

Faculté de Pharmacie

Année 2019

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 24 juin 2019

Par

Fabrice MBALAYEN

Né(e) le 30 août 1985 à Paris XII

Médicaments impliqués dans la survenue de syndromes gériatriques (chutes et delirium) à partir des données de pharmacovigilance

Thèse dirigée par Mme le Professeur Marie-Laure **LAROCHE**

Examineurs :

Mr. le Pr Jean-Luc **DUROUX**, Professeur, Biophysique, biomathématiques et informatique

Mme. le Pr Marie-Laure **LAROCHE**, Professeur de Pharmacologie clinique (Médecine)

Mme. le Dr Christelle **POUGET**, Maître de conférences, Chimie organique et thérapeutique

Mr. le Dr Jean **CATHALIFAUD**, Pharmacien officinal



Faculté de Pharmacie

Année 2019

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 24 juin 2019

Fabrice MBALAYEN

Né(e) le 30 août 1985 à Paris XII

**Médicaments impliqués dans la survenue de syndromes
gériatriques(chutes et delirium) à partir des données de
pharmacovigilance**

Thèse dirigée par Mme le Professeur Marie-Laure **LAROCHE**

Examineurs :

Mr. le Pr Jean-Luc **DUROUX**, Professeur, Biophysique, biomathématiques et informatique

Mme. le Pr Marie-Laure **LAROCHE**, Professeur de Pharmacologie clinique (Médecine)

Mme. le Dr Christelle **POUGET**, Maître de conférences, Chimie organique et thérapeutique

Mr. le Dr Jean **CATHALIFAUD**, Pharmacien officinal



Liste des enseignants

Le 1^{er} novembre 2018

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
FAGNERE Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE ORGANIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
TROUILLAS Patrick	CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

CHAUZEIX Jasmine	HÉMATOLOGIE (du 01.11.2018 au 31.10.2019)
-------------------------	----------------------------------------------

JOST Jérémy

PHARMACIE CLINIQUE

(du 01.11.2018 au 31.10.2019)

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

BEAUBRUN-GIRY Karine

PHARMACOTECHNIE

BÉGAUD Gaëlle

CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTRÔLE DU
MÉDICAMENT

BILLET Fabrice

PHYSIOLOGIE

CALLISTE Claude

BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET
INFORMATIQUE

CLÉDAT Dominique

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

COMBY Francis

CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

COURTIOUX Bertrand

PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE

DELEBASSÉE Sylvie

MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-
IMMUNOLOGIE

DEMIOT Claire-Elise

PHARMACOLOGIE

FABRE Gabin

SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUES ET
INGÉNIERIE APPLIQUÉE

FROISSARD Didier

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

JAMBUT Anne-Catherine

CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

LABROUSSE Pascal

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

LAVERDET-POUCH Betty

PHARMACIE GALÉNIQUE

LEGER David

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

MARION-THORE Sandrine

CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
(jusqu'au 31.01.2019)

MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MERCIER Aurélien	PARASITOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE
PASCAUD Patricia	PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATÉRIAUX CERAMIQUES
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

BOUDOT Clotilde	MICROBIOLOGIE (du 01.09.2018 au 31.08.2019)
RIOUX Benjamin	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE (du 01.09.2018 au 31.08.2019)

PROFESSEUR CERTIFIÉ

VERCELLIN Karen	ANGLAIS
------------------------	---------

PROFESSEURS EMERITES :

BUXERAUD Jacques	(jusqu'au 30/09/2019)
DREYFUSS Gilles	(jusqu'au 30/09/2019)
MOESCH Christian	(jusqu'au 01.01.2019)

Remerciements

Aux membres du jury,

A Monsieur le Doyen de la faculté, Monsieur le Professeur Jean-Luc DUROUX,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de ma très haute considération et de ma profonde reconnaissance.

A Madame le Professeur Marie-Laure LAROCHE,

Pour m'avoir fait l'honneur d'encadrer ce travail de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon profond respect.

A Madame le Docteur Christelle POUGET,

Votre présence dans ce jury de thèse est pour moi un grand honneur. Veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements et de ma très haute estime.

A Monsieur le Docteur Jean CATHALIFAUD,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements et de mon profond respect.

A ceux qui comptent pour moi,

A ma famille, pour votre soutien inestimable. Une pensée particulière va à mes grands-parents et à Françoise et Thierry, merci pour votre présence et votre soutien inconditionnel à tous les moments de la vie.

A ma mère, pour toute son affection et pour m'avoir appris à ne jamais abandonner.

A Philippe, tu as rendu cette aventure réalisable grâce à ton immense pédagogie et ton immense gentillesse. Reçois ici mon plus grand remerciement et mon éternelle reconnaissance.

A mes professeurs de l'université de Lyon, sans vous rien de toute cette belle aventure ne serait arrivé. Merci pour votre soutien inconditionnel et votre immense gentillesse.

A tous mes amis, je ne citerai personne, car je m'en voudrais beaucoup trop si j'avais le malheur d'oublier l'un d'entre vous, mais vous êtes tous et à tous moments dans mon esprit et dans mon cœur.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :
« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »
disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

- 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 l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Table des matières

Liste des acronymes.....	11
Introduction.....	12
Première Partie : Aspects théoriques.....	13
A. Le Syndrome gériatrique	14
I. Définition	14
II. Principales manifestations sur le plan clinique.....	14
III. Médicaments et syndromes gériatriques.....	15
B. La Pharmacovigilance	17
C. Hypothèse de travail et démarche suivie	19
Deuxième Partie : Étude et analyse des données.....	20
I. Objectif Principal.....	21
II. Méthodes.....	21
III. Résultats	22
IV. Discussion	26
1. Résumé des résultats principaux	26
2. Discussion sur les classes de médicaments pouvant être ajoutées à MAGS	26
3. Aspects méthodologiques et biais éventuels.....	28
4. Forces et limites de ce travail.....	31
Conclusion	32
Bibliographie.....	33
Annexes.....	35

Liste des acronymes

(Antagoniste) NMDA : acide N-méthyl-D-aspartique

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens

AVK : antivitamines K

BNPV : base nationale de pharmacovigilance

DCI : dénomination commune internationale

HMG-CoA réductase : Hydroxyméthylglutaryl-Coenzyme A réductase

IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion

IPP : inhibiteurs de la pompe à protons

ISRS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

OMS : Organisation mondiale de la santé

NC : non codable

Liste des tableaux

Tableau 1 : Résultats pour Fall au niveau ATC124

Tableau 2 : Résultats pour Delirium au niveau ATC125

Introduction

La problématique des effets indésirables médicamenteux pouvant survenir chez la personne âgée a fait et continue de faire l'objet de nombreuses recherches. Une des explications à ce phénomène est que lors des essais thérapeutiques, les médicaments ne sont pas ou peu testés chez le sujet âgé. Lorsque certains le sont, cela ne concerne que des sujets âgés non polypathologiques, donc non exposés à une polymédication. Ainsi, en conditions réelles d'utilisation, la survenue d'effets indésirables inconnus jusqu'alors n'est pas très surprenante.

La pharmacovigilance permet d'évaluer les médicaments en conditions réelles d'utilisation, notamment chez le sujet âgé. Ceci permet entre autres, d'identifier des médicaments à risque d'effets indésirables, dont l'utilisation serait finalement inappropriée pour cette catégorie de population. En particulier, certains effets indésirables sont la porte d'entrée dans une entité médicale particulière de la gériatrie : les syndromes gériatriques. Les conséquences des syndromes gériatriques sont la fragilité, la perte d'autonomie et le décès.

Aussi, savoir identifier les médicaments impliqués dans la survenue d'un syndrome gériatrique [1] chez la personne âgée, permet d'envisager une prévention de ce risque en évitant l'usage de tels médicaments.

L'objectif de ce travail de thèse était d'identifier les médicaments impliqués dans la survenue de deux syndromes gériatriques, les chutes et le delirium, à partir des données de pharmacovigilance. Cette étude se compose de deux parties, l'une théorique qui présente les syndromes gériatriques et la pharmacovigilance, l'autre appliquée à l'exploitation des données de pharmacovigilance pour établir des corrélations entre la prise de certains médicaments et l'apparition des deux syndromes choisis pour ce travail.

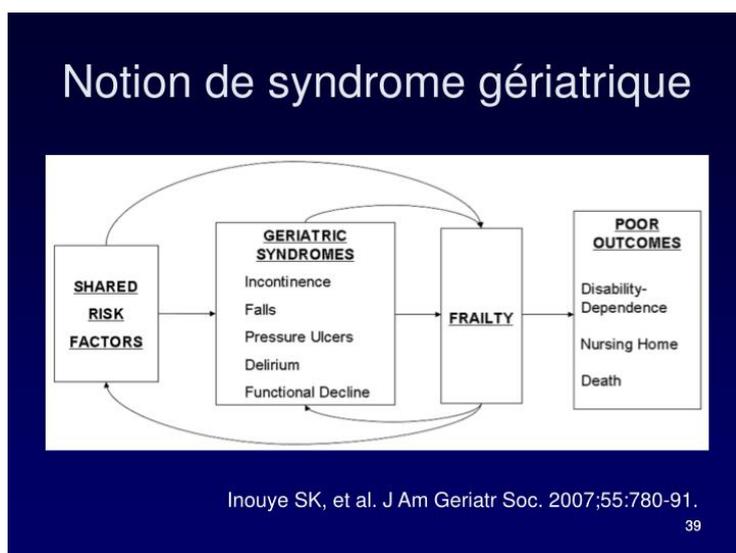
Première Partie : Aspects théoriques

A. Le Syndrome gériatrique

I. Définition

Le syndrome gériatrique ne répond pas à une définition très précise. Inouye SK [2] est l'un des premiers à proposer une définition. Il est admis qu'un syndrome gériatrique réunit quatre critères fondamentaux qui sont [3] [4]:

- Une fréquence de survenue corrélée à l'âge du sujet
- La résultante de son apparition est multifactorielle et elle est la somme de facteurs dits « favorisant ou chroniques » et de facteurs dits « précipitants ou aigus »
- La conséquence de sa survenue est le plus souvent une perte d'autonomie
- Il nécessite une prise en charge multidisciplinaire, donc une approche du patient dans sa globalité.



II. Principales manifestations sur le plan clinique

Les termes permettant de définir avec précision la présence d'un syndrome gériatrique ne font pas non plus l'unanimité en médecine gériatrique. Cependant, les auteurs s'accordent sur la présence au niveau clinique de certains éléments relativement constants, pour valider son diagnostic. Le principal tableau clinique qui regroupe les termes les plus fréquemment associés au syndrome gériatrique est défini par [4] :

- Des chutes répétitives [5] (qui sont un indicateur de fragilité du sujet)

- Des troubles de type incontinenances ou à l'inverse de type rétentionnels (urinaire ou digestif)
- Des troubles confusionnels, appelés aussi delirium, retrouvés également sous le nom de syndrome confusionnel car ils regroupent un ensemble de signes cliniques tels que la confusion mentale (à distinguer de la démence), les troubles de la vigilance (regroupant eux-mêmes un ensemble de signes)
- Des démences de tous types (neurodégénératives, vasculaires, infectieuses.)
- Des insomnies
- De la régression sensorielle (baisse de l'audition, baisse de la vision...)
- Des troubles de l'humeur tels que la dépression
- Des désordres hydro-électrolytiques liés à la déshydratation du sujet âgé
- Des troubles du métabolisme phospho-calcique, dont le plus fréquent est l'ostéoporose
- Un état de dénutrition souvent associé à une dégradation de l'état psychomoteur, la carence protéino-énergétique faisant également le lit de certaines complications telles que les escarres ou l'immunodépression. Ces troubles augmentent très fortement les complications liées au risque infectieux.

On voit bien ici pourquoi le syndrome gériatrique conduit à un état de fragilité du sujet, car il le positionne au centre d'un équilibre extrêmement précaire, risquant à tout moment d'être rompu. Le sujet âgé fragilisé entre donc dans un état dynamique, où une perturbation initiale ne reste pas isolée, mais entraîne souvent des effets collatéraux qui peuvent favoriser l'apparition d'autres syndromes gériatriques.

La résultante de cette cascade de complications est une altération significative de l'état général du sujet qui aboutit fréquemment à une perte d'autonomie.

III. Médicaments et syndromes gériatriques

Devant la survenue d'un syndrome gériatrique, la iatrogénie médicamenteuse doit être suspectée, car elle peut en être à l'origine et/ou en être un facteur révélateur ou aggravant. Elle se situe à différents niveaux du processus.

Une des difficultés à ce niveau est d'arriver à évaluer si celle-ci en est la cause, ou simplement un modulateur. Les complications étant souvent multiples et polymorphes, la survenue de syndromes gériatriques nécessite une prise en charge pluridisciplinaire.

Ces dernières années, des travaux de recherche ont été menés sur les médicaments suspectés d'être associés à la survenue de syndromes gériatriques.

Avantika A. Saraf and al [6] ont élaboré une liste des classes pharmaco-thérapeutiques et des médicaments les plus fréquemment associés aux syndromes gériatriques (MAGS, medication associated with geriatric syndroms). Une liste de 513 médicaments comprenant 18 classes thérapeutiques a été développée et associée à 6 syndromes gériatriques (troubles cognitifs, delirium, chutes, perte de poids, incontinence urinaire, dépression). Cette liste est élaborée à partir d'une revue systématique de littérature, d'avis d'experts et de bases de données américaines sur les médicaments (Lexicomp Online ® et US Food and Drug Administration).

Les auteurs ont ensuite évalué cette liste de MAGS chez 154 patients de centres médicaux universitaires aux États-Unis pris en charge par la suite dans des établissements de soins infirmiers. Les patients avaient une moyenne de 14 médicaments dont 5,9 pouvant contribuer aux syndromes gériatriques notamment 5,5 favorisant les chutes. Les antiépileptiques contribuaient à l'ensemble des syndromes gériatriques étudiés. La classe des antalgiques de type morphiniques et dérivés était impliquée dans 5 syndromes gériatriques sur les 6 étudiés. Les autres classes thérapeutiques impliquées similairement étaient celles appartenant au domaine de la neuropharmacologie comme les antipsychotiques, les antidépresseurs et les antiparkinsoniens.

Dans cette étude, la liste des MAGS ne fait pas d'ajustement sur les médicaments utilisés dans le cadre de pathologies spécifiques (par exemple bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque du sujet âgé) contrairement aux critères de Beers [7]. La liste MAGS génère une liste plus exhaustive de médicaments associés à un syndrome gériatrique. La majorité des médicaments prescrits en pratique courante est associée aux syndromes gériatriques et ces associations sont en partie liées à la comorbidité des patients.

B. La Pharmacovigilance

I. Définition

La pharmacovigilance est un système de surveillance, d'évaluation, de prévention et de gestion du risque d'effets indésirables résultant de l'utilisation des médicaments et des produits de santé.

En France, la pharmacovigilance s'appuie sur les réseaux de 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) répartis sur toute la France.

II. Missions

Le système de surveillance repose sur le recueil de notifications d'effets indésirables suspectés d'être d'origine médicamenteuse.

Ces notifications peuvent être effectuées par les professionnels de santé, les industriels du médicament, ou les patients. Les CRPV peuvent également solliciter la notification des effets indésirables auprès des professionnels de santé.

Les notifications sont dans un premier temps analysées par les professionnels, médecins et pharmaciens, spécialisés en pharmacovigilance. En particulier, l'analyse consiste à évaluer l'imputabilité du(des) médicament(s) suspecté(s) et de constituer un rapport documenté sur l'effet indésirable. L'imputabilité du médicament s'appuie sur trois grands critères :

- La chronologie (survenue de l'effet par rapport à la prise des médicaments).
- La sémiologie (critères en faveur d'un mécanisme pharmacologique).
- La présence et la fréquence de l'effet signalé dans la littérature.

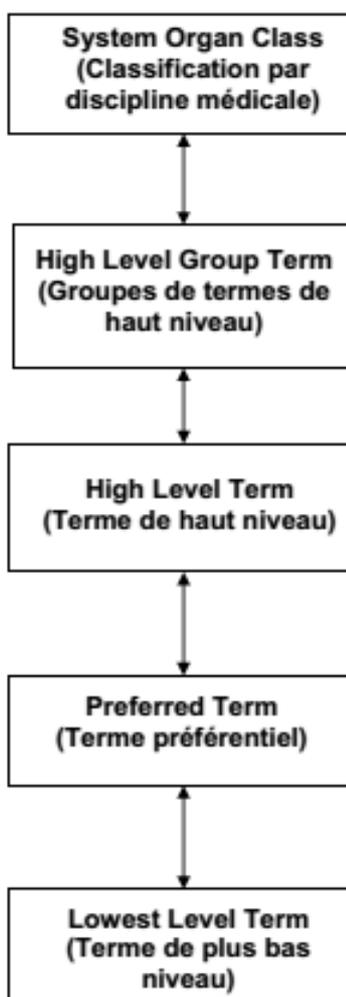
Les CRPV font un retour sur leur évaluation au déclarant, apporte en particulier des explications à la survenue de l'effet indésirable et la conduite à tenir dans la prise en charge ultérieure du patient.

Une fois analysée et validée, cette notification est dans un deuxième temps enregistrée dans la base nationale de pharmacovigilance de manière anonyme.

Les effets indésirables sont codés en utilisant la classification MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)) qui est la terminologie médicale internationale mise en place par la conférence internationale sur l'harmonisation (ICH). La base MedDRA est construite en 5 niveaux :

1. Le **niveau SOC (System Organ Classes)** : 26 classes qui correspondent aux disciplines médicales

2. Le **niveau HLGT (High Level Group Terms)** et le **niveau HLT (High Level Terms)** : groupes de termes de haut niveau facilitant l'extraction et la présentation des données (appelés aussi termes de regroupement)
 3. Le **niveau PT (Preferred term)** : qui correspond à un descripteur distinct (un concept médical unique) se rapportant à un symptôme, un signe, une maladie, un diagnostic, une indication thérapeutique [8].
 4. Le **niveau LLT (Lowest Level Term)** : spécificité maximale, termes synonymes employés en médecine pour un même concept médical
- Cette classification est donc très pratique pour présenter les résultats.



C. Hypothèse de travail et démarche suivie

Il est probable que la liste de MAGS ne soit pas complète pour identifier les médicaments impliqués dans la survenue d'un syndrome gériatrique.

Peut-on vérifier la validité de la liste MAGS et la compléter si nécessaire à partir des notifications de Pharmacovigilance qui sont validées sur le plan de la relation entre la survenue d'un effet indésirable et la prise d'un médicament ?

Ce travail se concentrera sur deux syndromes gériatriques : les chutes et le delirium. Aussi, la mise à disposition d'une liste plus exhaustive devrait permettre aux professionnels de santé de mieux prévenir la survenue de ces syndromes en évitant l'usage des médicaments répertoriés.

Le chemin causal des médicaments impliqués devrait pouvoir être déterminé grâce aux données de la littérature scientifique actuelle.

Deuxième Partie : Étude et analyse des données

I. Objectif Principal

L'objectif principal de ce travail est d'identifier les médicaments les plus souvent impliqués dans les effets indésirables de type syndromes gériatriques à partir de déclarations de pharmacovigilance et de les confronter ensuite à la liste MAGS.

II. Méthodes

Les notifications enregistrées dans la Base nationale de pharmacovigilance (BNPV), au cours de l'année 2016, ont été extraites en utilisant la plateforme Vigilyze®. La requête portait sur les notifications d'effets indésirables à type de chutes et de delirium survenus chez des sujets âgés de 65 ans et plus. Les requêtes ont utilisé les codes MedDRA niveau PT suivants :

- chutes : PT « Fall »
- delirium : PT « Delirium », « Confusional state », « Disorientation » , « Post-injection delirium sedation syndrome ».

Les médicaments des notifications sont codés selon la classification Anatomical Therapeutic Chemical (ATC), un système standard de classification des médicaments au niveau international. Il permet via un système de codage, une classification du médicament, de plus en plus fine. Ce système à cinq niveaux permet de remonter progressivement jusqu'à la dénomination commune internationale (DCI) des médicaments étudiés (exemple : N= Nervous system, N02 = Analgesics, N02BE = Anilides, N02BE01 = paracétamol).

Les médicaments ont été ensuite listés comme figurant ou non dans la liste MAGS [Saraf AA et al. J Hosp Med 2016]. Les médicaments non listés dans MAGS ont été évalués comme de potentiels médicaments associés à un risque de chutes ou de delirium en s'appuyant sur le RCP, Martindale® (ouvrage de référence en pharmacovigilance) et une recherche dans PubMed.

Les termes d'effets indésirables rapportés ont été classés :

- comme « étiologie » s'ils pouvaient être dans le chemin causal de l'effet indésirable (exemple : hyponatrémie dans la survenue d'un syndrome confusionnel)
- comme « conséquences » s'ils pouvaient être la conséquence de la survenue de l'effet indésirable (exemple : traumatisme à la suite d'une chute)
- comme « autres » quand ils n'avaient aucun lien avec le syndrome gériatrique (exemple : prurit dans une chute)

Les analyses ont été conduites à l'aide du logiciel Excel®. Il a été réalisé une analyse descriptive des patients victimes d'un effet indésirable à type de chutes d'une part, et à type de delirium d'autre part. La répartition des médicaments impliqués dans les effets indésirables

a été effectuée selon la classification ATC. Le travail était ensuite d'identifier si les médicaments recensés dans notre étude figuraient ou non dans la liste MAGS. Un pourcentage de présence dans cette liste a pu ainsi être déterminé pour chacun des deux syndromes gériatriques d'intérêt.

III. Résultats

i. Description de la population

Pour le syndrome gériatrique « Chute »

265 cas de chutes ont été notifiés en 2016, ils concernaient 172 femmes (65%) et 93 hommes (35%). L'âge moyen était de 83 ans pour un minimum de 65 ans et un maximum de 109 ans, l'âge médian était de 84 ans.

Les notifications de chutes étaient majoritairement effectuées par des médecins (72%) puis par les pharmaciens (23%) et 5% par d'autres sources (patients, entourages, autres professionnels de santé).

Les chutes avaient conduit à une hospitalisation dans 70% des cas. On observait une guérison dans 87,5 % de guérison et on comptait 5 décès.

Pour le syndrome gériatrique « Delirium »

517 notifications de delirium ont été recensées en 2016, concernant 290 femmes (56%) et 227 hommes (44%). L'âge moyen était de 81 ans pour un minimum de 65 ans et un maximum de 110 ans, l'âge médian était de 82 ans.

Les notifications de delirium étaient majoritairement effectuées par des médecins (72%) et des pharmaciens (24%) et 4% par autres (patients, entourages, autres professionnels de santé).

Les delirium avaient conduit à une hospitalisation dans 64% des cas. On observait une guérison dans 91 % de guérison et on comptait 4 décès.

ii. Description des effets indésirables co-rapportés

Les résultats analysés ici, sont ceux obtenus avec le niveau de classification « PT » pour les fréquences rapportées supérieures ou égales à (1%).

Pour le syndrome gériatrique Chute

716 effets indésirables ont été notifiés. Parmi ceux-là, 265 correspondaient à la chute et les 451 autres étaient des effets indésirables associés à la chute.

Parmi les 451 autres effets, les SOC les plus rapportés étaient les suivants : troubles du système nerveux (24%), troubles psychiatriques (17%), troubles généraux (10%), troubles vasculaires (10%), traumatismes (8%).

Parmi les 451 autres effets, on en dénombre 250 (55%) comme étant une étiologie à la chute, 115 (25%) comme une conséquence de la chute et 86 (19%) sans lien avec la chute.

Les étiologies de chutes étaient d'origine neurologique pour un tiers des cas (34%) puis réparties de manière équivalente en cause vasculaire (17%), cause générale (15%), cause métabolique (12%).

Les conséquences étaient réparties de manière équivalente en traumatismes (traumatisme cérébral, fracture) et en troubles neuro-psychiatriques (confusion).

Pour le syndrome gériatrique Delirium

1449 effets indésirables ont été notifiés. Parmi ceux-là, 556 correspondaient à un delirium et les 893 autres étaient des effets indésirables associés au delirium.

Parmi les 893 autres effets, les SOC les plus rapportés étaient les suivants : troubles du système nerveux (26%), troubles psychiatriques (25%), désordres métaboliques (8%) traumatismes (8%), troubles généraux (6%).

Parmi ces 893 autres effets, on en dénombre 277 (31%) comme étant une étiologie du delirium, 237 (26%) comme une conséquence du delirium et 379 (42%) sans lien avec le delirium.

Les étiologies de delirium étaient d'origine traumatique (24%) puis métabolique (23%) puis rénale (16%) et neurologique (16%)

Les conséquences du delirium étaient psychiatriques (agitation, hallucination) pour la majorité (87%) puis neurologiques (11%) avec comme expression des troubles cognitifs.

iii. Médicaments impliqués dans les cas de chutes et delirium

Pour le syndrome gériatrique Chute

678 médicaments étaient rapportés dans les cas de chutes. Les 4 classes les plus fréquentes avaient pour indication le système nerveux (51%), le système cardiovasculaire (24%), le système métabolique (9%) et l'hématologie (4%).

468 (69%) étaient dans la liste MAGS. Parmi ceux-ci, 66% étaient indiqués pour le système nerveux central comprenant beaucoup de psychotropes, 23% dans des indications cardiovasculaires essentiellement des antihypertenseurs, puis 3% à visée métabolique dont les insulines, puis 3% dans une indication uro-génitale (alpha-bloquant principalement) et 2% dans des problèmes respiratoires (usage d'anticholinergiques).

210 (31%) n'étaient pas présents dans la liste MAGS. Parmi ces médicaments, les indications majoritaires étaient les suivantes : cardiovasculaire (26%), métabolique (20%), système nerveux (16%), hématologique (13%) et anti-infectieux (11%).

Tableau 1 : Résultats pour Fall au niveau ATC1

ATC 1	Fréquence rapportée	Non MAGS	MAGS	Total	% non MAGS	% MAGS	
N	NERVOUS SYSTEM	51%	34	310	344	10%	90%
C	CARDIOVASCULAR SYSTEM	24%	55	111	166	33%	67%
A	ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM	9%	42	16	58	72%	28%
B	BLOOD AND BLOOD FORMING ORGANS	4%	27	2	29	93%	7%
J	ANTIINFECTIVES FOR SYSTEMIC USE	3%	23		23	100%	0%
R	RESPIRATORY SYSTEM	3%	5	14	19	26%	74%
G	GENITO URINARY SYSTEM AND SEX HORMONES	3%	6	11	17	35%	65%
M	MUSCULO-SKELETAL SYSTEM	1%	6		6	100%	0%
S	SENSORY ORGANS	1%	4	1	5	80%	20%
H	SYSTEMIC HORMONAL PREPARATIONS, EXCL. SEX HORMONES AND INSULINS	1%	2	3	5	40%	60%
L	ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS	1%	4		4	100%	0%
NC		0%	2		2	100%	0%
Total		100%	210	468	678	31%	69%

Pour le syndrome gériatrique « Delirium »

1586 médicaments ont été inclus dans notre étude pour le syndrome gériatrique delirium. Les 4 classes les plus fréquentes qui représentaient 88% des médicaments, avaient pour indication le système cardiovasculaire (29%), le système métabolique (24%), le système nerveux (21%), et l'hématologie (7%).

159 (10%) étaient dans la liste MAGS dont 74% indiqués pour le système nerveux et 11% pour le système respiratoire.

1427 (90%) étaient non présents dans la liste MAGS. Parmi ces médicaments, les indications majoritaires étaient les suivantes : cardiovasculaire (31%), métabolique (26%), système nerveux (16%), hématologique (7%).

Tableau 2 : Résultats pour Delirium au niveau ATC1

ATC 1		Fréquence rapportée	Non MAGS	MAGS	Total	% non MAGS	% MAGS
C	CARDIOVASCULAR SYSTEM	29%	444	11	455	98%	2%
A	ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM	24%	371	7	378	98%	2%
N	NERVOUS SYSTEM	21%	222	118	340	65%	35%
B	BLOOD AND BLOOD FORMING ORGANS	7%	106		106	100%	0%
J	ANTIINFECTIVES FOR SYSTEMIC USE	4%	61		61	100%	0%
H	SYSTEMIC HORMONAL PREPARATIONS, EXCL. SEX HORMONES AND INSULINS	3%	51		51	100%	0%
R	RESPIRATORY SYSTEM	3%	29	17	46	63%	37%
G	GENITO URINARY SYSTEM AND SEX HORMONES	3%	37	4	41	90%	10%
M	MUSCULO-SKELETAL SYSTEM	2%	32	2	34	94%	6%
NC		2%	25		25	100%	0%
L	ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS	1%	18		18	100%	0%
S	SENSORY ORGANS	1%	14		14	100%	0%
V	VARIOUS	1%	8		8	100%	0%
D	DERMATOLOGICALS	1%	8		8	100%	0%
P	ANTIPARASITIC PRODUCTS, INSECTICIDES AND REPELLENTS	0%	1		1	100%	0%
Total		100%	1 427	159	1 586	90%	10%

IV. Discussion

1. Résumé des résultats principaux

Les résultats montrent que 69% des médicaments répertoriés étaient identifiés par la liste MAGS pour le syndrome gériatrique « Chute » et seulement 10% pour le syndrome gériatrique « Delirium ». Des médicaments voire même certaines classes entières semblent pouvoir être ajoutés à la liste MAGS.

2. Discussion sur les classes de médicaments pouvant être ajoutées à MAGS

Dans le cas du syndrome gériatrique chute

Les inhibiteurs de la pompe à protons (A02BC) :

Les données récentes de la littérature révèlent que l'utilisation d'IPP au long cours entraîne un risque de chute. Lapumnuaypol [9] dans une méta-analyse regroupant 367 000 patients objective une corrélation positive significative entre la prise d'IPP et le risque de survenue de chute. Ce risque augmente avec une utilisation prolongée.

Cette thérapeutique est dans les pays industrialisés largement prescrite de manière ponctuelle mais aussi dans nombre de cas, au long cours, contrairement à la plupart des recommandations.

En France, la consommation moyenne d'IPP est de 22 comprimés par an et par habitant [9]. Cet usage élevé fait que la France est le deuxième pays d'Europe le plus consommateur d'IPP [10].

Les molécules utilisées sont : l'oméprazole, le lansoprazole, le pantoprazole, l'ésoméprazole et le rabéprazole. Toutes ces molécules sont en accès direct à l'officine sauf le rabéprazole.

Leur prescription au long cours est principalement indiquée dans le reflux gastro-oesophagien et l'oesophagite érosive liée à un reflux.

Les IPP sont aussi indiqués en traitement ponctuel comme dans le cas d'ulcère gastrique et duodéal ou dans l'éradication de la bactérie *Helicobacter pylori*.

Ils peuvent également être prescrits en prévention de lésions gastro-duodénales lors de la prise d'AINS chez la personne à risque.

Les propriétés pharmacologiques des IPP font qu'ils entraînent de nombreuses interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique notamment. Ils peuvent en diminuant l'acidité gastrique, modifier l'absorption et la biodisponibilité des médicaments associés. Ils peuvent également modifier les concentrations plasmatiques de ces traitements concomitants en interférant avec leur métabolisme (action au niveau des cytochromes).

La très forte prescription d'IPP associée à la fréquente polymédication de la personne âgée fait que celle-ci est particulièrement exposée au risque d'interactions médicamenteuses. Les conséquences de ces interactions peuvent être importantes surtout si les médicaments impliqués ont une marge thérapeutique étroite (exemple : digoxine).

Les Statines (C10AA) :

Cette classe médicamenteuse regroupant les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase est connue pour être fréquemment à l'origine de myalgies [11]. De manière plus rare, ces atteintes musculaires peuvent aller jusqu'à la rhabdomyolyse [11] [12].

Myalgie et rhabdomyolyse sont des facteurs de risques de chutes et l'intensité de ces symptômes en conséquence peut altérer les capacités psychomotrices ce qui contribue à augmenter le risque de chute.

Sachant que ce risque augmente d'autant plus avec l'âge du sujet et que cette classe pharmacologique est associée à un fort risque d'interactions médicamenteuses [13], sa très large prescription chez la personne âgée est débattue.

Dans le cas du syndrome gériatrique Delirium

Les inhibiteurs de la pompe à protons (A02BC) :

Comme souligné précédemment, les données de la littérature sont en faveur d'un surrisque d'hyponatrémie et de carence en vitamine B12 [10] [14], de surcroît chez le sujet âgé.

Par conséquent le risque de survenue de syndrome gériatrique « Delirium » dans ce contexte est accru [15].

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens par voie orale et topique (M01AE) et (M02AA) :

Les AINS sont sources de nombreux cas d'insuffisance rénale aiguë chez le sujet âgé. Ce mécanisme est dû à l'inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS.

Cette inhibition provoque une vasoconstriction des artères afférentes rénales à l'origine d'une hypoperfusion des glomérules rénaux. Ce mécanisme peut conduire à une insuffisance rénale aiguë chez le sujet âgé, et donc la survenue de « Delirium » chez ces patients [16].

Les diurétiques de l'anse (C03CA01) :

Cette classe pharmacologique largement prescrite chez le sujet âgé, est essentiellement représentée par le furosémide qui en est le chef de file. La puissance des diurétiques de l'anse fait qu'ils peuvent fréquemment entraîner des troubles hydro-électrolytiques de type hyponatrémie et hypokaliémie ainsi que des troubles métaboliques [17] [18].

Les conséquences de ces désordres peuvent être importantes chez la personne âgée qui est particulièrement vulnérable face à ces troubles. Par conséquent, Il est très surprenant que cette famille ne figure pas dans la liste MAGS car elle est entre autres, source de potentielle hyponatrémie qui est un facteur de risque évident de Delirium.

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (N06AB) :

Cette classe pharmacologique indiquée en premier recours dans la prise en charge d'épisodes dépressifs caractérisés de l'adulte [19] est fréquemment prescrite en pratique courante. Ces médicaments agissent sur les différentes composantes de l'état dépressif en inhibant la recapture de sérotonine au niveau synaptique.

Les personnes âgées sont très exposées à cette famille d'antidépresseurs car elles sont au cours du vieillissement (et de ses éventuelles complications) sujettes à la survenue d'épisodes dépressifs. Or, les ISRS sont connus comme pouvant fréquemment entraîner des hyponatrémies. Ils font ainsi partie des médicaments sources de « Delirium » chez le sujet âgé, population particulièrement sensible aux troubles hydro-électrolytiques [20].

Au vu des mécanismes et des effets indésirables observés pour ces cinq classes pharmaco-thérapeutiques, leur absence de la liste MAGS pour les syndromes gériatriques « Chutes » et/ou « Delirium » semble justifiée.

La littérature médicale disponible sur ces thérapeutiques plaide en faveur de l'ajout de ces classes médicamenteuses à la liste MAGS [10] [12] [14] [15] [16] [20] [21]

3. Aspects méthodologiques et biais éventuels

L'analyse de cette relation n'est probablement pas unilatérale. Elle peut ainsi, être source de biais potentiels conduisant à des erreurs d'interprétations.

Les aspects méthodologiques de cette étude motivent une analyse. Il s'agit ici, de traiter des principaux biais susceptibles de se glisser dans ce type d'étude et de leurs impacts potentiels dans l'analyse des données obtenues.

Notre intérêt est focalisé sur les difficultés méthodologiques en ce qui concerne l'identification, le recueil et le classement des données obtenues, tout en abordant aussi le problème récurrent lié aux données manquantes.

Le biais

La qualité méthodologique d'une étude se vérifie principalement par l'absence ou la prise en compte d'éventuels biais. Bien qu'il soit constamment cité dans la littérature scientifique, le biais est souvent plus une notion pour les lecteurs peu familiers du domaine de l'épidémiologie, qu'un phénomène caractérisé par une définition précise. Souvent mal compris, il est souvent mal utilisé tant à l'écrit qu'à l'oral.

Un biais est une erreur constante. Il s'oppose ainsi à l'erreur aléatoire qui elle, repose sur les fluctuations du hasard. La principale conséquence de cette opposition entre ces deux types d'erreurs est qu'il ne peut pas être compensé par les fluctuations du hasard. C'est une erreur qui se reproduit à l'infini et qui conduit systématiquement à un résultat erroné. Les conséquences de cette erreur sont variables selon les circonstances, mais le résultat observé n'en est pas moins faux. Le biais entraîne systématiquement une distorsion de l'information recueillie.

Les principaux biais liés à ce type d'étude sont :

- Le biais de sélection
- Le biais de confusion (le principal étant le biais protopathique dans cette étude)

Description du biais de confusion

Un biais de confusion survient lorsqu'un tiers facteur appelé facteur de confusion, intervient dans la relation entre la variable dite explicative (ou variable indépendante) et la variable à expliquer (ou variable dépendante) de l'évènement observé. Sa présence peut faire croire à tort, à un effet de la variable explicative sur la variable à expliquer. Il fausse la nature de la relation entre les deux variables analysées.

Le biais protopathique

Le biais protopathique est un type de biais de confusion, dont la présence dans ce type d'analyse peut être suspectée. Celui-ci survient lorsqu'une médication est mise en place, à cause de l'apparition de signes avant-coureurs d'une pathologie sous-jacente. Ces symptômes sont en fait les prodromes d'une maladie encore non diagnostiquée. Dans ce cas, le lien de causalité est dit inversé, car le médicament administré sera suspecté à tort de la responsabilité de la symptomatologie observée. Pour contrôler ce biais, il faut pouvoir vérifier la durée de la prise du médicament suspecté. Celle-ci est le délai entre le début de prescription du médicament suspecté et l'arrivée de l'évènement. Cette méthode permet généralement de confirmer l'imputabilité du médicament dans la survenue de l'évènement observé.

Malheureusement, les informations relatives à la durée de prise du médicament au moment précis du diagnostic de la pathologie ne sont pas toujours bien exhaustives. Il est difficile de confirmer l'absence de ce type de biais.

Ce type de confusion amène à brièvement décrire la notion d'interaction. Pour cela, il faut expliquer ce qu'est un facteur d'interaction.

Cas du facteur d'interaction

Un facteur d'interaction est présent lorsque dans une relation dite causale entre une variable explicative (généralement notée X) et une variable à expliquer (généralement notée Y), une variable (notée I) modifie l'effet de X sur Y.

Par exemple, on pourrait imaginer le schéma suivant, où la variable X serait une maladie d'Alzheimer dans sa forme débutante (donc non diagnostiquée) et Y un trouble cognitif. Le facteur d'interaction I, serait dans cet exemple fictif, un médicament ayant des propriétés anticholinergiques. Cette propriété pourrait ainsi accélérer les manifestations cliniques de X (se traduisant par l'observation de Y) et faire croire à tort, à l'entière responsabilité de I dans la survenue de Y. Or, dans cet exemple, I ne fait que moduler (positivement ici) les signes cliniques de X.

On voit bien ici, l'erreur d'interprétation qui risque d'être commise par l'observateur. Car en réalité, I ne serait ici qu'un « révélateur » de la forme débutante de la maladie X.

Le biais de sélection

La principale conséquence liée au biais de sélection est le problème de la représentativité de l'échantillon étudié. Si ce type de biais est présent, celle-ci n'est plus assurée.

La présence du biais de sélection semble intrinsèque à la méthode de recueil de données utilisées dans ce travail. Ici, le recueil de données repose sur la notification

spontanée. Il induit de façon plus ou moins implicite, la notion d'un biais de sélection. En outre étant dans le cadre d'une étude observationnelle, la constitution de l'échantillon observé (via les déclarations de pharmacovigilances) n'est pas réalisée de façon complètement aléatoire.

Il n'est pas possible de savoir si les déclarants et les non-déclarants sont comparables. La représentativité de l'échantillon étudié n'est pas complètement assurée.

Cas des données manquantes :

Quasiment inévitables, elles sont un problème récurrent [22]. Ces données manquantes nuisent à la précision de l'analyse, cependant c'est une réalité qu'il faut prendre en compte lors de l'analyse de données.

4. Forces et limites de ce travail

Une des forces de cette étude est la masse de données disponibles, en termes de nombre d'effets indésirables et de spectres de différentes classes médicamenteuses pour 2 syndromes gériatriques majeurs. Ainsi des catégories de médicaments ont pu être mises en lumière comme nouveaux facteurs favorisant la survenue de ces deux syndromes gériatriques.

La principale faiblesse de ce travail est en rapport avec la notification spontanée du recueil de notre base de référence impliquant des biais par les données manquantes. Cela est aussi une qualité par son caractère représentatif de la pratique médicale réelle.

Conclusion

Les résultats de ce travail sur les syndromes gériatriques « chute » et « delirium » nous permettent de proposer d'ajouter à la liste MAGS :

- les IPP et les statines pour le syndrome gériatrique « chute »,
- les AINS, les ISRS, les diurétiques de l'anse et à nouveau les IPP pour le syndrome gériatrique « delirium ».

Il serait intéressant d'élargir ce travail aux autres grands syndromes gériatriques car il est largement reconnu que la personne âgée (très souvent polymédiquée) est particulièrement vulnérable au risque iatrogène médicamenteux.

Dans cette perspective, la masse de données fournit par la BNPV permettrait certainement de poursuivre ce travail. L'intérêt d'étendre celui-ci serait également de continuer à compléter ou réviser de façon pertinente la liste MAGS.

Les données de pharmacovigilance ont permis d'identifier des médicaments non listés dans MAGS et fréquemment impliqués dans la chute et le delirium. Elles constituent donc un outil pertinent pour aider à prévenir le risque de syndromes gériatriques chez la personne âgée.

Bibliographie

- [1] K. Mangerel, S. Armand-Branger, et M. Rhalimi, « Clinical pharmacist and geriatric syndromes », *J. Pharm. Clin.*, vol. 33, n° 1, p. 7-19, mars 2014.
- [2] S. K. Inouye, S. Studenski, M. E. Tinetti, et G. A. Kuchel, « Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept », *J. Am. Geriatr. Soc.*, vol. 55, n° 5, p. 780-791, mai 2007.
- [3] « Bull. Acad. Natle Méd., 2013, 197, nos 4-5, 1009-1019, séance du 9 avril 2013 ».
- [4] « Evaluation et impact de la fragilité chez les personnes âgées dans un service de Soins de Suite et de Réadaptation (thèse Desbordes Gaëlle 2015) ».
- [5] « Syndrome d'immobilisation Collège National des Enseignants de Gériatrie ».
- [6] A. A. Saraf *et al.*, « Medications associated with geriatric syndromes and their prevalence in older hospitalized adults discharged to skilled nursing facilities », *J. Hosp. Med.*, vol. 11, n° 10, p. 694-700, 2016.
- [7] By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel, « American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults », *J. Am. Geriatr. Soc.*, vol. 63, n° 11, p. 2227-2246, nov. 2015.
- [8] « MedDRA Version mars 2013 ».
- [9] K. Lapumuaypol, C. Thongprayoon, K. Wijarnpreecha, A. Tiu, et W. Cheungpasitporn, « Risk of Fall in Patients Taking Proton Pump Inhibitors: A Meta-Analysis », *QJM Mon. J. Assoc. Physicians*, vol. 112, oct. 2018.
- [10] G. Macaigne, « Effets secondaires des IPP au long cours », p. 12.
- [11] A. Tournadre, « Statines, myalgies et rhabdomyolyse », */data/revues/11698330/unassign/S1169833019300109/*, mars 2019.
- [12] L. C. Venegas Sanabria, S. Barbosa Balaquera, A. M. Suarez Acosta, Á. A. García Peña, et C. A. Cano Gutiérrez, « Uso de estatinas y riesgo de caídas en ancianos: revisión sistemática de la literatura », *Rev. Esp. Geriatria Gerontol.*, vol. 52, n° 6, p. 317-321, nov. 2017.
- [13] R. Hammami *et al.*, « Place des statines chez le sujet âgé », */data/revues/00405957/unassign/S0040595716311362/*, sept. 2016.
- [14] G. Bahat, « Risk of Proton Pump Inhibitor–Induced Mild Hyponatremia in Older Adults », *J. Am. Geriatr. Soc.*, vol. 62, n° 6, p. 1206-1207, 2014.
- [15] M. I. Naharcý, U. Cintosun, A. Ozturk, E. Bozoglu, et H. Doruk, « Pantoprazole Sodium–Induced Hyponatremia in a Frail Elderly Adult », *J. Am. Geriatr. Soc.*, vol. 62, n° 4, p. 787-788, 2014.
- [16] « Non-steroidal anti-inflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis | BMC Nephrology | Full Text ». [En ligne]. Disponible sur: <https://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-017-0673-8>. [Consulté le: 31-mai-2019].
- [17] « Item 176 : Prescription et surveillance des diurétiques », p. 10.
- [18] Elsevier, « Diurétiques », *Elsevier Connect*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/ifsiiinfirmier/diuretiques>. [Consulté le: 29-juin-2019].

- [19] F. B. Joëlle, « Haute Autorité de santé », p. 380, 2017.
- [20] H. Greenblatt et D. Greenblatt, « Antidepressant-Associated Hyponatremia in the Elderly », *J. Clin. Psychopharmacol.*, vol. 36, n° 6, p. 545-549, déc. 2016.
- [21] L. P. S. Paul *et al.*, « Nouvel effet indésirable fréquent des inhibiteurs de la pompe à protons chez le sujet âgé : l'hyponatrémie modérée », *Therapies*, vol. 69, n° 2, p. 157-162, mars 2014.
- [22] « Académie des sciences - 2006 - L'épidémiologie humaine Conditions de son dévelop.pdf ».

Annexes

Médicaments impliqués dans la survenue de syndromes gériatriques (chutes et delirium) à partir des données de pharmacovigilance.

Certains effets indésirables médicamenteux sont des syndromes gériatriques. Ces derniers sont fréquemment à l'origine d'une perte d'autonomie de la personne âgée. Identifier les médicaments impliqués dans la survenue de syndromes gériatriques permet de prévenir ce risque.

Cette étude a essayé via les données de pharmacovigilance d'identifier les médicaments impliqués dans la survenue de deux syndromes gériatriques majeurs « Chute » et « Delirium ». Elle a ensuite confronté les médicaments identifiés à ceux présents dans la liste medications associated with geriatric syndromes (MAGS) afin de voir si elle pouvait être complétée à partir des données de Pharmacovigilance. 69% des médicaments identifiés dans la survenue du syndrome gériatrique « Chute » et 10% des médicaments identifiés dans la survenue du syndrome gériatrique Delirium étaient communs aux médicaments présents dans la liste MAGS (IPP, statines pour le syndrome gériatrique « chute » ; AINS, ISRS, diurétiques de l'anse et IPP pour le syndrome gériatrique « delirium »).

Mots-clés : Syndromes gériatriques, Chute, Delirium, Pharmacovigilance.

Drugs involved in the occurrence of geriatric syndromes (falls and delirium) from pharmacovigilance data.

Some adverse drug reactions are geriatric syndromes. These are frequently the cause of a loss of autonomy in the elderly. Identifying the drugs involved in the occurrence of geriatric syndromes helps prevent this risk.

This study aims via the pharmacovigilance data to identify the drugs involved in the occurrence of two major geriatric syndromes "Chute" and "Delirium". We then compared the drugs identified with those in the list of medications associated with geriatric syndromes (MAGS) to see if it could be supplemented from the Pharmacovigilance data. 69% of the drugs identified in the occurrence of geriatric syndrome "Fall" and 10% of the drugs identified in the occurrence of Delirium geriatric syndrome were common to drugs on the MAGS list.

At the end of this work, five pharmaco-therapeutic classes were proposed to be added to the MAGS list (PPI, statins for falls; NSAIDs, RSSI, loop diuretics, PPI for delirium).

Keywords : Geriatric syndromes, Fall, Delirium, Pharmacovigilance

