ils peuvent entraîner des effets centraux et périphériques (tableau 13 ci-dessous).

Tableau 13 : Les effets des médicaments anticholinergiques

Effets centraux	Effets périphériques
<ul style="list-style-type: none"> - Sédation, somnolence, vertige - Confusion, désorientation, délires, hallucination - Altération cognitive, agressivité 	<ul style="list-style-type: none"> - Tachycardie - Troubles de l'accommodation avec hypertonie oculaire, risque de glaucome par fermeture de l'angle - Nausées, constipation, météorisme intestinale - Rétention urinaire et troubles mictionnels - Bouche sèche

Les médicaments concernés sont classés en 3 niveaux selon leur potentiel d'effet anticholinergique (tableau 14 ci-après).

Tableau 14 : Echelle des médicaments anticholinergiques ([ADS]Anticholinergic Drug Scale)

Niveau 1 : potentiel anticholinergique démontré		
Acide valproïque	Dipyridamole	Oxazépam
Alprazolam	Divalproex	Oxycodone
Amantadine	Famotidine	Pancuronium
Ampicilline	Fentanyl	Paroxétine
Azathioprine	Fluoxétine	Perphénazine
Bromocriptine	Fluphénazine	Phénelzine
Captopril	Flurazépam	Piperacilline
Cefoxitine	Fluvoxamine	Prednisolone
Céphalotine	Furosémide	Prochlorpérazine
Chlordiazépoxyde	Gentamicine	Sertraline
Chlorthalidone	Hydralazine	Témazépam
Clindamycine	Hydrocortisone	Théophylline
Clonazépam	Isosorbide	Thiothixène
Chlorazépate	Lopéramide	Tramadol
Codéine	Lorazépam	Triamcinolone
Cortisone	Méthylprednisolone	Triatérene
Cyclosporine	Midazolam	Triazolam
Déxaméthasone	Morphine	Vancomycine
Diazépam	Nifédipine	Warfarine
Digoxine	Nizatidine	
Diltiazem	Olanzapine	
Niveau 2 : effet anticholinergique habituellement observé à dose élevée		
Carbamazépine	Disopyramide	Oxcarbazépine
Cimétidine	Loxapine	Pimozide
Cyclobenzaprine	Mépéridine	Ranitidine
Cyproheptadine	Méthotriméprazine	
Niveau 3 : potentiel anticholinergique élevé		
Amitriptyline	Dicyclomine	Oxybutynine
Atropine	Dimenhydrinate	Procyclidine
Benzotropine	Diphenhydramine	Prométhazine
Bromphéniramine	Doxépine	Propanthéline
Chlorphéniramine	Hydroxyzine	Pyrilamine
Chlorpromazine	Hyoscyamine	Scopolamine
Clémastine	Imipramine	Toltérodine
Clomipramine	Méclizine	Trihexyphénidyl
Clozapine	Nortriptyline	Trimipramine
Désipramine	Orphénadrine	

Le pouvoir anticholinergique est d'autant majoré dès lors qu'on associe les molécules entre elles. On peut déterminer un score anticholinergique en additionnant les niveaux des médicaments. Les anticholinergiques ne sont pas recommandés chez les sujets âgés en raison de la gravité des effets indésirables. Ils sont particulièrement vecteurs de chute.

5. Insuline et sulfamides hypoglycémiants

L'insuline est une hormone hypoglycémiante sécrétée par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas. On utilise de l'insuline synthétique pour traiter les personnes souffrant de diabète de type I et de type II devenues insulino-dépendantes.

Les sulfamides hypoglycémiants ou sulfonylurées sont utilisés dans le diabète de type II. Ils agissent en stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules β . Dans cette classe, on trouve : le Gliclazide, le Glimépiride, le Glipizide, le Glibenclamide et aussi le Répaglinide qui est une molécule apparentée aux sulfamides.

L'effet indésirable majeur de l'insuline et des sulfamides hypoglycémiants est **l'hypoglycémie** qui se manifeste par des sueurs, une pâleur, une vision trouble, des tremblements, des palpitations, une confusion, des vertiges, une somnolence et par conséquent un risque de chute. Ces thérapeutiques doivent être impérativement associées à la prise d'un repas pour atténuer ce risque.

Le vieillissement entraîne physiologiquement une diminution des signes neuro-végétatifs de l'hypoglycémie et la perte d'autonomie chez certains sujets âgés réduit leur capacité à se resucrer.

PARTIE 3 : Étude observationnelle évaluant le lien entre la prise de médicaments ayant un risque de chute chez le sujet âgé et l'admission en Médecine Aiguë Gériatrique au CHU de Tours pour chute

I. Contexte et objectifs

a) Contexte

La iatrogénie médicamenteuse représente un enjeu majeur de santé publique avec un coût humain et économique très élevé. En 2011, les sujets âgés de 65 ans et plus hospitalisés pour iatrogénie en France représentaient plus de 115 000 personnes et le nombre de décès à l'hôpital pour iatrogénie médicamenteuse était de 7 457¹⁰⁴.

En effet, avec l'âge, le corps vieillit et certaines fonctions sont moins performantes ce qui rend la population gériatrique plus à risque d'effets indésirables et donc de chutes. Elle est souvent polymédiquée du fait d'un nombre plus important de pathologies. Les médicaments du sujet âgé peuvent être pourvoyeur de chute, de par leur nombre, leur association, ou car ils sont inappropriés dans cette population (cf. partie 2 de ma thèse).

Les conséquences de la iatrogénie peuvent être graves et parfois évitables. Optimiser la Prise en Charge Médicamenteuse des sujets âgés est donc une priorité pour les services de Gériatrie.

¹⁰⁴ Assurance maladie, [en ligne], Décembre 2020. *Prévention de la iatrogénie médicamenteuse*, consulté le 17 mars 2021. Disponible : <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/memos/depistage-et-prevention/prevention-iatrogenie-medicamenteus>.

b) Objectifs

L'objectif principal de cette étude observationnelle est de recueillir les médicaments des sujets âgés chuteurs et non chuteurs à leur arrivée à l'hôpital au sein du service de Médecine Aiguë Gériatrique (MAG) du CHU de Tours afin d'évaluer s'ils ont un effet protecteur ou pourvoyeur de chute.

Les objectifs secondaires de l'étude sont :

- Étudier le lien entre l'âge et le risque de chute,
- Évaluer le lien entre le sexe et le risque de chute,
- Évaluer le lien entre le nombre moyen de médicaments prescrits chez les sujets de l'étude et le risque de chute,
- Évaluer le nombre moyen de médicaments des chuteurs,
- Évaluer le lien entre la prise de MPI et le risque de chute,
- Connaître les médicaments les plus prescrits chez les chuteurs et non chuteurs,
- Identifier les classes thérapeutiques les plus à risques de chutes,
- Identifier si ces médicaments sont des médicaments inscrits dans les listes de MPI.

II. Matériel et méthode

a) Type d'étude

Il s'agit d'une **étude observationnelle transversale monocentrique**.

b) Patients de l'étude

Les patients de l'étude sont des hommes et des femmes âgés de plus 65 ans ayant séjourné dans le service de Médecine Aiguë de Gériatrique (MAG) du Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Tours durant la période du 4 novembre 2019 au 4 mai 2020. Les patients

hospitalisés sont admis pour chute ou pour un autre motif et proviennent de leur domicile, d'une institution ou d'un autre service de soins.

c) Recueil des données

Le recueil de données s'est fait de manière hebdomadaire en consultant le Dossier Patient Partagé (DPP) du CHRU de Tours. Les informations collectées étaient l'identification des patients, la date et le motif (chute ou non chute) de leur admission dans le service de MAG, et les médicaments des patients à leur arrivée. Ces derniers étaient ensuite identifiés comme appartenant ou non aux différentes listes de MPI précédemment étudiées dans la Partie 2 de ma thèse.

d) Analyse des résultats

1. Analyse descriptive

Les données recueillies ont été reportées sous forme anonyme dans un fichier *Excel*® (Microsoft, Redmond, USA). Les sommes, moyennes, médianes et écarts types ont été calculés en fonction des données. Les valeurs quantitatives sont exprimées en moyenne +/- écart type et les valeurs qualitatives en fréquence et pourcentage. Les propos sont illustrés par des figures réalisées sous le logiciel *Excel*®.

2. Analyse des facteurs de chute

L'étude de l'association de variables qualitatives avec la présence de chute a été réalisée par des tests du Chi2. Le seuil de significativité choisi pour l'ensemble des analyses statistiques est 0,05. Dans le cas où un ou plusieurs effectifs théoriques étaient inférieur à 5, un test exact de Fisher a été utilisé.

L'association entre les variables quantitatives et la présence de chute a été étudiée avec le test de comparaison de moyennes de Student.

Pour tenir compte des facteurs sexe et âge dans la relation entre un facteur (nombre de DCI et de MPI) et le risque de chute, des modèles de régression logistiques ajustés ont été utilisés.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec l'aide du Service d'Information Médicale Epidémiologie et Economie de la Santé (SIMEES) du CHRU de Tours. Les différents tests ont été exécutés grâce au logiciel *Statistical Analysis System*® (SAS) 9.4.

III. Résultats

a) *Résultats généraux de l'étude*

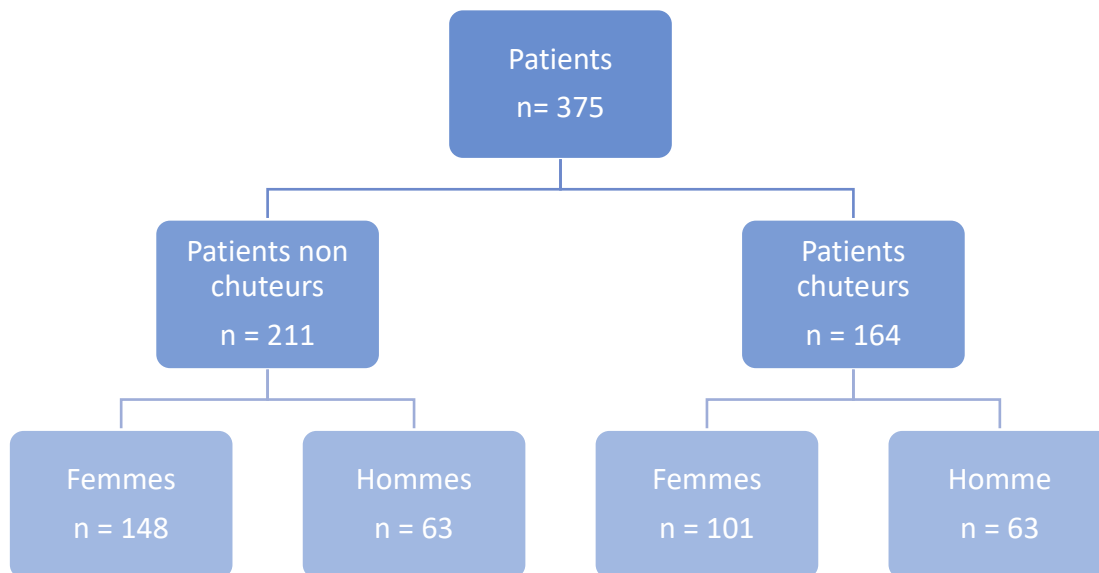


Figure 12 : *Flow chart* de la population d'analyse

Sur la période de l'étude, l'analyse a pu se dérouler sur **375 patients** dont **164 chuteurs** et **211 non chuteurs**. On comptait 249 femmes et 126 hommes. Parmi les chuteurs, 101 des patients étaient des femmes et 63 des hommes et parmi les non chuteurs, 148 étaient femmes

et 63 hommes. La moyenne d'âge des patients de l'étude était de 89 ans, allant de 76 ans à 105 ans. En moyenne, les femmes chuteuses avaient 90 ans et les non chuteuses 89 ans ; les hommes étaient eux en moyenne âgés de 88 ans chez les chuteurs et chez les non chuteurs. Les sujets âgés avaient en moyenne 7 médicaments à leur arrivée dans le service de Médecine Aigüe Gériatrique. On constate que plus de 75% des patients avaient au moins 5 médicaments.

Tableau 15: Descriptif des caractéristiques cliniques et de la consommation médicamenteuse des patients inclus dans l'étude

Moyenne (écart-type) ou n (%)	Chuteurs (n = 164)	Non chuteurs (n = 211)	p
Age (en année)	89,0 (3,1)	88,8 (3,4)	NS*
Hommes	63 (38,4)	63 (29,9)	0,08
Nombre de médicaments	6,7 (3,4)	7,4 (2,9)	0,03
Nombre de Médicaments Potentiellement Inappropriés	3,9 (2,3)	4,2 (2,0)	NS*
Présence de médicaments inscrit sur la liste Critères de Beers	120 (73,2)	176 (83,4)	0,016
Présence de médicaments inscrit sur la liste de Laroche	76 (46,3)	125 (59,2)	0,013
Présence de médicaments inscrit à la liste STOPP/START	152 (92,7)	200 (94,8)	NS*

* NS (Non significative) : $p > 0,20$

On a observé que les patients **chuteurs de l'étude étaient en moyenne âgés de 89 ans** et que **les patients non chuteurs étaient âgés en moyenne de 89 ans** (plus précisément 89 et 88,8

ans respectivement). L'âge moyen des deux groupes n'était pas significativement différent (tableau 15).

Dans notre échantillon, il y avait 66,4 % de femmes. 38,4 % des patients chuteurs étaient des hommes contre seulement 29,9 % chez les non chuteurs mais la différence de proportion n'était pas significative. L'association entre le sexe et le risque de chute n'a pas été montrée (tableau 15).

Le nombre moyen de médicaments prescrits dans la population des non chuteurs est de 7,4 contre 6,7 médicaments chez les chuteurs, **cette différence était significative** ($p=0,03$). **Dans un modèle de régression prenant en compte l'âge et le sexe des sujets, le nombre de médicaments prescrit restait significativement associé au risque de chute** ($p=0,024$).

Dans l'étude, on considérait que les MPI étaient les médicaments retrouvés dans les trois listes étudiées précédemment (Critères de Beers, Liste de Laroche et Liste STOPP/START). Les patients chuteurs avaient en moyenne 3,9 MPI contre 4,2 chez les patients non-chuteurs. **La proportion de MPI n'était pas significativement différente entre les deux groupes** (tableau 15) et cela même en prenant en compte l'âge et le sexe des sujets ($p=0,31$).

Les médicaments présents dans les critères de Beers sont retrouvés dans les deux groupes. La fréquence d'apparition de ces médicaments est de 83,4 % chez les non chuteurs contre 73,2 % chez les chuteurs. On observe que les **non chuteurs sont significativement plus nombreux à avoir un ou plus médicaments appartenant à la liste des critères de Beers** que les chuteurs (tableau 15). **La même observation peut être faite concernant les médicaments inscrits sur la liste de Laroche** qui sont présents chez 59,2 % des patients non chuteurs contre 46,3 % des patients chuteurs ($p=0,013$).

Cependant, concernant **la présence de médicaments inscrits sur la liste STOPP/START**, **on ne peut pas conclure à une différence significative entre les deux groupes** (tableau 15).

b) Résultats concernant les médicaments prescrits aux patients

Parmi les médicaments les plus prescrits aux patients de l'étude, on retrouve les médicaments suivants : les bêta-bloquants, les diurétiques, les médicaments du SRA, le paracétamol, les IPP, les antidépresseurs, les anti-hypercholestérolémiants, les antidiabétiques oraux et les antiparkinsoniens (figure 13).

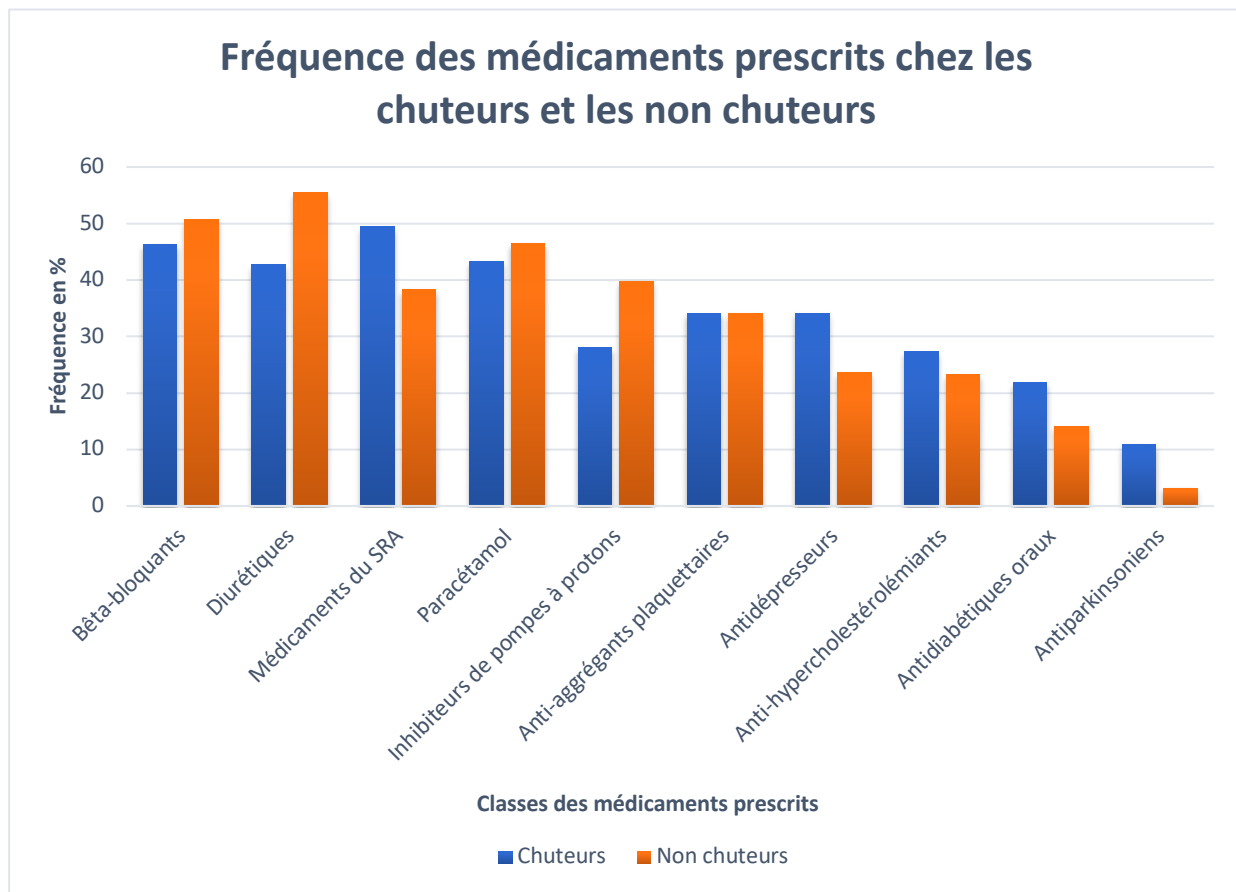


Figure 13: Fréquence des médicaments prescrits chez les chuteurs et non chuteurs

Tableau 16 : Médicaments prescrits chez les chuteurs et les non chuteurs

Médicaments prescrits N (%)	Chuteurs (n = 164)	Non chuteurs (n = 211)	p
Bêta-bloquants	76 (46,3)	107 (50,7)	NS*
Diurétiques	70 (42,7)	117 (55,4)	0,014
Médicaments du Système Rénine Angiotensine	81 (49,4)	81 (38,4)	0,033
Paracétamol	71 (43,3)	98 (46,4)	NS*
Inhibiteurs de la Pompe à Proton	46 (28,0)	84 (39,8)	0,018
Antidépresseurs	56 (34,1)	50 (23,7)	0,026
Anti-hypercholestérolémiant	45 (27,4)	49 (23,2)	NS*
Antidiabétiques oraux	36 (21,9)	30 (14,2)	0,051
<i>Biguanide</i>	20 (12,2)	12 (5,7)	0,025
Antiparkinsoniens	18 (11,0)	7 (3,3)	0,003

*NS (Non significative) : $p > 0,20$

Les diurétiques étaient très prescrits chez les sujets de l'étude. On les retrouvait chez 55,4% des non chuteurs contre 42,7 % des chuteurs de l'échantillon. On a montré une différence significative entre les deux groupes, **les patients non chuteurs avaient plus souvent des diurétiques que les patients chuteurs**. De la même manière, **les IPP étaient significativement plus prescrits aux patients non chuteurs qu'aux patients chuteurs** (tableau 16).

Les **médicaments du SRA** sont pris par un grand nombre de sujets de l'étude notamment par près de la moitié des chuteurs (49,4 %). On voit que **les patients qui chutent avaient**

significativement plus souvent cette thérapeutique que les non chuteurs. De la même manière les **antidépresseurs, les antidiabétiques oraux et les antiparkinsoniens** étaient **significativement plus prescrits chez les chuteurs comparativement aux non chuteurs** (tableau 16).

Les **bêta-bloquants**, le **paracétamol** et les **anti-hypercholestérolémiant** sont également des thérapeutiques très prescrites chez les sujets de l'étude mais **aucune différence significative n'a pu être observée entre les deux groupes** (tableau 16).

IV. Discussion

a) Le patient

Dans la littérature, on relève que la prévalence de chute augmente avec l'âge, et affecte davantage les femmes. Cependant, cette tendance s'amenuise au fil des années, pour finir après 85 ans, à une fréquence identique de chutes entre hommes et femmes¹⁰⁵.

Selon l'Enquête Permanente sur les Accidents de la vie Courante (EPAC) de 2010 en France métropolitaine, on observe que les hommes de plus de 90 ans sont plus nombreux que les femmes à s'être présentés aux urgences pour chute. Dans la tranche des 90-94 ans, 47 % d'hommes sont venus pour chute contre 43 % de femmes et dans la tranche des 95 ans et plus, les hommes sont aussi plus nombreux que les femmes à être hospitalisés pour chute (44% d'hommes et 41 % de femmes)¹⁰⁶.

¹⁰⁵ P. Dargent-Molina et G. Bréart, Epidemiology of falls and fall-related injuries in the aged, *Revue D'épidémiologie Et De Santé Publique* 43, n° 1 (1995): 72-83.

¹⁰⁶ Santé Publique France, La surveillance épidémiologique des chutes chez les personnes âgées. Numéro thématique. Vieillessement et fragilité : approches de santé publique, consulté le 26 août 2021, <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/traumatismes/chute/la-surveillance-epidemiologique-des-chutes-chez-les-personnes-agees.-numero-thematique.-vieillessement-et-fragilite-approches-de-sante-publique>.

Dans notre étude, la moyenne d'âge était très élevée dans les deux groupes et est proche des 90 ans. On a observé avec une p-value de 0,08 que la part d'hommes est plus importante chez les chuteurs que les non chuteurs. Nos résultats concordent avec l'EPAC et montrent que la proportion d'hommes à chuter est plus importante.

De plus, un facteur n'a pas été pris en compte lors de notre étude, c'est l'environnement. En effet, les facteurs extrinsèques ne sont que rarement étudiés et les chutes liées à l'environnement ne sont que 10 % à être identifiées¹⁰⁷. Or, notre recueil de données a été réalisé durant la période automnale et hivernale mais aussi au début du premier confinement lié à la pandémie de Covid-19 en France (du 17/03/2020 au 11/05/2020). A l'extérieur, les sujets âgés ont été confrontés aux intempéries (vent, pluie, neige), aux feuilles, au verglas. A l'intérieur, ils ont fait face à leur mobilier souvent inadapté, à des obstacles au sol (tapis, fils électriques, revêtement de sol irrégulier...), à des conditions de vies dangereuses (éclairage insuffisant, absence d'équipements sécuritaires, utilisation de baignoire...), au port de chaussures inappropriées, usées, à semelle glissante¹⁰⁸...

C'est pourquoi, l'information « lieu de chute » aurait pu confirmer certains de nos résultats. En effet, grâce à l'EPAC, on sait que les accidents à l'extérieur touchent majoritairement les hommes (56% des accidents : sex-ratio H/F 1,3) alors que les femmes chutent plus à l'intérieur de leur domicile (sex-ratio H/F 0,3)¹⁰⁹.

¹⁰⁷ K. Lowery, H. Buri, et C. Ballard, What Is the Prevalence of Environmental Hazards in the Homes of Dementia Sufferers and Are They Associated with Falls, *International Journal of Geriatric Psychiatry* 15, n° 10 (octobre 2000): 883-86, [https://doi.org/10.1002/1099-1166\(200010\)15:10<883::aid-gps981>3.0.co;2-9](https://doi.org/10.1002/1099-1166(200010)15:10<883::aid-gps981>3.0.co;2-9).

¹⁰⁸ S. A. Arnadottir et V. S. Mercer, Effects of Footwear on Measurements of Balance and Gait in Women between the Ages of 65 and 93 Years, *Physical Therapy* 80, n° 1 (janvier 2000): 17-27.

¹⁰⁹ Santé Publique France, [en ligne], Septembre 2019, *La surveillance épidémiologique des chutes chez les personnes âgées*. Numéro thématique. Vieillesse et fragilité Disponible : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/traumatismes/chute/la-surveillance-epidemiologique-des-chutes-chez-les-personnes-agees.-numero-thematique.-vieillesse-et-fragilite-approches-de-sante-publique..>

b) Quelles responsabilités pour les médicaments ?

L'association existant entre une augmentation du risque de chute et le nombre total de médicaments a été démontrée¹¹⁰. Particulièrement dans le cas d'une consommation de quatre médicaments et plus¹¹¹.

Notre étude montre que l'ensemble de nos sujets est polymédiqué avec en moyenne 7 lignes de prescription. Nos résultats ne concordent pas avec ces données puisqu'on observe une consommation de médicaments plus importante chez les non chuteurs (7,4 médicaments en moyenne) que chez les chuteurs (en moyenne 6,7 médicaments) et cela même en prenant en compte l'âge et le sexe des patients.

N'ayant trouvé aucun référentiel nous guidant dans la façon de compter les lignes de prescription, nous avons procédé de telle manière :

- Nombre de lignes, en excluant : les dispositifs médicaux (compresses, déambulateur, aiguilles, lancettes, bandelettes, contention...).
- Nous avons également exclu l'automédication suite à des difficultés de récupération de données (difficilement identifiable car non renseignée sur la prescription et dans le DPP, et car les réponses des patients sont aléatoires et non reproductibles).
- Certaines ordonnances contenaient des spécialités associant plusieurs molécules (ex : Ixprim®, CoAprovel®, Lamaline®, Fosavance®, Modopar®, Hyzaar®...), nous avons compté chaque spécialité comme une seule et unique ligne médicamenteuse. Ce choix a été effectué car pour un patient, association ou non, c'est le nombre de prises qui influencera son observance.

¹¹⁰ M. E. Tinetti, M. Speechley, et S. F. Ginter, Risk Factors for Falls among Elderly Persons Living in the Community, *The New England Journal of Medicine* 319, n° 26 (29 décembre 1988): 1701-7, <https://doi.org/10.1056/NEJM198812293192604>.

¹¹¹ A. S. Robbins et al., Predictors of Falls among Elderly People. Results of Two Population-Based Studies, *Archives of Internal Medicine* 149, n° 7 (juillet 1989): 1628-33.

Le rapport de la HAS de 2005, rapporte une moyenne de 4,6 médicaments pour les personnes de plus de 85 ans. Nous remarquons que le nombre moyen de médicaments chez les sujets de notre étude est bien supérieur à ces valeurs (en moyenne 7 médicaments prescrits). On note que l'écart-type que nous avons obtenu s'élève à 3,2. Il existe donc des disparités au sein de notre population. On peut se demander sur quels critères la HAS compte le nombre de lignes médicamenteuses.

Le médicament peut intervenir à d'autres niveaux dans le mécanisme de chute. En effet, le nombre de médicaments pris par jour est le marqueur d'un état polymorbide qui est associé à un risque élevé de chute¹¹². De plus, la polymédication peut aussi augmenter le risque de chute par un risque accru d'effets secondaires des médicaments qui interagissent entre eux¹¹³. Par ailleurs, la prise journalière de plusieurs médicaments a été associée chez la personne âgée à une mauvaise utilisation de ces derniers qui peut être à l'origine d'un risque plus important de chutes¹¹⁴.

Avant d'imputer la chute à la polymédication, notamment au vu nos résultats, il est important de vérifier si les médicaments sont réellement pris. On sait que certains traitements peuvent être inadaptés pour le sujet âgé comme cela a pu être développé dans la Partie 2 de ma thèse et donc engendrer un risque de chute. Mais au contraire, certains médicaments avec une balance bénéfice/risque favorable peuvent protéger le patient de la chute. Le taux d'adhésion de la personne âgée à son traitement médicamenteux est bien en dessous du souhait du médecin prescripteur et ne dépasse pas 50 % dans bien des cas¹¹⁵. Malheureusement, le niveau

¹¹² L. P. Fried et al., Association of Comorbidity with Disability in Older Women: The Women's Health and Aging Study, *Journal of Clinical Epidemiology* 52, n° 1 (janvier 1999): 27-37, [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(98\)00124-3](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(98)00124-3).

¹¹³ Emmanuelle Souchet, Maryse Lapeyre-Mestre, et Jean-Louis Montastruc, Drug Related Falls: A Study in the French Pharmacovigilance Database, *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 14, n° 1 (janvier 2005): 11-16, <https://doi.org/10.1002/pds.1038>.

¹¹⁴ Évaluation et prise en charge des personnes âgées faisant des chutes répétées, [en ligne]. Avril 2020. Consulté le 21 août 2021. Disponible : https://www.has-sante.fr/jcms/c_793371/fr/evaluation-des-personnes-agees-faisant-des-chutes-repetees.

¹¹⁵ Carmel M. Hughes, Medication Non-Adherence in the Elderly: How Big Is the Problem?, *Drugs & Aging* 21, n° 12 (2004): 793-811, <https://doi.org/10.2165/00002512-200421120-00004>.

d'observance n'a pas été évalué dans notre étude car les réponses des patients étaient aléatoires et non reproductibles d'où leur absence dans le DPP.

Parmi les lignes de prescription des patients de l'étude, plus de la moitié des médicaments prescrits étaient des MPI. On sait que les MPI sont des médicaments dont le rapport bénéfice/risque est défavorable par rapport à d'autres solutions thérapeutiques et/ou en raison d'une efficacité douteuse. Cependant, nos résultats ne montrent pas une différence significative entre nos deux groupes. Nous n'avons pas pu montrer un lien entre le nombre de MPI prescrits et les chutes. On peut se demander si les résultats auraient pu être différents si on avait pris en compte en plus de l'âge et du sexe, l'observance des patients et leurs antécédents (trouble cardiaque¹¹⁶, dépression/anxiété¹¹⁷, démences¹¹⁸...) qui sont des caractéristiques des patients à risque de recevoir un ou des MPI¹¹⁹.

Dans la littérature, il a été démontré une prévalence de prescription de MPI selon les critères de Beers variant entre 23 et 74,7 %^{120,121} et une étude française se basant sur les critères de Laroche trouvait que 53,6% recevaient au moins un MPI¹²². Or dans notre échantillon, la prévalence de MPI appartenant à la liste des critères de Beers est de 78,9 % et de 53,6 % pour la

¹¹⁶ Gabrielle Ferreira Melo Marques et al., Polypharmacy and Potentially Inappropriate Medications for Elder People in Gerontological Nursing, *Revista Brasileira De Enfermagem* 71, n° 5 (octobre 2018): 2440-46, <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2017-0211>.

¹¹⁷ Andreia Eiras et al., Consumption of drugs in over 65 in Porto (Portugal) and risk of potentially inappropriate medication prescribing, *Atencion Primaria* 48, n° 2 (février 2016): 110-20, <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2015.03.005>.

¹¹⁸ Eman Alhmoud, Sabah Khalifa, et Asma Abdulaziz Bahi, Prevalence and Predictors of Potentially Inappropriate Medications among Home Care Elderly Patients in Qatar, *International Journal of Clinical Pharmacy* 37, n° 5 (octobre 2015): 815-21, <https://doi.org/10.1007/s11096-015-0125-0>.

¹¹⁹ Jun Hamano et Yasuharu Tokuda, Inappropriate Prescribing among Elderly Home Care Patients in Japan: Prevalence and Risk Factors, *Journal of Primary Care & Community Health* 5, n° 2 (1 avril 2014): 90-96, <https://doi.org/10.1177/2150131913518346>.

¹²⁰ Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med*. 1988;319(26):1701-1707. doi:10.1056/NEJM198812293192604.

¹²¹ Sylvie D. Price et al., Are Older Western Australians Exposed to Potentially Inappropriate Medications According to the Beers Criteria? A 13-Year Prevalence Study, *Australasian Journal on Ageing* 33, n° 3 (septembre 2014): E39-48, <https://doi.org/10.1111/ajag.12136>.

¹²² Bongue B, Laroche ML, Gutton S, Colvez A, Guéguen R, Moulin JJ, Merle L., Potentially inappropriate drug prescription in the elderly in France: a population-based study from the French National Insurance Healthcare system, *European journal of clinical pharmacology* 67,12 (2011): 1291-9 (s. d.): 2011 Jun 21, <https://doi.org/10.1007/s00228-011-1077-5>.

liste de Laroche. Cette différence de taux de prévalence dans notre population s'explique par le fait que la liste de Laroche décrit des médicaments commercialisés en France, contrairement à la liste de Beers adaptés à la pratique Américaine qui recensent des molécules non commercialisées en France. De plus, les critères de Beers identifient certaines classes comme inappropriées comme les neuroleptiques tous inappropriés selon Beers, alors que seule la famille des phénothiazines l'est selon Laroche.

Dans notre étude, la prévalence des chuteurs à avoir un ou plus médicaments appartenant à la liste des critères de Beers ou à la liste de Laroche est moins importante que celle des non chuteurs. Nous n'avons pas pu démontrer de lien entre la présence de médicaments appartenant à une liste de MPI et la chute.

Malgré cela, on sait que les patients recevant une prescription de médicaments potentiellement inappropriés sont plus enclins à être hospitalisés et ont un risque de mortalité plus élevé dans les 12 mois¹²³. On peut, peut-être, avancer l'hypothèse qu'il existe un lien entre l'hospitalisation de nos sujets et leur prescription de MPI.

c) Quelles classes thérapeutiques peuvent être en cause ?

Les analyses des résultats obtenus dans cette étude ont démontré une présence plus forte chez notre groupe de chuteurs de médicaments connus pour être à risque de chute comme les médicaments du SRA¹²⁴, les antidépresseurs¹²⁵, les anti-diabétiques oraux¹²⁶ et les

¹²³ Seema D. Dedhiya et al., Incident Use and Outcomes Associated with Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults, *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy* 8, n° 6 (décembre 2010): 562-70, [https://doi.org/10.1016/S1543-5946\(10\)80005-4](https://doi.org/10.1016/S1543-5946(10)80005-4).

¹²⁴ R. M. Leipzig, R. G. Cumming, et M. E. Tinetti, Drugs and Falls in Older People: A Systematic Review and Meta-Analysis: II. Cardiac and Analgesic Drugs, *Journal of the American Geriatrics Society* 47, n° 1 (janvier 1999): 40-50, <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1999.tb01899.x>.

¹²⁵ E. P. van Poelgeest et al., Depression, antidepressants and fall risk: therapeutic dilemmas—a clinical review, *European Geriatric Medicine* 12, n° 3 (2021): 585-96, <https://doi.org/10.1007/s41999-021-00475-7>.

¹²⁶ M. Kamińska, J. Brodowski, et B. Karakiewicz, The incidence of falls among geriatric outpatients in relation to the number and types of drugs taken, 2016, <https://doi.org/10.5114/FMPCR/60614>.

antiparkinsoniens¹²⁷. Mais nous ne pouvons que décrire la consommation médicamenteuse de notre population de patients chuteurs et supposer le rôle du médicament sur les chutes. En effet, plusieurs facteurs influent sur les chutes, comme nous l'avons déjà vu. Nous n'avons pas pu prendre en compte ces facteurs de confusion lors de nos analyses.

Fisher *et al.* ont montré que la prise de diurétiques n'augmentait pas le risque de chutes chez les sujets âgés¹²⁸. Dans notre étude, nous avons pu observer que les patients non chuteurs sont significativement plus nombreux à prendre des diurétiques que les patients chuteurs. Ces résultats penchent donc en faveur de l'absence d'association entre la consommation de cette thérapeutique et les chutes. Toutefois, il est nécessaire d'ajuster ces résultats sur des facteurs liés à la chute (tel que l'âge et le sexe) pour l'affirmer.

Nous avons également identifié que la consommation d'IPP chez les patients non chuteurs est significativement plus importante que chez les patients chuteurs. D'après l'étude de Cea-Soriano *et al.*, il n'y a pas de lien entre la prise d'IPP et la chute et cela même en prenant en compte la dose et la durée du traitement¹²⁹. Mais de nombreuses études montrent le contraire comme on peut le voir dans la méta-analyse de Lapumnuaypol *et al.* de 2018¹³⁰ où il est établi une association significative entre l'utilisation d'IPP et un risque accru de chute.

Il y a lieu de souligner quelques limites à notre étude. En effet, de par la nature observationnelle de l'étude et des analyses de données effectuées, il n'est pas possible d'établir des liens de cause à effet entre la présence d'un médicament et la chute. Les analyses effectuées n'ont pas pu être suffisamment poussées pour cela. Il aurait fallu réaliser des régressions

¹²⁷ Marjan Askari *et al.*, Different Risk-Increasing Drugs in Recurrent versus Single Fallers: Are Recurrent Fallers a Distinct Population?, *Drugs & Aging* 30, n° 10 (octobre 2013): 845-51, <https://doi.org/10.1007/s40266-013-0110-z>.

¹²⁸ Alex A Fisher *et al.*, A Multicenter, Case-Control Study of the Effects of Antihypertensive Therapy on Orthostatic Hypotension, Postprandial Hypotension, and Falls in Octo- and Nonagenarians in Residential Care Facilities, *Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental* 64, n° 3 (mars 2003): 206-14, [https://doi.org/10.1016/S0011-393X\(03\)00023-7](https://doi.org/10.1016/S0011-393X(03)00023-7).

¹²⁹ Lucía Cea-Soriano, Saga Johansson, et Luis A. García Rodríguez, Risk Factors for Falls with Use of Acid-Suppressive Drugs, *Epidemiology* 24, n° 4 (2013): 600-607.

¹³⁰ K Lapumnuaypol *et al.*, Risk of fall in patients taking proton pump inhibitors: a meta-analysis, *QJM: An International Journal of Medicine* 112, n° 2 (1 février 2019): 115-21, <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcy245>.

logistiques multivariées permettant de tenir compte de l'impact de chacune des variables analysées, sans garantie d'exclure avec certitude la présence de facteurs confondants non étudiés. Malheureusement, la tâche était longue et complexe pour que nous puissions la réaliser même avec l'aide du SIMEES. Malgré tout, cette étude fournit des données fort intéressantes et pertinentes dans une optique d'amélioration de la qualité de l'exercice médical. Elle ouvre également des perspectives pour d'autres études à plus grande échelle.

Conclusion

Selon les projections de l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee), en 2070, la France comptera plus d'une personne âgée de 65 ans ou plus, pour deux personnes âgées de 20 à 64 ans. Le nombre de sujets âgés dans la population augmente fortement au fil du temps. Or, on sait qu'ils souffrent souvent de plusieurs pathologies et sont donc la population la plus exposée aux problèmes liés aux médicaments. La iatrogénie médicamenteuse et les chutes sont de vrais problèmes de santé publique, avec plus 115 000 hospitalisations de sujets âgés pour iatrogénie en 2011 et plus de 9 300 personnes de 65 ans et plus décédées par an des suites d'une chute.

L'étude que j'ai menée de novembre 2019 à mai 2020 dans le service de Médecine Aiguë Gériatrique du CHRU de Tours avait pour but de comparer deux groupes de sujets (les chuteurs et les non chuteurs) afin d'identifier d'éventuels liens de causalités entre chute et âge, sexe, nombre de médicaments, présence de médicaments inscrit sur les listes de Médicaments Potentiellement Inappropriés ou encore avec une classe thérapeutique précise. L'échantillon observé est un échantillon de sujets très âgés : moyenne de 90 ans. Les femmes étaient majoritaires au sein de l'étude mais la proportion d'homme était plus importante chez les sujets chuteurs que chez les non chuteurs ce qui est contraire à la littérature. Cependant, l'âge avancé de l'échantillon pourrait expliquer cette contradiction puisque qu'après 85 ans, la fréquence des chutes est identique entre les deux sexes. Il n'a pas été trouvé de lien de cause à effet entre le nombre de médicaments prescrits et la chute. Pour autant, il a été observé que l'ensemble des sujets hospitalisés dans le service de Médecine Aiguë Gériatrique du CHRU de Tours durant ces 6 mois étaient polymédiqués avec en moyenne 7 médicaments, ce qui les rend plus à risque de subir des effets indésirables médicamenteux. Nous n'avons pas identifié de relation entre la survenue d'une chute et la présence de médicaments inscrits sur une des listes de Médicaments Potentiellement Inappropriés (Critères de Beers, Liste de Laroche et Liste STOPP/START). Cependant, leur présence chez nos sujets montre la nécessité de réévaluer constamment les

thérapeutiques prescrites aux sujets âgés afin d'assurer que la balance bénéfice/risque leur est favorable à tout moment. Nous avons pu mettre en évidence la présence que certaines classes médicamenteuses sont plus prescrites chez les sujets non chuteurs et d'autres chez les chuteurs. En effet, les médicaments du SRA, les Antidépresseurs, les Antidiabétiques oraux et les Antiparkinsoniens sont plus prescrits dans le groupe des patients chuteurs que dans le celui des non chuteurs. A l'inverse, les patients non chuteurs avaient plus de Diurétiques et d'IPP prescrits que les patients chuteurs. Les analyses statistiques effectuées n'ont cependant, pas permis de déterminer si les médicaments présents dans chacun des deux groupes étaient pourvoyeurs ou protecteurs de chute.

Comme le montre la nombreuse littérature sur le sujet, la polymédication chez le sujet âgé constitue un enjeu en termes de prise en charge médicamenteuse. Certaines classes thérapeutiques prescrites chez les patients chuteurs, sont des Médicaments Potentiellement Inappropriés. Ces événements induisent un risque non négligeable d'accident iatrogénique et par conséquent de chute. Il est donc important de rester vigilant face à ce risque aussi bien en tant que prescripteurs mais aussi en tant que pharmaciens pour sécuriser le maniement des médicaments dans la population gériatrique.

Bibliographie

- (1) OMS, Vieillissement, WHO, [en ligne], [consulté le 7 janvier 2020]. Disponible : <http://www.who.int/topics/ageing/fr/>.
- (2) Haute autorité de santé, *Note méthodologique polypathologie de la personne âgée*, [en ligne], [consulté le 7 janvier 2020]. Disponible : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-04/note_methodologique_polypathologie_de_la_personne_agee.pdf.
- (3) Marc PASCAUD et Claude JEANDEL, *Vieillissement*, 2017 [en ligne], [consulté le 7 janvier 2020] Disponible : <https://search-ebscohost-com.proxy.scd.univ-tours.fr/login.aspx?direct=true&db=edsuni&AN=edsuni.34885.C073004.edu&lang=fr&site=eds-live>.
- (4) Leah Church Sera et Mary Lynn McPherson, Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Changes Associated with Aging and Implications for Drug Therapy, *Clinics in Geriatric Medicine* 28, n° 2 (1 mai 2012): 273-86, <https://doi.org/10.1016/j.cger.2012.01.007>.
- (5) J. Mark Ruscin et Sunny A. Linnebur, Pharmacocinétique des personnes âgées - Gériatrie, Édition professionnelle du Manuel MSD [en ligne]. Décembre 2018 [consulté le 7 janvier 2020]. Disponible : <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/gériatrie/traitement-médicamenteux-chez-les-personnes-âgées/pharmacocinétique-des-personnes-âgées>.
- (6) Collège National de Pharmacologie Médicale, Etapes du devenir du médicament [en ligne]. Nombre 2019 [consulté le 9 janvier 2020]. Disponible : <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/36-etapes-du-devenir-du-medicament>.
- (7) Klaus Turnheim, Drug Therapy in the Elderly, *Experimental Gerontology*, Proceedings of the Seventh International Symposium on the Neurobiology and Neuroendocrinology of Aging, 39, n° 11 (1 novembre 2004) : 1731-38, <https://doi.org/10.1016/j.exger.2004.05.011>.
- (8) Regroupement des Unités de courte durée gériatriques et des Services Hospitaliers de Gériatrie du Québec (RUSHGQ), Guide de gestion médicamenteuse.[en ligne]. 2015 [consulté le 8 janvier 2020]. Disponible : http://www.rqrv.com/fr/document/guide_gestion_medicamenteuse.pdf.
- (9) Collège National de Pharmacologie Médicale, Les points essentiels [en ligne]. Novembre 2019 [consulté le 9 janvier 2020]. Disponible : <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/37-influence-des-formes-et-voies-d-administration-sur-le-devenir-du-medicament/77-les-points-essentiels>.

(10) Collège National de Pharmacologie Médicale, Biotransformations [en ligne]. Novembre 2019 [consulté le 9 janvier 2020]. Disponible : <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/36-etapes-du-devenir-du-medicament/72-biotransformations>.

(11) Collège National de Pharmacologie Médicale, Distribution [en ligne]. Novembre 2019 [consulté le 9 janvier 2020]. Disponible : <https://pharmacomedicale.org/mobile/pharmacologie/devenir-normal-du-medicament-dans-l-organisme/36-etapes-du-devenir/73-distribution>.

(12) Louise Mallet et al., *Manuel de soins pharmaceutiques en gériatrie*, Presses Université Laval, 2004.

(13) Collège National de Pharmacologie Médicale, Biotransformations [en ligne]. Novembre 2019 [consulté le 9 janvier 2020]. Disponible : <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/36-etapes-du-devenir-du-medicament/72-biotransformations>.

(14) Eero A. Sotaniemi et al., Age and cytochrome P450-linked drug metabolism in humans : An analysis of 226 subjects with equal histopathologic conditions, *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 61, n° 3 (mars 1997): 331.

(15) Charlotte Herrlinger et Ulrich Klotz, Drug Metabolism and Drug Interactions in the Elderly, *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 15, n° 6 (1 décembre 2001): 897-918, <https://doi.org/10.1053/bega.2001.0249>.

(16) Allan J McLean et David G Le Couteur, Aging biology and geriatric clinical pharmacology, *Pharmacological Reviews* 56, n° 2 (juin 2004): 163-84.

(17) O Dalleur et al., Un outil à jour pour la qualité de la prescription médicamenteuse chez les patients âgés de 65 ans et plus, s. d., 4.

(18) Mallet et al., *Manuel de soins pharmaceutiques en gériatrie* Saint Nicolas (Québec); Les Presses de L'université Laval; 88 p.

(19) Netgen, Fonction rénale et vieillissement du rein, *Revue Médicale Suisse* [en ligne]. 2000 [consulté le 12 janvier 2020]. Disponible : <https://www.revmed.ch/RMS/2000/RMS-2289/20337>.

(20) Mallet et al., *Manuel de soins pharmaceutiques en gériatrie*, Saint Nicolas (Québec); Les Presses de L'université Laval; 90 p.

(21) Edmund J. Lamb et al., Estimation of Glomerular Filtration Rate in Older Patients with Chronic Renal Insufficiency: Is the Modification of Diet in Renal Disease Formula an Improvement?, *Journal of the American Geriatrics Society* 51, n° 7 (juillet 2003): 1012.

- (22) Herrlinger et Klotz, Drug Metabolism and Drug Interactions in the Elderly, *Best Pract Res Clin Gastroenterol.*; vol. 15,6 (2001) :897-918. doi:10.1053/bega.2001.0249.
- (23) Tetu Claire. Rôle du médicament dans les chutes de la personne âgée : étude multicentrique évaluant le lien entre les scores d'évaluation iatrogènes et le risque de chute en gériatrie, 23 p. Thèse d'exercice : Pharmacie : Lyon 2014.
- (24) K. Ossowska, Disturbances in Neurotransmission Processes in Aging and Age-Related Diseases, *Polish Journal of Pharmacology* 45, n° 2 (avril 1993): 109-31.
- (25) Mallet et al., *Manuel de soins pharmaceutiques en gériatrie*, Saint Nicolas (Québec); Les Presses de L'université Laval; 95 p.
- (26) Nicola Ferrara et al., β -adrenergic receptor responsiveness in aging heart and clinical implications, *Frontiers in Physiology* 4 (9 janvier 2014).
- (27) Michael W. Decker, The Effects of Aging on Hippocampal and Cortical Projections of the Forebrain Cholinergic System, *Brain Research Reviews* 12, n° 4 (1 novembre 1987): 423-38.
- (28) J. O. Rinne et al., Decrease in Human Striatal Dopamine D2 Receptor Density with Age: A PET Study with [11C]Raclopride, *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 13, n° 2 (mars 1993): 310-14.
- (29) Juha O. Rinne, Pirkko Lönnberg, et Päivi Marjamäki, Age-Dependent Decline in Human Brain Dopamine D1 and D2 Receptors, *Brain Research* 508, n° 2 (5 février 1990): 349-52.
- (30) Koen Cuypers, Celine Maes, et Stephan P. Swinnen, Aging and GABA, *Aging (Albany NY)* 10, n° 6 (juin 2018): 1186.
- (31) Neal R. Cutler et Prem K. Narang, Implications of Dosing Tricyclic Antidepressants and Benzodiazepines in Geriatrics, *Psychiatric Clinics* 7, n° 4 (1 décembre 1984): 845-61.
- (32) Tetu Claire. Rôle du médicament dans les chutes de la personne âgée : étude multicentrique évaluant le lien entre les scores d'évaluation iatrogènes et le risque de chute en gériatrie, 23 p. Thèse d'exercice : Pharmacie : Lyon 2014.
- (33) Inserm, Activité physique et prévention des chutes chez les personnes âgées [en ligne] - La science pour la santé, consulté le 22 avril 2020. Disponible : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/expertises-collectives/activite-physique-et-prevention-chutes-chez-personnes-agees>.
- (34) Aleksandra A. Zecevic et al., Defining a Fall and Reasons for Falling: Comparisons among the Views of Seniors, Health Care Providers, and the Research Literature, *The Gerontologist* 46, n° 3 (juin 2006): 367-76, <https://doi.org/10.1093/geront/46.3.367>.

(35) Organisation Mondiale de la santé, *Les chutes*, [en ligne] janvier 2018 [consulté le 27 février 2020]. Disponible : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/falls>.

(36) Santé Publique France, *Enquête Permanente sur les Accidents de la Vie Courante (EPAC)* [en ligne] mai 2019 [consulté le 8 janvier 2020], /maladies-et-traumatismes/traumatismes/enquete-permanente-sur-les-accidents-de-la-vie-courante-epac.

(37) M. Bouilly et B. Thélot, Les accidents de la vie courante aux urgences en France métropolitaine en 2010 selon l'enquête Epac, *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, Ve Congrès International d'Épidémiologie Épidémiologie et santé mondialisée, Bruxelles, 12-14 septembre 2012, 60 (1 septembre 2012): S145, <https://doi.org/10.1016/j.respe.2012.06.382>.

(38) Régis Gonthier, Épidémiologie, morbidité, mortalité, coût pour la société et pour l'individu, principales causes de la chute, *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* 198, n° 6 (juin 2014): 1025-39, [https://doi.org/10.1016/S0001-4079\(19\)31256-7](https://doi.org/10.1016/S0001-4079(19)31256-7).

(39) Dargent-Molina P, Bréart G. Épidémiologie des chutes et des traumatismes liés aux chutes chez les personnes âgées [Epidemiology of falls and fall-related injuries in the aged]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 1995;43(1):72-83.

(40) Haute Autorité de Santé, Évaluation et prise en charge des personnes âgées faisant des chutes répétées [en ligne] juin 2009, consulté le 9 juillet 2020. Disponible : https://www.has-sante.fr/jcms/c_793371/fr/evaluation-et-prise-en-charge-des-personnes-agees-faisant-des-chutes-repetees.

(41) Bhangu J, McMahon CG, Hall P, et al. Long-term cardiac monitoring in older adults with unexplained falls and syncope. *Heart*. 2016;102(9):681-686. doi:10.1136/heartjnl-2015-308706.

(42) Nien-Tzu Chang, Nan-Ping Yang, et Pesus Chou, Incidence, Risk Factors and Consequences of Falling Injuries among the Community-Dwelling Elderly in Shihpai, Taiwan, *Aging Clinical and Experimental Research* 22, n° 1 (février 2010): 70-77, <https://doi.org/10.1007/BF03324818>.

(43) François Puisieux et al., Ambulatory Blood Pressure Monitoring and Postprandial Hypotension in Elderly Persons With Falls or Syncopes, *The Journals of Gerontology: Series A* 55, n° 9 (1 septembre 2000): M535-40, <https://doi.org/10.1093/gerona/55.9.M535>.

(44) Vicky C. Chang, Minh T. Do, Risk Factors for Falls Among Seniors: Implications of Gender, *American Journal of Epidemiology*, Volume 181, Issue 7, 1 April 2015, Pages 521–531, <https://doi.org/10.1093/aje/kwu268>.

(45) Jill Cox et al., Factors Associated with Falls in Hospitalized Adult Patients, *Applied Nursing Research: ANR* 28, n° 2 (mai 2015): 78-82, <https://doi.org/10.1016/j.apnr.2014.12.003>.

- (46) Médecine d'urgence - Urgences médicales, Confusion aiguë du sujet âgé [en ligne], avril 2019, consulté le 13 juillet 2020. Disponible : <https://urgences-serveur.fr/confusion-aigue-du-sujet-age.html>.
- (47) Haute Autorité de Santé, Confusion aiguë chez la personne âgée : prise en charge initiale de l'agitation [en ligne], juin 2009, consulté le 13 juillet 2020. Disponible : https://www.has-sante.fr/jcms/c_819557/fr/confusion-aigue-chez-la-personne-agee-prise-en-charge-initiale-de-l-agitation.
- (48) Mazur, K., Wilczyński, K., & Szewieczek, J. (2016). Geriatric falls in the context of a hospital fall prevention program: delirium, low body mass index, and other risk factors. *Clinical interventions in aging*, 11, 1253–1261. <https://doi.org/10.2147/CIA.S115755>.
- (49) Rittenhouse KJ, To T, Rogers A, et al. Hyponatremia as a fall predictor in a geriatric trauma population. *Injury*. 2015;46(1):119-123. doi:10.1016/j.injury.2014.06.013.
- (50) Boyer S, Gayot C, Bimou C, et al. Prevalence of mild hyponatremia and its association with falls in older adults admitted to an emergency geriatric medicine unit (the MUPA unit). *BMC Geriatr*. 2019;19(1):265. Published 2019 Oct 15. doi:10.1186/s12877-019-1282-0.
- (51) Abdelhafiz, A. H., Rodríguez-Mañas, L., Morley, J. E., & Sinclair, A. J. (2015). Hypoglycemia in older people a less well recognized risk factor for frailty. *Aging and disease*, 6(2), 156–167. <https://doi.org/10.14336/AD.2014.0330>.
- (52) Nadim G. El Chakhtoura, Robert A. Bonomo, et Robin L.P. Jump, Influence of Aging and Environment on Presentation of Infection in Older Adults, *Infectious disease clinics of North America* 31, n° 4 (décembre 2017): 593-608, <https://doi.org/10.1016/j.idc.2017.07.017>.
- (53) Nathalie de Rekeneire et al., Is a Fall Just a Fall: Correlates of Falling in Healthy Older Persons. The Health, Aging and Body Composition Study, *Journal of the American Geriatrics Society* 51, n° 6 (juin 2003): 841-46, <https://doi.org/10.1046/j.1365-2389.2003.51267>.
- (54) Netgen, Troubles urinaires des patients neurologiques, *Revue Médicale Suisse* [en ligne], 2015, consulté le 14 juillet 2020. Disponible : <https://www.revmed.ch/RMS/2015/RMS-N-459/Troubles-urinaires-des-patients-neurologiques>.
- (55) K. Lowery, H. Buri, et C. Ballard, What Is the Prevalence of Environmental Hazards in the Homes of Dementia Sufferers and Are They Associated with Falls, *International Journal of Geriatric Psychiatry* 15, n° 10 (octobre 2000): 883-86, [https://doi.org/10.1002/1099-1166\(200010\)15:10<883::aid-gps981>3.0.co;2-9](https://doi.org/10.1002/1099-1166(200010)15:10<883::aid-gps981>3.0.co;2-9).
- (56) S. A. Arnadottir et V. S. Mercer, Effects of Footwear on Measurements of Balance and Gait in Women between the Ages of 65 and 93 Years, *Physical Therapy* 80, n° 1 (janvier 2000): 17-27.

(57) Stephen R. Lord, Julia Dayhew, et Amelia Howland, Multifocal Glasses Impair Edge-Contrast Sensitivity and Depth Perception and Increase the Risk of Falls in Older People, *Journal of the American Geriatrics Society* 50, n° 11 (novembre 2002): 1760-66, <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2002.50502>.

(58) Rubenstein LZ. Falls in older people: epidemiology, risk factors and strategies for prevention. *Age Ageing*. 2006;35 Suppl 2:ii37-ii41. doi:10.1093/ageing/afl084.

(59) Santé Publique France, La surveillance épidémiologique des chutes chez les personnes âgées. Numéro thématique. Vieillesse et fragilité : approches de santé publique, consulté le 4 septembre 2020.

(60) Lara Harvey et al., Differing Trends in Fall-Related Fracture and Non-Fracture Injuries in Older People with and without Dementia, *Archives of Gerontology and Geriatrics* 67 (1 novembre 2016): 61-67, <https://doi.org/10.1016/j.archger.2016.06.014>.

(61) Bond AJ, Molnar FJ, Li M, Mackey M, Man-Son-Hing M. The risk of hemorrhagic complications in hospital in-patients who fall while receiving antithrombotic therapy. *Thromb J*. 2005;3(1):1. Published 2005 Jan 7. doi:10.1186/1477-9560-3-1.

(62) Santé Publique France, La surveillance épidémiologique des chutes chez les personnes âgées. Numéro thématique. Vieillesse et fragilité : approches de santé publique, consulté le 4 septembre 2020.

(63) L. Jehel et al., Particularités de l'état de stress post-traumatique de la personne âgée, *L'Encéphale* 32, n° 6, Part 4 (1 décembre 2006): 1125-29, [https://doi.org/10.1016/S0013-7006\(06\)76299-6](https://doi.org/10.1016/S0013-7006(06)76299-6).

(64) Nimali Jayasinghe et al., Posttraumatic stress symptoms in older adults hospitalized for fall injury, *General hospital psychiatry* 36, n° 6 (2014): 669-73, <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2014.08.003>.

(65) P. Manckoundia et al., Syndrome de désadaptation psychomotrice, *La Revue de Médecine Interne* 28, n° 2 (février 2007): 79-85, <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2006.09.026>.

(66) Haute Autorité de Santé, Orthogériatrie et fracture de la hanche [en ligne] juin 2017 [consulté le 8 septembre 2020]. Disponible : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2801173/fr/orthogeriatrie-et-fracture-de-la-hanche.

(67) Haute Autorité de Santé, Évaluation et prise en charge des personnes âgées faisant des chutes répétées [en ligne] juin 2009 [consulté le 8 septembre 2020]. Disponible : https://www.has-sante.fr/jcms/c_793371/fr/evaluation-et-prise-en-charge-des-personnes-agees-faisant-des-chutes-repetees.

(68) Benjamin Blondel et al., 55 Fracture de l'extrémité supérieure du fémur chez les personnes âgées : facteurs prédictifs de perte d'autonomie, *Revue de Chirurgie Orthopédique et Réparatrice de l'Appareil Moteur* 93, n° 7, Supplément 1 (1 novembre 2007): 54, [https://doi.org/10.1016/S0035-1040\(07\)79428-X](https://doi.org/10.1016/S0035-1040(07)79428-X).

(69) I Ralph Edwards et Jeffrey K Aronson, Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management, *Lancet* 356, n° 9237 (7 octobre 2000): 1255, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02799-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02799-9).

(70) (71) M. Andro, S. Estivin, et A. Gentric, Prescriptions médicamenteuses en gériatrie : overuse (sur-utilisation), misuse (mauvaise utilisation), underuse (sous-utilisation). Analyse qualitative à partir des ordonnances de 200 patients entrant dans un service de court séjour gériatrique, *La Revue de Médecine Interne* 33, n° 3 (1 mars 2012): 122-27, <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2011.11.016>.

(72) Nafeesa N. Dhalwani et al., Association between Polypharmacy and Falls in Older Adults: A Longitudinal Study from England, *BMJ Open* 7, n° 10 (16 octobre 2017): e016358, <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016358>.

(73) Andrea Correa-Pérez et al., Fall-Risk Increasing Drugs and Prevalence of Polypharmacy in Older Patients Discharged from an Orthogeriatric Unit after a Hip Fracture, *Aging Clinical and Experimental Research* 31, n° 7 (juillet 2019): 969-75, <https://doi.org/10.1007/s40520-018-1046-2>.

(74) Taro Kojima et al., Risk Factors for Adverse Drug Reactions in Older Inpatients of Geriatric Wards at Admission: Multicenter Study, *Geriatrics & Gerontology International* 20, n° 2 (février 2020): 144-49, <https://doi.org/10.1111/ggi.13844>.

(75) Mallet et al., *Manuel de soins pharmaceutiques en gériatrie*, Saint-Nicolas (Québec) : Les Presses de l'Université Laval; 2004. 121 p.

(76) By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel, American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults: 2019 AGS BEERS CRITERIA® UPDATE EXPERT PANEL, *Journal of the American Geriatrics Society* 67, n° 4 (avril 2019): 674-94, <https://doi.org/10.1111/jgs.15767>.

(77) P. O. Lang et al., Les critères STOPP/START.v2 : adaptation en langue française, *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie* 15, n° 90 (1 décembre 2015): 323-36.

(78) France. Code de santé publique. Article L. 1411-1 Créé par LOI n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, 2004-806 § (2004). JORF n°185 du 11 août 2004, p 14277.

- (79) Marie-Laure Laroche, Jean-Pierre Charmes, et Louis Merle, Potentially Inappropriate Medications in the Elderly: A French Consensus Panel List, *European Journal of Clinical Pharmacology* 63, n° 8 (août 2007): 725-31, <https://doi.org/10.1007/s00228-007-0324-2>.
- (80) M. -L. Laroche et al., Médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées : intérêt d'une liste adaptée à la pratique médicale française, *La Revue de Médecine Interne* 30, n° 7 (1 juillet 2009): 592-601, <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2008.08.010>.
- (81) Assurance maladie [en ligne]. Benzodiazépines. Décembre 2020. [Consulté le 8 novembre 2020]. Disponible : <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/memos/prise-en-charge-et-suivi-du-patient/benzodiazepines>.
- (82) (87) (93) Lotta J. Seppala et al., Fall-Risk-Increasing Drugs : A Systematic Review and Meta-Analysis: II. Psychotropics, *Journal of the American Medical Directors Association* 19, n° 4 (2018): 371.e11-371.e17, <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.12.098>.
- (83) (88) (94) John C. Woolcott et al., Meta-Analysis of the Impact of 9 Medication Classes on Falls in Elderly Persons, *Archives of Internal Medicine* 169, n° 21 (23 novembre 2009): 1952-60, <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.357>.
- (84) Yu Jiang et al., Insomnia, Benzodiazepine Use, and Falls among Residents in Long-Term Care Facilities, *International Journal of Environmental Research and Public Health* 16, n° 23 (21 2019), <https://doi.org/10.3390/ijerph16234623>.
- (85) Monica Martinez-Cengotitabengoa et al., Benzodiazepine Prescriptions and Falls in Older Men and Women, *Revista De Psiquiatria Y Salud Mental* 11, n° 1 (mars 2018): 12-18, <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2017.01.004>.
- (86) (90) D.Vital Durand et C. LeJeune, *DOROSZ 2020 : Guide pratique des médicaments*, Maloine, Guide pratique des médicaments (Broché, 2019).
- (89) Jennifer C. Macri et al., Association between Antidepressants and Fall-Related Injuries among Long-Term Care Residents, *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 25, n° 12 (décembre 2017): 1326-36, <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2017.08.014>.
- (91) Le T. T. Hien et al., Atypical Antipsychotic Medications and Risk of Falls in Residents of Aged Care Facilities, *Journal of the American Geriatrics Society* 53, n° 8 (août 2005): 1290-95, <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53403.x>.
- (92) Satabdi Chatterjee et al., Risk of Falls and Fractures in Older Adults Using Atypical Antipsychotic Agents: A Propensity Score-Adjusted, Retrospective Cohort Study, *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy* 10, n° 2 (avril 2012): 83-94, <https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2011.10.006>.

(95) Frédéric Bloch et al., « Psychotropic Drugs and Falls in the Elderly People: Updated Literature Review and Meta-Analysis », *Journal of Aging and Health* 23, n° 2 (mars 2011): 329-46, <https://doi.org/10.1177/0898264310381277>.

(96) A. M. Tromp et al., Fall-Risk Screening Test: A Prospective Study on Predictors for Falls in Community-Dwelling Elderly, *Journal of Clinical Epidemiology* 54, n° 8 (août 2001): 837-44, [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(01\)00349-3](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(01)00349-3).

(97) Kristine E. Ensrud et al., Central Nervous System Active Medications and Risk for Fractures in Older Women, *Archives of Internal Medicine* 163, n° 8 (28 avril 2003): 949-57, <https://doi.org/10.1001/archinte.163.8.949>.

(98) Karen D. Kelly et al., Medication Use and Falls in Community-Dwelling Older Persons, *Age and Ageing* 32, n° 5 (septembre 2003): 503-9, <https://doi.org/10.1093/ageing/afg081>.

(99) Marjan Askari et al., Different Risk-Increasing Drugs in Recurrent versus Single Fallers: Are Recurrent Fallers a Distinct Population?, *Drugs & Aging* 30, n° 10 (octobre 2013): 845-51, <https://doi.org/10.1007/s40266-013-0110-z>.

(100) Ying Chen, Ling-Ling Zhu, et Quan Zhou, Effects of drug pharmacokinetic/pharmacodynamic properties, characteristics of medication use, and relevant pharmacological interventions on fall risk in elderly patients, *Therapeutics and Clinical Risk Management* 10 (13 juin 2014): 437-48, <https://doi.org/10.2147/TCRM.S63756>.

(101) Haute Autorité de Santé, [en ligne]. © Avril 2019. Recommandations : Évaluation et prise en charge des personnes âgées faisant des chutes répétées. Disponible : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-06/chutes_repetees_personnes_agees_-_recommandations.pdf

(102) Arjen Mol et al., Orthostatic Hypotension and Falls in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Journal of the American Medical Directors Association* 20, n° 5 (mai 2019): 589-597.e5, <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2018.11.003>

(103) Société française de cardiologie, [en ligne], août 2017, Les bêta-bloquants non sélectifs associés à un risque de chute chez les seniors, consulté le 31 janvier 2021. Disponible : <https://www.cardio-online.fr/Actualites/Depeches/Les-beta-bloquants-non-selectifs-associes-a-un-risque-de-chute-chez-les-seniors>.

(104) Assurance maladie, [en ligne], Décembre 2020 Prévention de la iatrogénie médicamenteuse, consulté le 17 mars 2021. Disponible : <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/memos/depistage-et-prevention/prevention-iatrogenie-medicamenteuse>.

(105) P. Dargent-Molina et G. Bréart, Epidemiology of falls and fall-related injuries in the aged, *Revue D'épidémiologie Et De Sante Publique* 43, n° 1 (1995): 72-83.

(106) (109) Santé Publique France, [en ligne], Septembre 2019, La surveillance épidémiologique des chutes chez les personnes âgées. Numéro thématique. Vieillissement et fragilité : approches de santé publique, consulté le 26 août 2021. Disponible : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/traumatismes/chute/la-surveillance-epidemiologique-des-chutes-chez-les-personnes-agees.-numero-thematique.-vieillissement-et-fragilite-approches-de-sante-publique>.

(107) K. Lowery, H. Buri, et C. Ballard, What Is the Prevalence of Environmental Hazards in the Homes of Dementia Sufferers and Are They Associated with Falls, *International Journal of Geriatric Psychiatry* 15, n° 10 (octobre 2000): 883-86, [https://doi.org/10.1002/1099-1166\(200010\)15:10<883::aid-gps981>3.0.co;2-9](https://doi.org/10.1002/1099-1166(200010)15:10<883::aid-gps981>3.0.co;2-9).

(108) S. A. Arnadottir et V. S. Mercer, Effects of Footwear on Measurements of Balance and Gait in Women between the Ages of 65 and 93 Years, *Physical Therapy* 80, n° 1 (janvier 2000): 17-27.

(110) M. E. Tinetti, M. Speechley, et S. F. Ginter, Risk Factors for Falls among Elderly Persons Living in the Community, *The New England Journal of Medicine* 319, n° 26 (29 décembre 1988): 1701-7, <https://doi.org/10.1056/NEJM198812293192604>.

(111) A. S. Robbins et al., Predictors of Falls among Elderly People. Results of Two Population-Based Studies, *Archives of Internal Medicine* 149, n° 7 (juillet 1989): 1628-33.

(112) L. P. Fried et al., Association of Comorbidity with Disability in Older Women: The Women's Health and Aging Study, *Journal of Clinical Epidemiology* 52, n° 1 (janvier 1999): 27-37, [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(98\)00124-3](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(98)00124-3).

(113) Emmanuelle Souchet, Maryse Lapeyre-Mestre, et Jean-Louis Montastruc, Drug Related Falls: A Study in the French Pharmacovigilance Database, *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 14, n° 1 (janvier 2005): 11-16, <https://doi.org/10.1002/pds.1038>.

(114) Évaluation et prise en charge des personnes âgées faisant des chutes répétées, [en ligne]. Avril 2020. Consulté le 21 août 2021. Disponible : https://www.has-sante.fr/jcms/c_793371/fr/evaluation-des-personnes-agees-faisant-des-chutes-repetees.

(115) Carmel M. Hughes, Medication Non-Adherence in the Elderly: How Big Is the Problem?, *Drugs & Aging* 21, n° 12 (2004): 793-811, <https://doi.org/10.2165/00002512-200421120-00004>.

(116) Gabrielle Ferreira Melo Marques et al., Polypharmacy and Potentially Inappropriate Medications for Elder People in Gerontological Nursing, *Revista Brasileira De Enfermagem* 71, n° 5 (octobre 2018): 2440-46, <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2017-0211>.

- (117) Andreia Eiras et al., Consumption of drugs in over 65 in Porto (Portugal) and risk of potentially inappropriate medication prescribing, *Atencion Primaria* 48, n° 2 (février 2016): 110-20, <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2015.03.005>.
- (118) Eman Alhmoud, Sabah Khalifa, et Asma Abdulaziz Bahi, Prevalence and Predictors of Potentially Inappropriate Medications among Home Care Elderly Patients in Qatar, *International Journal of Clinical Pharmacy* 37, n° 5 (octobre 2015): 815-21, <https://doi.org/10.1007/s11096-015-0125-0>.
- (119) Jun Hamano et Yasuharu Tokuda, Inappropriate Prescribing among Elderly Home Care Patients in Japan: Prevalence and Risk Factors, *Journal of Primary Care & Community Health* 5, n° 2 (1 avril 2014): 90-96, <https://doi.org/10.1177/2150131913518346>.
- (120) Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med*. 1988;319(26):1701-1707. doi:10.1056/NEJM198812293192604.
- (121) Sylvie D. Price et al., Are Older Western Australians Exposed to Potentially Inappropriate Medications According to the Beers Criteria? A 13-Year Prevalence Study, *Australasian Journal on Ageing* 33, n° 3 (septembre 2014): E39-48, <https://doi.org/10.1111/ajag.12136>.
- (122) Bongue B, Laroche ML, Gutton S, Colvez A, Guéguen R, Moulin JJ, Merle L., Potentially inappropriate drug prescription in the elderly in France: a population-based study from the French National Insurance Healthcare system, *European journal of clinical pharmacology* 67,12 (2011): 1291-9 (s. d.): 2011 Jun 21, <https://doi.org/10.1007/s00228-011-1077-5>.
- (123) Seema D. Dedhiya et al., Incident Use and Outcomes Associated with Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults, *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy* 8, n° 6 (décembre 2010): 562-70, [https://doi.org/10.1016/S1543-5946\(10\)80005-4](https://doi.org/10.1016/S1543-5946(10)80005-4).
- (124) R. M. Leipzig, R. G. Cumming, et M. E. Tinetti, Drugs and Falls in Older People: A Systematic Review and Meta-Analysis: II. Cardiac and Analgesic Drugs, *Journal of the American Geriatrics Society* 47, n° 1 (janvier 1999): 40-50, <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1999.tb01899.x>.
- (125) E. P. van Poelgeest et al., Depression, antidepressants and fall risk: therapeutic dilemmas—a clinical review, *European Geriatric Medicine* 12, n° 3 (2021): 585-96, <https://doi.org/10.1007/s41999-021-00475-7>.
- (126) M. Kamińska, J. Brodowski, et B. Karakiewicz, The incidence of falls among geriatric outpatients in relation to the number and types of drugs taken, 2016, <https://doi.org/10.5114/FMPCR/60614>.

(127) Marjan Askari et al., Different Risk-Increasing Drugs in Recurrent versus Single Fallers: Are Recurrent Fallers a Distinct Population?, *Drugs & Aging* 30, n° 10 (octobre 2013): 845-51, <https://doi.org/10.1007/s40266-013-0110-z>.

(128) Alex A Fisher et al., A Multicenter, Case-Control Study of the Effects of Antihypertensive Therapy on Orthostatic Hypotension, Postprandial Hypotension, and Falls in Octo- and Nonagenarians in Residential Care Facilities, *Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental* 64, n° 3 (mars 2003): 206-14, [https://doi.org/10.1016/S0011-393X\(03\)00023-7](https://doi.org/10.1016/S0011-393X(03)00023-7).

(129) Lucía Cea-Soriano, Saga Johansson, et Luis A. García Rodríguez, Risk Factors for Falls with Use of Acid-Suppressive Drugs, *Epidemiology* 24, n° 4 (2013): 600-607.

(130) K Lapumnuaypol et al., Risk of fall in patients taking proton pump inhibitors: a meta-analysis, *QJM: An International Journal of Medicine* 112, n° 2 (1 février 2019): 115-21, <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcy245>.

Table 2. 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults^a

Organ System, Therapeutic Category, Drug(s)	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Anticholinergics^b				
First-generation antihistamines Brompheniramine Carbinoxamine Chlorpheniramine Clemastine Cyproheptadine Dexbrompheniramine Dexchlorpheniramine Dimenhydrinate Diphenhydramine (oral) Doxylamine Hydroxyzine Meclizine Promethazine Pyrilamine Triprolidine	Highly anticholinergic; clearance reduced with advanced age, and tolerance develops when used as hypnotic; risk of confusion, dry mouth, constipation, and other anticholinergic effects or toxicity Use of diphenhydramine in situations such as acute treatment of severe allergic reaction may be appropriate.	Avoid	Moderate	Strong
Antiparkinsonian agents Benztropine (oral) Trihexyphenidyl	Not recommended for prevention or treatment of extrapyramidal symptoms with antipsychotics; more effective agents available for treatment of Parkinson disease	Avoid	Moderate	Strong
Antispasmodics Atropine (excludes ophthalmic) Belladonna alkaloids Clidinium-chlordiazepoxide Dicyclomine Homatropine (excludes ophthalmic) Hyoscyamine Methscopolamine Propantheline Scopolamine	Highly anticholinergic, uncertain effectiveness	Avoid	Moderate	Strong
Antithrombotics				
Dipyridamole, oral short acting (does not apply to the extended-release combination with aspirin)	May cause orthostatic hypotension; more effective alternatives available; IV form acceptable for use in cardiac stress testing	Avoid	Moderate	Strong
Anti-infective				
Nitrofurantoin	Potential for pulmonary toxicity, hepatotoxicity, and peripheral neuropathy, especially with long-term use; safer alternatives available	Avoid in individuals with creatinine clearance <30 mL/min or for long-term suppression	Low	Strong
Cardiovascular				
Peripheral alpha-1 blockers for treatment of hypertension Doxazosin Prazosin Terazosin	High risk of orthostatic hypotension and associated harms, especially in older adults; not recommended as routine treatment for hypertension; alternative agents have superior risk/benefit profile	Avoid use as an antihypertensive	Moderate	Strong

(Continued)

Table 2 (Contd.)

Organ System, Therapeutic Category, Drug(s)	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Central alpha-agonists Clonidine for first-line treatment of hypertension Other CNS alpha-agonists Guanabenz Guanfacine Methyldopa Reserpine (>0.1 mg/day)	High risk of adverse CNS effects; may cause bradycardia and orthostatic hypotension; not recommended as routine treatment for hypertension	Avoid as first-line antihypertensive Avoid other CNS alpha-agonists as listed	Low Low	Strong Strong
Disopyramide	May induce heart failure in older adults because of potent negative inotropic action; strongly anticholinergic; other antiarrhythmic drugs preferred	Avoid	Low	Strong
Dronedarone	Worse outcomes have been reported in patients taking dronedarone who have permanent atrial fibrillation or severe or recently decompensated heart failure.	Avoid in individuals with permanent atrial fibrillation or severe or recently decompensated heart failure	High	Strong
Digoxin for first-line treatment of atrial fibrillation or of heart failure	Use in atrial fibrillation: should not be used as a first-line agent in atrial fibrillation, because there are safer and more effective alternatives for rate control supported by high-quality evidence. Use in heart failure: evidence for benefits and harms of digoxin is conflicting and of lower quality; most but not all of the evidence concerns use in HFrEF. There is strong evidence for other agents as first-line therapy to reduce hospitalizations and mortality in adults with HFrEF. In heart failure, higher dosages are not associated with additional benefit and may increase risk of toxicity. Decreased renal clearance of digoxin may lead to increased risk of toxic effects; further dose reduction may be necessary in those with stage 4 or 5 chronic kidney disease.	Avoid this rate control agent as first-line therapy for atrial fibrillation Avoid as first-line therapy for heart failure If used for atrial fibrillation or heart failure, avoid dosages >0.125 mg/day	Atrial fibrillation: low Heart failure: low Dosage >0.125 mg/day: moderate	Atrial fibrillation: strong Heart failure: strong Dosage >0.125 mg/day: strong
Nifedipine, immediate release	Potential for hypotension; risk of precipitating myocardial ischemia	Avoid	High	Strong
Amiodarone	Effective for maintaining sinus rhythm but has greater toxicities than other antiarrhythmics used in atrial fibrillation; may be reasonable first-line therapy in patients with concomitant heart failure or substantial left ventricular hypertrophy if rhythm control is preferred over rate control	Avoid as first-line therapy for atrial fibrillation unless patient has heart failure or substantial left ventricular hypertrophy	High	Strong
Central nervous system Antidepressants, alone or in combination Amitriptyline Amoxapine Clomipramine Desipramine Doxepin >6 mg/day Imipramine	Highly anticholinergic, sedating, and cause orthostatic hypotension; safety profile of low-dose doxepin (≤ 6 mg/day) comparable to that of placebo	Avoid	High	Strong

Table 2 (Contd.)

Organ System, Therapeutic Category, Drug(s)	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Nortriptyline Paroxetine Protriptyline Trimipramine				
Antipsychotics, first (conventional) and second (atypical) generation	Increased risk of cerebrovascular accident (stroke) and greater rate of cognitive decline and mortality in persons with dementia Avoid antipsychotics for behavioral problems of dementia or delirium unless nonpharmacological options (eg, behavioral interventions) have failed or are not possible <i>and</i> the older adult is threatening substantial harm to self or others	Avoid, except in schizophrenia or bipolar disorder, or for short-term use as antiemetic during chemotherapy	Moderate	Strong
Barbiturates Amobarbital Butabarbital Butalbital Mephobarbital Pentobarbital Phenobarbital Secobarbital	High rate of physical dependence, tolerance to sleep benefits, greater risk of overdose at low dosages	Avoid	High	Strong
Benzodiazepines <i>Short and intermediate acting:</i> Alprazolam Estazolam Lorazepam Oxazepam Temazepam Triazolam <i>Long acting:</i> Chlordiazepoxide (alone or in combination with amitriptyline or clidinium) Clonazepam Clorazepate Diazepam Flurazepam Quazepam	Older adults have increased sensitivity to benzodiazepines and decreased metabolism of long-acting agents; in general, all benzodiazepines increase risk of cognitive impairment, delirium, falls, fractures, and motor vehicle crashes in older adults May be appropriate for seizure disorders, rapid eye movement sleep behavior disorder, benzodiazepine withdrawal, ethanol withdrawal, severe generalized anxiety disorder, and periprocedural anesthesia	Avoid	Moderate	Strong
Meprobamate	High rate of physical dependence; sedating	Avoid	Moderate	Strong
Nonbenzodiazepine, benzodiazepine receptor agonist hypnotics (ie, "Z-drugs") Eszopiclone Zaleplon Zolpidem	Nonbenzodiazepine benzodiazepine receptor agonist hypnotics (ie, Z drugs) have adverse events similar to those of benzodiazepines in older adults (eg, delirium, falls, fractures); increased emergency room visits/hospitalizations; motor vehicle crashes; minimal improvement in sleep latency and duration	Avoid	Moderate	Strong
Ergoloid mesylates (dehydrogenated ergot alkaloids) Isosuprine	Lack of efficacy	Avoid	High	Strong

(Continued)

Table 2 (Contd.)

Organ System, Therapeutic Category, Drug(s)	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Endocrine				
Androgens Methyltestosterone Testosterone	Potential for cardiac problems; contraindicated in men with prostate cancer	Avoid unless indicated for confirmed hypogonadism with clinical symptoms	Moderate	Weak
Desiccated thyroid	Concerns about cardiac effects; safer alternatives available	Avoid	Low	Strong
Estrogens with or without progestins	Evidence of carcinogenic potential (breast and endometrium); lack of cardioprotective effect and cognitive protection in older women Evidence indicates that vaginal estrogens for the treatment of vaginal dryness are safe and effective; women with a history of breast cancer who do not respond to nonhormonal therapies are advised to discuss the risks and benefits of low-dose vaginal estrogen (dosages of estradiol <25 µg twice weekly) with their healthcare provider	Avoid systemic estrogen (eg, oral and topical patch) Vaginal cream or vaginal tablets: acceptable to use low-dose intravaginal estrogen for management of dyspareunia, recurrent lower urinary tract infections, and other vaginal symptoms	Oral and patch: high Vaginal cream or vaginal tablets: moderate	Oral and patch: strong Topical vaginal cream or tablets: weak
Growth hormone	Impact on body composition is small and associated with edema, arthralgia, carpal tunnel syndrome, gynecomastia, impaired fasting glucose	Avoid, except for patients rigorously diagnosed by evidence-based criteria with growth hormone deficiency due to an established etiology	High	Strong
Insulin, sliding scale (insulin regimens containing only short- or rapid-acting insulin dosed according to current blood glucose levels without concurrent use of basal or long-acting insulin)	Higher risk of hypoglycemia without improvement in hyperglycemia management regardless of care setting. Avoid insulin regimens that include only short- or rapid-acting insulin dosed according to current blood glucose levels without concurrent use of basal or long-acting insulin. This recommendation does not apply to regimens that contain basal insulin or long-acting insulin.	Avoid	Moderate	Strong
Megestrol	Minimal effect on weight; increases risk of thrombotic events and possibly death in older adults	Avoid	Moderate	Strong
Sulfonylureas, long acting Chlorpropamide Glimepiride Glyburide (also known as glibenclamide)	Chlorpropamide: prolonged half-life in older adults; can cause prolonged hypoglycemia; causes SIADH Glimepiride and glyburide: higher risk of severe prolonged hypoglycemia in older adults	Avoid	High	Strong
Gastrointestinal				
Metoclopramide	Can cause extrapyramidal effects, including tardive dyskinesia; risk may be greater in frail older adults and with prolonged exposure	Avoid, unless for gastroparesis with duration of use not to exceed 12 weeks except in rare cases	Moderate	Strong
Mineral oil, given orally	Potential for aspiration and adverse effects; safer alternatives available	Avoid	Moderate	Strong
Proton-pump inhibitors	Risk of <i>Clostridium difficile</i> infection and bone loss and fractures	Avoid scheduled use for >8 weeks unless for high-risk patients (eg, oral corticosteroids or chronic NSAID use), erosive esophagitis, Barrett esophagitis, pathological hypersecretory condition, or demonstrated need for maintenance treatment (eg, because of failure of drug discontinuation trial or H2-receptor antagonists)	High	Strong

Table 2 (Contd.)

Organ System, Therapeutic Category, Drug(s)	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Pain medications				
Meperidine	Oral analgesic not effective in dosages commonly used; may have higher risk of neurotoxicity, including delirium, than other opioids; safer alternatives available	Avoid	Moderate	Strong
Non-cyclooxygenase-selective NSAIDs, oral: Aspirin >325 mg/day Diclofenac Diflunisal Etodolac Fenoprofen Ibuprofen Ketoprofen Meclofenamate Mefenamic acid Meloxicam Nabumetone Naproxen Oxaprozin Piroxicam Sulindac Tolmetin	Increased risk of gastrointestinal bleeding or peptic ulcer disease in high-risk groups, including those >75 years or taking oral or parenteral corticosteroids, anticoagulants, or antiplatelet agents; use of proton-pump inhibitor or misoprostol reduces but does not eliminate risk. Upper gastrointestinal ulcers, gross bleeding, or perforation caused by NSAIDs occur in ~1% of patients treated for 3-6 months and in ~2%-4% of patients treated for 1 year; these trends continue with longer duration of use. Also can increase blood pressure and induce kidney injury. Risks are dose related.	Avoid chronic use, unless other alternatives are not effective and patient can take gastroprotective agent (proton-pump inhibitor or misoprostol)	Moderate	Strong
Indomethacin Ketorolac, includes parenteral	Increased risk of gastrointestinal bleeding/peptic ulcer disease and acute kidney injury in older adults Indomethacin is more likely than other NSAIDs to have adverse CNS effects. Of all the NSAIDs, indomethacin has the most adverse effects.	Avoid	Moderate	Strong
Skeletal muscle relaxants Carisoprodol Chlorzoxazone Cyclobenzaprine Metaxalone Methocarbamol Orphenadrine	Most muscle relaxants poorly tolerated by older adults because some have anticholinergic adverse effects, sedation, increased risk of fractures; effectiveness at dosages tolerated by older adults questionable	Avoid	Moderate	Strong
Genitourinary				
Desmopressin	High risk of hyponatremia; safer alternative treatments	Avoid for treatment of nocturia or nocturnal polyuria	Moderate	Strong

Abbreviations: CNS, central nervous system; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; SIADH, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion.

^aThe primary target audience is the practicing clinician. The intentions of the criteria include (1) improving the selection of prescription drugs by clinicians and patients; (2) evaluating patterns of drug use within populations; (3) educating clinicians and patients on proper drug usage; and (4) evaluating health-outcome, quality-of-care, cost, and utilization data.

^bSee also criterion on highly anticholinergic antidepressants.

Table 3. 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria[®] for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults Due to Drug-Disease or Drug-Syndrome Interactions That May Exacerbate the Disease or Syndrome^a

Disease or Syndrome	Drug(s)	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation	
Cardiovascular						
Heart failure	Avoid: Cilostazol	Potential to promote fluid retention and/or exacerbate heart failure (NSAIDs and COX-2 inhibitors, nondihydropyridine CCBs, thiazolidinediones); potential to increase mortality in older adults with heart failure (cilostazol and dronedarone)	As noted, avoid or use with caution	Cilostazol: low	Cilostazol: strong	
	Avoid in heart failure with reduced ejection fraction: Nondihydropyridine CCBs (diltiazem, verapamil)			Nondihydropyridine CCBs: moderate	Nondihydropyridine CCBs: strong	
	Use with caution in patients with heart failure who are asymptomatic; avoid in patients with symptomatic heart failure: NSAIDs and COX-2 inhibitors			NSAIDs: moderate	NSAIDs: strong	
				COX-2 inhibitors: low	COX-2 inhibitors: strong	
				Thiazolidinediones: high	Thiazolidinediones: strong	
	Thiazolidinediones (pioglitazone, rosiglitazone)			Dronedarone: high	Dronedarone: strong	
	Dronedarone					
Syncope	AChEIs	AChEIs cause bradycardia and should be avoided in older adults whose syncope may be due to bradycardia. Nonselective peripheral alpha-1 blockers cause orthostatic blood pressure changes and should be avoided in older adults whose syncope may be due to orthostatic hypotension. Tertiary TCAs and the antipsychotics listed increase the risk of orthostatic hypotension or bradycardia.	Avoid	AChEIs, TCAs, and antipsychotics: high	AChEIs and TCAs: strong	
	Nonselective peripheral alpha-1 blockers (ie, doxazosin, prazosin, terazosin)			Nonselective peripheral alpha-1 blockers: high	Nonselective peripheral alpha-1 blockers and antipsychotics: weak	
	Tertiary TCAs					
	Antipsychotics: Chlorpromazine Thioridazine Olanzapine					
Central nervous system						
Delirium	Anticholinergics (see Table 7 and full criteria available on www.geriatricscareonline.org.)	Avoid in older adults with or at high risk of delirium because of potential of inducing or worsening delirium	Avoid	H2-receptor antagonists: low	Strong	
	Antipsychotics ^b Benzodiazepines			All others: moderate		
	Corticosteroids (oral and parenteral) ^c					
	H2-receptor antagonists					
	Cimetidine Famotidine Nizatidine Ranitidine					
Meperidine						
Nonbenzodiazepine, benzodiazepine receptor agonist hypnotics: eszopiclone, zaleplon, zolpidem	Avoid antipsychotics for behavioral problems of dementia and/or delirium unless nonpharmacological options (eg, behavioral interventions) have failed or are not possible <i>and</i> the older adult is threatening substantial harm to self or others. Antipsychotics are associated with greater risk of cerebrovascular accident (stroke) and mortality in persons with dementia.					
Dementia or cognitive impairment	Anticholinergics (see Table 7 and full criteria available on www.geriatricscareonline.org.)	Avoid because of adverse CNS effects	Avoid	Moderate	Strong	
	Benzodiazepines					
	Nonbenzodiazepine, benzodiazepine receptor agonist hypnotics					
	Eszopiclone					

Table 3 (Contd.)

Disease or Syndrome	Drug(s)	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
History of falls or fractures	Zaleplon Zolpidem Antipsychotics, chronic and as-needed use ^b	others. Antipsychotics are associated with greater risk of cerebrovascular accident (stroke) and mortality in persons with dementia.			
	Antiepileptics Antipsychotics ^b Benzodiazepines Nonbenzodiazepine, benzodiazepine receptor agonist hypnotics Eszopiclone Zaleplon Zolpidem Antidepressants TCAs SSRIs SNRIs Opioids	May cause ataxia, impaired psychomotor function, syncope, additional falls; shorter-acting benzodiazepines are not safer than long-acting ones. If one of the drugs must be used, consider reducing use of other CNS-active medications that increase risk of falls and fractures (ie, antiepileptics, opioid-receptor agonists, antipsychotics, antidepressants, nonbenzodiazepine and benzodiazepine receptor agonist hypnotics, other sedatives/hypnotics) and implement other strategies to reduce fall risk. Data for antidepressants are mixed but no compelling evidence that certain antidepressants confer less fall risk than others.	Avoid unless safer alternatives are not available; avoid antiepileptics except for seizure and mood disorders Opioids: avoid except for pain management in the setting of severe acute pain (eg, recent fractures or joint replacement)	Opioids: moderate All others: high	Strong
Parkinson disease	Antiemetics Metoclopramide Prochlorperazine Promethazine All antipsychotics (except quetiapine, clozapine, pimavanserin)	Dopamine-receptor antagonists with potential to worsen parkinsonian symptoms Exceptions: Pimavanserin and clozapine appear to be less likely to precipitate worsening of Parkinson disease. Quetiapine has only been studied in low-quality clinical trials with efficacy comparable to that of placebo in five trials and to that of clozapine in two others.	Avoid	Moderate	Strong
Gastrointestinal					
History of gastric or duodenal ulcers	Aspirin >325 mg/day Non-COX-2-selective NSAIDs	May exacerbate existing ulcers or cause new/additional ulcers	Avoid unless other alternatives are not effective and patient can take gastroprotective agent (ie, proton-pump inhibitor or misoprostol)	Moderate	Strong
Kidney/urinary tract					
Chronic kidney disease stage 4 or higher (creatinine clearance <30 mL/min)	NSAIDs (non-COX and COX selective, oral and parenteral, nonacetylated salicylates)	May increase risk of acute kidney injury and further decline of renal function	Avoid	Moderate	Strong

(Continued)

Table 3 (Contd.)

Disease or Syndrome	Drug(s)	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Urinary incontinence (all types) in women	Estrogen oral and transdermal (excludes intravaginal estrogen)	Lack of efficacy (oral estrogen) and aggravation of incontinence (alpha-1 blockers)	Avoid in women	Estrogen: high	Estrogen: strong
	Peripheral alpha-1 blockers Doxazosin Prazosin Terazosin			Peripheral alpha-1 blockers: moderate	Peripheral alpha-1 blockers: strong
Lower urinary tract symptoms, benign prostatic hyperplasia	Strongly anticholinergic drugs, except antimuscarinics for urinary incontinence (see Table 7 and full criteria available on www.geriatriccareonline.org)	May decrease urinary flow and cause urinary retention	Avoid in men	Moderate	Strong

Abbreviations: AChEI, acetylcholinesterase inhibitor; CCB, calcium channel blocker; CNS, central nervous system; COX, cyclooxygenase; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; SNRI, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor; TCA, tricyclic antidepressant.

^aThe primary target audience is the practicing clinician. The intentions of the criteria include (1) improving the selection of prescription drugs by clinicians and patients; (2) evaluating patterns of drug use within populations; (3) educating clinicians and patients on proper drug usage; and (4) evaluating health-outcome, quality-of-care, cost, and utilization data.

^bMay be required to treat concurrent schizophrenia, bipolar disorder, and other selected mental health conditions but should be prescribed in the lowest effective dose and shortest possible duration.

^cExcludes inhaled and topical forms. Oral and parenteral corticosteroids may be required for conditions such as exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease but should be prescribed in the lowest effective dose and for the shortest possible duration.

Annexe 2 : Critères STOPP/START, VERSION.2

STOPP.v2 : médicament		& situation suivante → potentiellement inapproprié (> 65 ans) : envisager son arrêt	
N E U R O P S Y C H I A T R I E	médicament sans indication, de durée trop longue, dupliqué (2 de même classe)	Dans tous les cas	
	benzodiazépine	Dans tous les cas <i>a fortiori</i> si > 4 semaines pour insomnies ou anxiété [à diminuer progressivement] si insuffisance respiratoire	
	Z-drug (sommifère)	Dans tous les cas (zolpidem, zopiclone)	
	neuroleptique	Dans tous les cas <i>a fortiori</i> si prostatisme/ globe vésical & effet anticholinergique modéré à marqué syndrome parkinsonien ou démence à corps de Lewy (sauf pour clozapine et quétiapine) symptômes psycho-comportementaux (sauf si sévères et échec non-pharmacologique) insomnies (sauf si dues à psychose ou démence) phénothiazine comme neuroleptique de 1 ^{ère} ligne	
	antidépresseur tricyclique vu effet anticholinergique	& dépression, en 1 ^{ère} ligne & démence, glaucome angle aigu, trouble de conduction, ou prostatisme/globe vésical	
	antidépresseur ISRS	& hyponatrémie (Na ⁺ < 130mmol/l) concomitante ou récente	
	inhib. acétylcholinestérase	& asthme, bradycardie, bloc de conduction cardiaque, ou syncopes inexpliquées	
	L-dopa / agoniste dopamine	& tremblements essentiels bénins	
	opiacé fort	& douleur légère, en 1 ^{ère} ligne	
	aspirine	& à dose > 160 mg/j & antécédent d'ulcère gastroduodénal sans IPP & anticoagulant oral pour une fibrillation atriale & clopidogrel en prévention 2 ^{daire} de l'AVC (sauf si syndrome coronarien aigu concomitant, stent coronarien depuis < 12 mois, ou sténose carotidienne serrée symptomatique)	
H E M O S T A S E	antiagrégant plaquettaire dont aspirine	& risque hémorragique significatif * & anticoagulant oral, si artériopathie stable Dans tous les cas, la ticlopidine	
	anticoagulant oral	& risque hémorragique significatif* & TVP/EP: > 6 mois pour 1er épisode TVP; >12 mois pour 1er épisode d'EP dabigatran & insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min) rivaroxaban, apixaban & insuffisance rénale terminale (DFG < 15 ml/min)	
	digoxine	& décompensation d'une insuffisance cardiaque avec FEVG conservée & dose ≥ 250 µg/j si insuffisance rénale sévère (DFG < 30ml/min)	
	amiodarone	& tachy-arythmie supra-ventriculaire, en 1 ^{ère} ligne	
	β-bloquant	& asthme sous bronchodilatateur si β-bloquant non-cardiosélectif (carvedilol, sotalol) & anticalcique bradycardisant (vérapamil ou diltiazem) & bradycardie (< 50 bpm), bloc AV (2° ou 3° degré) & diabète avec fréquents épisodes hypoglycémiques	
	diltiazem/vérapamil	& décompensation cardiaque de classe III ou IV	
	IECA ou ARA II	& antécédent d'hyperkaliémie	
	antagoniste de l'aldostérone	& épargne potassique (IECA, ARA II, amiloride, triamtérène) sans suivi de la kaliémie	
	diurétique thiazidique	& trouble électrolytique (K ⁺ < 3,0 mmol/l ; Na ⁺ < 130mmol/l ; ou Ca ⁺⁺ corrigé > 2,65mmol/l) & arthrite microcristalline (goutte, chondrocalcinose)	
	diurétique de l'anse	& hypertension artérielle, en 1 ^{ère} ligne, ou en présence d'une incontinence urinaire & OMI d'origine périphérique (pas d'insuffisance cardiaque, hépatique, rénale)	
V A S C U L A I R E	antihypertenseurs centraux	& absence d'intolérance/inefficacité des autres classes d'antihypertenseurs	
	sildénafil/tadalafil/vardénafil	& décompensation cardiaque sévère avec hypotension ou angor traité par nitrés	
	vasodilatateur	& hypotension orthostatique persistante (anti-calcique, α ₁ -bloquant, nitré)	
	metformine	& insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min)	
	sulphonylurée à longue durée	Dans tous les cas de diabète type 2 (glibenclamide, chlorpropamide, glimépiride, gliclazide)	
	thiazolidinédione	& décompensation cardiaque	
	oestrogènes (voie orale ou transdermique)	& antécédent de cancer de sein ou d'épisode thromboembolique veineux & utérus présent, sans traitement progestatif	
E N D O C	androgènes	& hypogonadisme non-confirmé	

*risque hémorragique significatif : récent saignement spontané important, diathèse hémorragique, HTA sévère

Abréviations : anti-H2 : anti-histaminique H2 ; ARAII : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ; AV : atrio-ventriculaire ; AVK : anti-vitamine K ; BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive, bpm : battements par minute ; CI : contre-indication ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; EP : embolie pulmonaire ; FA : fibrillation atriale ; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; gén. : génération ; HTA : hypertension artérielle ; IECA : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ; inhib. : inhibiteur ; IPP : inhibiteur de la pompe à protons ; IR : insuffisance rénale ; ISRS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ; OMI : oedèmes des membres inférieurs ; TVP : thrombose veineuse profonde

STOPP.v2 : médicament		& situation suivante → potentiellement inapproprié (> 65 ans) : envisager son arrêt
DIG	IPP	& dose max > 8 semaines pour œsophagite ou ulcère gastroduodénal non-complicé
	fer	& dose > 200 mg/j de Fer élémentaire par voie orale
	métoclopramide	& syndrome parkinsonien
	médicament à effet constipant	& constipation chronique, lorsque des alternatives existent
RHUMATO	AINS	& insuffisance rénale modérée (DFG < 50 ml/min) & hypertension artérielle sévère ou insuffisance cardiaque sévère & ischémie cardiaque non-contrôlée & anticoagulant oral ; ou antiagrégant plaquettaire sans IPP & antécédent d'ulcère gastroduodénal/saignement digestif, sans IPP ou anti-H2 & corticothérapie sans IPP & arthrose, plus de 3 mois, en 1 ^{ère} ligne & goutte, plus de 3 mois, sans inhibiteur de la xanthine-oxydase (allopurinol, febuxosate)
	biphosphonate (voie orale)	& atteinte du tractus digestif supérieur (inflammation, ulcère, ...)
	colchicine	& insuffisance rénale terminale (DFG < 10 ml/min) & goutte, plus de 3 mois, sans allopurinol ou febuxosate
	corticothérapie	& douleur d'arthrose (par voie orale ou locale) (injection intra-articulaire admise) & polyarthrite rhumatoïde, en monothérapie, plus de 3 mois
	corticothérapie	& BPCO modérée à sévère, au long cours, par voie systémique plutôt que par voie inhalée
	théophylline	& BPCO, en monothérapie
RESP	bronchodilatateur	& glaucome à angle aigu
	anticholinergique	& obstacle à la vidange de la vessie
	antihistaminique 1 ^{ère} gén.	Dans tous les cas
	anticholinergique (bronchodilatateur, antiH ₁ , antispasmodique,...)	& démence, délirium, prostatisme, glaucome à angle fermé & effets extrapyramidaux induits par un neuroleptique ≥ 2 en même temps

START.v2 : situation médicale		→ médicament : envisager de le débiter
LCO	chutes, ostéopénie, confinement	→ vitamine D (minimum 800 à 1000 /j)
	ostéoporose ± fracture de fragilité	→ vitamine D + calcium + inhibiteur de la résorption osseuse /anabolique osseux
	corticothérapie systémique (>3mois)	→ vitamine D + calcium + biphosphonate
	polyarthrite rhumatoïde active	→ inducteur de rémission (méthotrexate, rituximab, etanercept...)
	méthotrexate	→ acide folique
	goutte clinique ou radiographique	→ inhibiteur de la xanthine oxydase, en traitement de fond
CARDIO	hypertension persistante (>160/90)	→ antihypertenseur, à initier ou majorer
	fibrillation auriculaire	→ anticoagulant oral (si CI majeure: aspirine 75 à 160 mg/jour)
	athérosclérose clinique	→ antiagrégant plaquettaire + statine si < 85 ans
	cardiopathie ischémique	→ IECA + β-bloquant
	insuffisance cardiaque systolique	→ IECA + β-bloquant si stabilisée (bisoprolol, nébivolol, métoprolol, carvedilol)
	diabète avec néphropathie	→ IECA (si intolérance aux IECA : ARAII)
NEURO	anxiété sévère persistante	→ ISRS [pas une benzodiazépine] (si CI aux ISRS : duloxetine, venlafaxine, ou prégabaline)
	symptômes dépressifs majeurs	→ antidépresseur (non-tricyclique), si symptômes persistants
	maladie de Parkinson	→ L-DOPA ou agoniste dopaminergique
	maladie d'Alzheimer, légère-moderée	→ inhib. acétylcholinestérase (donepézil, rivastigmine, galantamine)
	maladie à corps de Lewy	→ rivastigmine
	syndrome des jambes sans repos	→ agoniste dopaminergique, si pas de carence martiale ni d'IR sévère
	opiacés régulièrement	→ laxatif
	douleurs modérées à sévères	→ agonistes opioïdes forts, si échec des autres antidouleurs
	pics douloureux non-couverts	→ opiacé à action rapide
	glaucome primaire à angle ouvert	→ traitement topique (analogues des prostaglandines, prostamide ou β-bloquant)
RESP	asthme ou BPCO	→ bronchodilatateur (β2-adrénérique ou anti-muscarinique) si léger à modéré → corticostéroïde inhalé de manière régulière si modéré à sévère
	hypoxie chronique	→ oxygénothérapie
	vaccination	→ anti-grippe, chaque début d'automne + anti-pneumocoque
DIG	reflux/sténose œsophagien sévère	→ IPP
	maladie diverticulaire	→ si constipation chronique: supplémentation en fibres
UG	vaginite atrophique symptomatique	→ oestrogènes locaux
	prostatisme symptomatique	→ α1-bloquant & inhib. de la 5α-réductase, si résection de prostate non-justifiée

Tableau 1
Liste française des médicaments potentiellement inappropriés chez les personnes de 75 ans et plus

	Critères	Principales spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques
Critères avec un rapport bénéfice/risque défavorable				
<i>Antalgiques</i>				
1	Indométacine par voie générale	Chrono-Indocid®, Indocid®, Dolcidium®Gé	Effets indésirables neuropsychiques, à éviter chez les personnes âgées ; prescription de 2 ^e intention	Autres AINS sauf phénylbutazone
2	Phénylbutazone	Butazolidine®*	Effets indésirables hématologiques sévères, à éviter	Autres AINS sauf indométacine par voie générale
3	Association d'au moins deux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)		Pas d'augmentation de l'efficacité et multiplication du risque d'effet indésirable	Un seul AINS
<i>Médicaments ayant des propriétés anticholinergiques</i>				
4	Antidépresseurs imipraminiques : clomipramine, amoxapine, amitriptyline, maprotiline, dosulépine, doxépine, trimipramine, imipramine	Anafranil®, Défanyl®, Laroxyl®, Elavil®, Ludiomil®, Prothiaden®, Quitaxon®, Surmontil®, Tofranil®	Effets anticholinergiques et effets cardiaques sévères. Les antidépresseurs imipraminiques semblent plus efficaces que les IRS sur certaines dépressions, toutefois le rapport bénéfice/risque chez les personnes âgées est moins favorable. Prescription de 2 ^e intention	Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine (IRS), inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)
5	Neuroleptiques phénothiazines : chlorpromazine, fluphénazine, propériciazine, lévomépromazine, pipotiazine, cyamémazine, perphénazine	Largactil®, Moditen®, Modécate®, Neuleptil®, Nozinan®, Piportil®, Tercian®, Trilifan Retard®	Effets anticholinergiques. Prescription de 2 ^e intention	Neuroleptiques non phénothiazines avec une activité anticholinergique moindre (clozapine, rispéridone, olanzapine, amisulpride, quétiapine), méprobamate
6	Hypnotiques aux propriétés anticholinergiques : doxylamine, acéprométazine en association, alimémazine	Donormyl®, Noctran®, Mépronizine®, Théralène®	Effets anticholinergiques et effets négatifs sur la cognition	Hypnotiques benzodiazépines ou apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire, à dose inférieure ou égale à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune
7	Antihistaminiques H1 : prométhazine, méquitazine, alimémazine, carbinoxamine, hydroxyzine, bromphéniramine, dexchlorphéniramine, dexchlorphéniramine-bétaméthasone, cyproheptadine, buclizine	Phénergan®, Primalan®, Quitadrill®, Théralène®, Sirop Teyssèdre®, Allergefon®, Atarax®, Dimégan®, Polaramine®, Célestamine®, Périactine®, Aphilan®	Effets anticholinergiques, somnolences, vertiges	Cétirizine, desloratadine, loratadine
8	Antispasmodiques avec des propriétés anticholinergiques : oxybutinine, toltérodine, solifénacine	Ditropan®, Driptane®, Détrusitol®, Vésicare®	Effets anticholinergiques, à éviter dans la mesure du possible	Trospium ou autres médicaments avec moins d'effet anticholinergique
9	Association de médicaments ayant des propriétés anticholinergiques		Association dangereuse chez les personnes âgées	Pas d'association

Anxiolytiques, hypnotiques

10

Benzodiazépines et apparentés à longue demi-vie (≥ 20 heures) : bromazépam, diazépam, chlórdiazépoxide, prazépam, clobazam, nordazépam, loflazépate, nitrazépam, flunitrazépam, clorazépate, clorazépate-acépromazine, aceprométazine, estazolam

Lexomil[®], Valium[®], Novazam[®] Gé, Librax[®], Lysanxia[®], Urbanyl[®], Nordaz[®], Victan[®], Mogadon[®], Rohypnol[®], Tranxene[®], Noctran[®], Nuctalon[®]

Action plus marquée des benzodiazépines à longue demi-vie avec l'âge : augmentation du risque d'effets indésirables (sommolence, chute. . .)

Benzodiazépines ou apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire, à dose inférieure ou égale à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune

Antihypertenseurs

11

Antihypertenseurs à action centrale : méthildopa, clonidine, moxonidine, rilménidine, guanfacine

Aldomet[®], Catapressan[®], Physiotens[®], Hyperium[®], Estulic[®]

Personnes âgées plus sensibles à ces médicaments : effet sédatif central, hypotension, bradycardie, syncope Hypotension orthostatique, accident coronaire ou cérébral

Autres anti-antihypertenseurs, sauf inhibiteurs calciques à libération immédiate et réserpine
Autres antihypertenseurs, sauf antihypertenseurs à action centrale et réserpine

12

Inhibiteurs calciques à libération immédiate : nifédipine, nicardipine

Adalate[®], Loxen[®] 20 mg

Sommolence, syndrome dépressif, trouble digestif

Tous autres anti-antihypertenseurs, sauf inhibiteurs calciques à libération immédiate et antihypertenseurs à action centrale

13

Réserpine

Tensionorme[®]

Antiarythmiques

14

Digoxine $> 0,125$ mg/j ou digoxine avec concentration plasmatique $> 1,2$ ng/ml

Personnes âgées plus sensibles à l'action de la digoxine. Il est plus juste de considérer une dose de digoxine qui conduirait à une concentration plasmatique supérieure à $1,2$ ng/ml comme inappropriée ; à défaut de cette information, la dose moyenne de $0,125$ mg/j est recommandée pour minimiser le risque d'effet indésirable
Insuffisance cardiaque et effet anticholinergique

Digoxine $\leq 0,125$ mg/j ou digoxine avec concentration plasmatique entre $0,5$ et $1,2$ ng/ml

15

Disopyramide

Isorhythm[®], Rythmodan[®]

Amiodarone, autres anti-arythmiques

Antiagrégant plaquettaire

16

Ticlopidine

Ticlid[®]

Effets indésirables hématologiques et hépatiques sévères

Clopidogrel, aspirine

Médicaments gastro-intestinaux

17

Cimétidine

Tagamet[®], Stomédine[®]

Confusion, plus d'interactions médicamenteuses qu'avec les autres anti-H2

Inhibiteurs de la pompe à protons, éventuellement autres anti-H2 (ranitidine, famotidine, nizatidine) ayant moins d'interactions médicamenteuses.
Laxatifs osmotiques

18

Laxatifs stimulants : bisacodyl, docusate, huile de ricin, picosulfate, laxatifs anthracéniques à base de cascara, sennosides, bourdaine, séné, aloès du Cap. . .

Contalax[®], Dulcolax[®], Prépacol[®], Jamylène[®], Fructines[®]

Exacerbation de l'irritation colique

Tableau 1 (Suite)

	Critères	Principales spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques
<i>Hypoglycémisants</i>				
19	Sulfamides hypoglycémisants à longue durée d'action : carbutamide, glipizide	Glucidoral [®] , Ozidia LP [®]	Hypoglycémies prolongées	Sulfamides hypoglycémisants à durée d'action courte ou intermédiaire, metformine, inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, insuline
<i>Autres relaxants musculaires</i>				
20	Relaxants musculaires sans effet anticholinergique : méthocarbamol, baclofène, tétrazépam	Lumirelax [®] , Baclofène [®] , Liorésal [®] , Myolastan [®] , Panos [®] , Mégavix [®]	Somnolence, chutes et troubles mnésiques (tétrazépam)	Thiocolchicoside, méphénésine
<i>En fonction de la situation clinique</i>				
21	En cas d'hypertrophie de la prostate, de rétention urinaire chronique : médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (critères 4–9, 15, 29, 30, 34)		Augmentation du risque de rétention urinaire aiguë	
22	En cas de glaucome par fermeture de l'angle : médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (critères 4–9, 15, 29, 30, 34)		Augmentation du risque de glaucome aigu	
23	En cas d'incontinence urinaire : alpha-bloquants à visée cardiologique : urapidil, prazosine	Eupressyl [®] , Médiatensyl [®] , Minipress [®] , Alpress [®]	Aggravation de l'incontinence urinaire, hypotension orthostatique	
24	En cas de démence : médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (critères 4–9, 15, 29, 30, 34), antiparkinsoniens anticholinergiques (trihexyphénidyle, tropatépine, bipéridène), neuroleptiques sauf olanzapine et risperidone, benzodiazépines et apparentés		Aggravation de l'état cognitif du malade	
25	En cas de constipation chronique : médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (critères 4–9, 15, 29, 30, 34), antihypertenseurs centraux (critère 11)		Risque d'occlusion intestinale, d'hypotension orthostatique, avec certains d'entre eux	
<i>Critère avec une efficacité discutable</i>				
26	Vasodilatateurs cérébraux : dihydroergotoline, dihydroergocryptine, dihydroergocristine, ginkgo biloba, nicergoline, naftidrofuryl, pentoxifylline, piribedil, moxisylyte, vinburnine, raubasine–dihydroergocristine, troxerutine–vincamine, vincamine–rutoside, vincamine, piracétam	Hydergine [®] , Capergyl [®] , Vasobral [®] , Iskédyl [®] , Ginkogink [®] , Tanakan [®] , Tramisal [®] , Sermion [®] , Praxilène [®] , Naftilux [®] , Gévatran [®] , Diactane [®] , Torental [®] , Hatial [®] , Pentoflux [®] Ge, Trivastal [®] , Carlytène [®] , Cervoxan [®] , Iskédyl [®] , Rhéobral [®] , Rutovincine [®] , Vincarutine [®] , Vinca [®] Axonyl [®] , Gabacet [®] , Nootropyl [®]	Pas d'efficacité clairement démontrée, pour la plupart, risque d'hypotension orthostatique et de chute chez les personnes âgées	Abstention médicamenteuse

Critères avec un rapport bénéfice/risque défavorable et une efficacité discutable
Anxiolytiques, hypnotiques

27	Dose de benzodiazépines et apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire supérieure à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune : lorazépam > 3 mg/j, oxazépam > 60 mg/j, alprazolam > 2 mg/j, triazolam > 0,25 mg/j, témazépam > 15 mg/j, clotiazépam > 5 mg/j, loprazolam > 0,5 mg/j, lormétazépam > 0,5 mg/j, zolpidem > 5 mg/j, zopiclone > 3,75 mg/j	Témesta® > 3 mg/j, Equitam® > 3 mg/j, Séresta® > 60 mg/j, Xanax® > 2 mg/j, Halcion® > 0,25 mg/j, Normison® > 15 mg/j, Véraltran® > 5 mg/j, Havlane® > 0,5 mg/j, Noctamide® > 0,5 mg/j, Stilnox® > 5 mg/j, Ivadal® > 5 mg/j, Imovane® > 3,75 mg/j	Pas d'amélioration de l'efficacité et plus de risque d'effets indésirables lors de l'augmentation de la dose journalière au-delà la demi-dose proposée chez l'adulte jeune	Benzodiazépines ou apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire, à dose inférieure ou égale à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune
<i>Médicaments gastro-intestinaux</i>				
28	Méprobamate	Kaologeais®	Somnolence, confusion	
29	Antispasmodiques gastro-intestinaux aux propriétés anticholinergiques : tiémonium, scopolamine, clidinium bromure-chlordiazépoxide, dihexyvérine, belladone en association, diphénoxylate-atropine	Viscéralgine®, Scopoderm®, Scoburen®, Librax®, Spasmodex®, Gélumaline®, Suppomaline®, Diarsed®	Pas d'efficacité clairement démontrée, des effets indésirables anticholinergiques	Phloroglucinol, mébévérine
<i>Autres médicaments aux propriétés anticholinergiques</i>				
30	Antinauséeux, antirhinite, antitussif, antivertigineux ayant des propriétés anticholinergiques : buclizine, diméthylhydrate, diphényldramine, métopimazine, alizapride, méclozine, piméthixène, prométhazine, oxomémazine, phéniramine, diphényldramine en association, triprolidine en association, chlorphénamine...	Aphilan®, Dramamine®, Mercalm®, Nausicalm®, Nautamine®, Vogalène®, Vogalib®, Plitican®, Agyrax®, Calmixene®, Rhinathiol®, Prométhazine®, Fluisédal®, Transmer®, Tussisédal®, Toplexil®, Fervex®, Actifed® jour et nuit, Actifed® rhume, Humex® rhume, Rhinofébral®...	Pas d'efficacité clairement démontrée, syndromes anticholinergiques, confusions et sédation	Pour les rhinites : abstention, sérum physiologique, Pour les nausées : dompéridone, Pour les vertiges : bétahistine, acétyl-leucine, Pour les toux : antitussifs non opiacés, non antihistaminiques (clobutinol, oléxadine)
<i>Antiagrégant plaquettaire</i>				
31	Dipyridamole	Asasantine®, Cléridium®, Persantine®, Coronarine®, Protangix®	Moins efficace que l'aspirine, action vasodilatatrice à l'origine d'hypotension orthostatique	Antiagrégants plaquettaires sauf ticlopidine
<i>Antimicrobien</i>				
32	Nitrofurantoïne	Furadantine®, Furadoïne®, Microdoïne®	Traitement de l'infection urinaire non compliquée symptomatique de la personne âgée ; peut être à l'origine d'insuffisance rénale, de pneumopathie, de neuropathie périphérique, de réaction allergique. En cas d'emploi prolongé, apparition de résistances	Antibiotique à élimination rénale adapté à l'antibiogramme

Tableau 1 (Suite)

	Critères	Principales spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques
<i>Associations médicamenteuses</i>				
33	Association de deux ou plus de deux psychotropes de la même classe pharmacothérapeutique : 2 ou plus de 2 benzodiazépines ou apparentés ; 2 ou plus de 2 neuroleptiques ; 2 ou plus de deux antidépresseurs		Pas d'amélioration de l'efficacité et plus de risque d'effets indésirables	Pas d'association
34	Association de médicaments ayant des propriétés anticholinergiques avec des anticholinestérasiques		Association non logique puisqu'elle conduit à donner conjointement un médicament bloquant les récepteurs muscariniques et un médicament qui élève le taux d'acétylcholine au niveau synaptique. Existence d'effets anticholinergiques, diminution de l'efficacité des anticholinestérasiques	Pas d'association

(Adaptée de [16] ; augmentée des noms des principales spécialités médicamenteuses disponibles en France).

* Ce médicament n'est plus disponible en France depuis 2008.

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) MOREIRA Joana

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (Décret n°92-657 du 13 juillet 1992)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21300935

N° Thèse :1.....

Nom et Prénom : Moreira Joanna

Sujet : Iatrogénie médicamenteuse évitable chez le sujet âgé chuteur

.....

Tours, le : 04/02/2022

Le(s) Directeur(s) de Thèse :



Vu et Transmis :
Le Doyen



MOREIRA Joanna

N° 1

TITRE DE LA THÈSE

Iatrogénie médicamenteuse évitable chez le sujet âgé chuteur

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Notre société est confrontée au vieillissement de la population avec une proportion à venir de près d'un tiers de sujets âgés de plus 65 ans d'ici à 2070. Le vieillissement s'accompagne souvent de polyopathie et expose par conséquent aux problèmes liés aux médicaments. La iatrogénie médicamenteuse représente un problème de santé publique par sa fréquence, sa gravité et le coût qu'elle engendre.

Les chutes ont une origine multifactorielle dont certains facteurs sont modifiables. Les médicaments pourvoyeurs de chutes sont un point sur lequel on peut agir. C'est pourquoi, les médicaments les plus à risque de chute doivent être réévalués constamment chez le sujet âgé.

Une étude observationnelle transversale monocentrique au sein du service de Médecine Aigüe Gériatrique du CHRU de Tours a été réalisée sur une cohorte de 375 patients chuteurs et non chuteurs. Les objectifs étaient d'identifier des liens de causalité entre la chute, et l'âge, le sexe, le nombre de médicaments, la présence de médicaments inscrits sur les listes de Médicaments Potentiellement Inappropriés (MPI) ou encore avec une classe thérapeutique précise. Les analyses statistiques n'ont pas pu être assez poussées pour mettre en évidence qu'un de ces facteurs est en relation directe avec la chute mais certaines observations demeurent intéressantes concernant la iatrogénie médicamenteuse.

Il est ressorti que la polymédication est très importante chez les sujets de l'étude et que les médicaments prescrits étaient souvent des MPI. Le risque iatrogène, et donc aussi de chute, est omniprésent dans cette population. La vigilance en tant que prescripteur ou pharmacien est nécessaire pour sécuriser le maniement des médicaments dans la population gériatrique.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

Iatrogénie, gériatrie, chute, médicaments, sujets âgés

JURY

PRÉSIDENT : M. ALLOUCHI Hassan, Professeur des universités, Praticien Hospitalier, CHRU Tours

MEMBRES :

M. FOUGERE Bertrand, Professeur des universités, Praticien Hospitalier, CHRU Tours

Mme BOURGUEIL Julie, Praticien Hospitalier, CHRU Tours

Mme VIERRON Émilie, Maître de conférences, Faculté de Pharmacie de Tours

M. BRUNE Thibaut, Pharmacien titulaire, Tours

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : 11 janvier 2022, Faculté de Pharmacie de Tours