

CAPP-INFO

Médicaments, chutes & fractures

De Giorgi Salamun Isabella, Ing Lorenzini Kuntheavy Roseline, Pauliat Emmanuelle, Trombetti Andrea

Préambule

« Falls in older adults are not a disease but a symptom. »¹

Les chutes peuvent être causées par de nombreux facteurs concomitants^{2,3} et sont associées à une morbi-mortalité considérable. La majorité des études sur ce sujet ont utilisé des approches multifactorielles⁴. De nombreux **FRIDs** (*fall risk-increasing drugs* ; médicaments augmentant le risque de chute) ont été identifiés, toutefois leur réelle contribution à l'augmentation du risque de chute n'est pas complètement établie⁵. Si la littérature sur le bénéfice de l'arrêt des FRIDs est encore pauvre⁶, le bénéfice du sevrage des psychotropes est déjà bien avéré⁷⁻¹⁰ de même que celui des programmes de modification de prescriptions destinés aux médecins, incluant un renforcement de la formation continue, des sessions de formation avec un spécialiste du médicament et un retour sur les pratiques cliniques¹¹.

Si, de par leurs effets thérapeutiques ou indésirables, les médicaments peuvent contribuer à une augmentation du risque de chute, les interactions médicamenteuses et la polymédication sont également des facteurs de risque identifiés^{12,13}. La polymédication peut en effet majorer les hospitalisations^{14,15}, exposer les patients aux **PIMs** (*potentially inappropriate medication* ; prescriptions médicamenteuses inappropriées), aux événements indésirables médicamenteux et contribuer à certains syndromes gériatriques¹⁶. Les interventions pharmacologiques, comprenant l'arrêt des FRIDs, la revue médicamenteuse et les logiciels d'aide à la prescription ont démontré une efficacité dans la réduction du risque de chute^{4,17}.

Le présent bulletin souhaite focaliser son attention sur le médicament, un des facteurs les plus facilement modifiables, ou du moins identifiables, et son risque de chute lié à l'effet individuel. Compte tenu de la diversité des études et la variabilité des rapports de quote (odds ratio), il a été décidé de simplifier la classification en les identifiant par les couleurs de signalisation routière, également pour tenir compte des données limitées dans littérature (passage d'une couleur rouge à orange).

Le manque de preuves ou d'études dans la littérature pour certaines classes médicamenteuses ne reflète pas forcément l'innocuité de celles-ci. Ces données doivent donc être considérées avec précaution.



La seconde partie recense, de façon non exhaustive, les médicaments à plus grand risque de fragilisation de l'os. Il est important de savoir également les identifier, à plus forte raison lorsqu'ils sont prescrits après une fracture ostéoporotique.

Enfin, nous vous proposons quelques mesures d'optimisation de la prescription afin de minimiser les risques de chutes liés aux médicaments.

A. Médicaments et risque de chute chez la personne âgée

Les deux grands groupes de FRIDs sont ceux affectant le système nerveux central et le système cardio-vasculaire par des mécanismes comme la sédation, la somnolence, la confusion, les vertiges, l'hypotension orthostatique ou la bradycardie^{5,13,18-25,28,29,31-40,42-50,53-55,64-69}.

1. Les psychotropes

Risque très élevé,
lien établi



Les médicaments les plus à risque de chute sont les psychotropes.

Psychotropes	Classes thérapeutiques	Exemples de molécules
1 - Antidépresseurs	inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (SSRI)	escitalopram, paroxétine
	tricycliques	amitriptyline
2 - Antipsychotiques	1 ^{ère} génération	halopéridol
	2 ^{ème} génération	olanzapine, quétiapine
3 - Benzodiazépines	courte action et z-drugs	zolpidem, oxazépam
	longue action	diazépam

Les antidépresseurs et antipsychotiques

En dehors de leur activité thérapeutique, l'implication des médicaments psychotropes dans l'augmentation du risque de chute est bien établie²³. Par ailleurs, les pathologies justifiant leur prescription sont elles-mêmes associées à un haut risque de chute²⁵. Le clinicien est donc confronté à un dilemme lorsqu'il doit décider s'il doit les prescrire/poursuivre ou non. Ainsi, il est important d'évaluer la pertinence clinique de cette prescription et de ne les prescrire qu'en cas d'indication avérée (symptômes sévères par exemple).

Les preuves soutenant l'utilisation des antidépresseurs pour des dépressions légères ou de la tristesse sont rares. Des outils développés pour détecter les PIM, tels que les critères de Beers, considèrent les SSRI comme des PIM chez les personnes âgées avec des antécédents de chutes²⁶. Les antidépresseurs tricycliques sont des PIM au regard des critères STOPP-START* à cause de leurs effets anticholinergiques et cardiaques²⁷. Les SSRI ont été promus comme ayant moins d'effets indésirables que les antidépresseurs tricycliques mais la littérature montre que le risque de chute qui leur est associé est similaire^{28,29}. Il est cependant possible qu'il y ait un biais du fait que les SSRI sont plus volontiers prescrits aux patients chuteurs en cas de dépression.

Les antipsychotiques ne devraient pas être utilisés pour des troubles du sommeil ou des symptômes comportementaux et psychologiques liés à la démence (SCPD) légers à modérés. Des interventions non-pharmacologiques doivent être considérées en première intention³⁰. Par contre, les patients déments avec agitation significative ou présentant une psychose recevant 1 mg de risperidone par jour n'ont pas plus de risque de chute, comparé au placebo³¹.

Tous les antidépresseurs et antipsychotiques peuvent être impliqués dans des interactions médicamenteuses et dans la survenue d'effets indésirables, tels que orthostatisme, arythmies, parkinsonisme, akathisie/agitation, sédation, effets anticholinergiques³². Par exemple, les antipsychotiques de première génération sont les plus grands pourvoyeurs de syndrome parkinsonien, lui-même facteur de risque connu, aggravant ainsi le risque global de chute³³⁻³⁵. En effet, ce syndrome diminue l'habileté à réagir en cas de déséquilibre. La prescription d'agents anticholinergiques est parfois proposée pour limiter ces symptômes, ce qui rajoute des risques supplémentaires (cascade médicamenteuse). La quétiapine n'est pas une molécule à sous-estimer en terme de risque de chute, en particulier à des doses élevées^{36,37}.

Les benzodiazépines (BDZ)

De nombreuses études ont mis en évidence le risque de chute associée à l'utilisation de BDZ³⁸⁻⁴⁰. La prise de BDZ au long cours est une PIM^{26,27,41}. Des protocoles de sevrages des BDZ doivent être encouragés et individualisés pour améliorer les taux de succès⁴²

*STOPP : Screening Tool of Older Person's Prescriptions ; START : Screening Tool to Alert to Right Treatment

Cas du lithium

Des évidences limitées suggèrent que le lithium est associé à un risque de chute accru, mais ceci est à pondérer avec la sévérité de la maladie psychiatrique et le degré de polymédication chez ces patients⁴³. Le risque majeur chez la personne âgée est en lien avec la toxicité du **lithium** (changements pharmacocinétiques liés au vieillissement, toxicité rénale au long cours, comorbidités, polymédication) incluant l'ataxie, la confusion, la désorientation ou des vertiges, ainsi que sa composante anticholinergique modérée^{44,45}.

Les antiépileptiques

Ils sont principalement prescrits contre l'épilepsie chez la personne âgée, mais également pour le traitement des troubles bipolaires, contre certaines douleurs et de manière off-label contre les SCPD. Peu d'études ont examiné le lien entre les **antiépileptiques** et le risque de chute (peu de données pour la lamotrigine, le valproate ou le lévétiracétam), mais la phénytoïne, la carbamazépine et le phénobarbital augmentent significativement le risque de chute⁴⁶. La prégabaline fait également chuter: elle est souvent administrée aux personnes âgées comme antiépileptique, mais également dans l'anxiété ou pour les douleurs neuropathiques.

Les médicaments contre les affections neurologiques dégénératives

La maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer sont des maladies avec un haut risque de chute intrinsèque. Il y a peu de littérature de qualité examinant l'association entre l'augmentation du risque de chute et **les antiparkinsoniens**, **les inhibiteurs de la cholinestérase et la mémantine** et les données sont variables^{47,48}. Il faut garder en tête le risque de syncope possible induite par une brady-arythmie induite par les inhibiteurs de la cholinestérase. L'utilisation de levodopa est associée à un risque de chute majoré⁴⁹. Il est important de noter que le nombre de chutes est lié à la durée de la maladie et à sa sévérité, elle-même contraignant à une augmentation des doses des antiparkinsoniens⁵⁰.

2. Médicaments agissant sur le système cardiovasculaire

Risque élevé, fréquemment cité dans la littérature



Groupes thérapeutiques	Classes thérapeutiques	Exemples
Diurétiques	Diurétiques de l'anse	furosémide
	<i>Thiazidiques</i>	<i>hydrochlorothiazide</i>
Antihypertenseurs	IECA	Énalapril
	antagonistes de l'angiotensine II (ARAI), inhibiteurs calciques	valsartan amlodipine
	alpha-bloquants et autres vasodilatateurs	doxazosine
Bétabloquants	Bétabloquants <i>non</i> cardio-sélectifs	propranolol
Glycosides digitaliques	Digitaliques	digoxine

Ces médicaments étant courants sur les ordonnances des patients âgés et souvent prescrits en combinaison, il semble utile d'en connaître les risques.

Les grandes études randomisées contrôlées chez les personnes âgées prenant des antihypertenseurs^{51,52} ont rapporté peu de risques de chutes ou de blessures associées. Toutefois ces risques ne faisaient pas partie des critères principaux de jugement.

L'association entre certains médicaments du système cardiovasculaire et le risque de chute a surtout été démontrée dans des études observationnelles, dont celle de Tinetti et al⁵³ qui a étudié les diurétiques, les IECA et ARAII, les bêtabloquants, les inhibiteurs calciques, les alpha-bloquants et autres vasodilatateurs.

Concernant les antihypertenseurs, ils peuvent théoriquement tous être responsables de chutes, étant donné que leurs effets indésirables – tels que troubles de l'équilibre et de la marche, vertiges et hypotension orthostatique – sont eux-mêmes des facteurs de risques connus de chutes⁵⁴. Concernant les bêtabloquants, ils ont un effet protecteur mais le sous-groupe des bêtabloquants non-cardiosélectifs augmente le risque de chute^{18,24,55}.

Parmi les diurétiques, une seule étude avait montré que les thiazides étaient plus à risque que les diurétiques de l'anse^{56,57}, mais une récente étude montre le contraire⁵⁸. En fait, la plupart des études montrent même que ce sont les diurétiques de l'anse qui sont associés à un risque augmenté de chutes probablement du fait de leur effet diurétique rapide et puissant, associé à des changements rapides dans le liquide extracellulaire, induisant donc un plus grand risque de chute²⁴.

La digoxine augmente également le risque de chute²⁴. Les troubles du rythme comme la bradycardie, en cas de surdosage de ce médicament à marge thérapeutique étroite, en est très probablement la raison. Ce seuil de toxicité est plus bas pour la personne âgée ou les patients qui ont des troubles électrolytiques (ne pas oublier de recourir au suivi des taux si besoin).

Les statines ont montré un effet protecteur contre les chutes²⁴. Les différentes hypothèses font référence à l'effet cardioprotecteur⁵⁹, ainsi qu'à la réduction de la progression des lésions de la substance blanche^{60,61}.

3. Autres médicaments à risque de chute en gériatrie

Risque élevé, cité dans la littérature



Classes thérapeutiques	Exemples
Antidiabétiques : principalement insuline et sulfonyles	Insuline glargine, gliclazide
Opioides	Tous ! ex : oxycodone, morphine
AINS	Diclofenac
Anticholinergiques	Scopolamine,
Anticholinergiques pour l'incontinence urinaire type urgenturie	Solifénacine
Anti-histaminiques sédatifs	Hydroxyzine, diphenhydramine
Myorelaxants centraux	Tolpérisone, tizanidine
Alpha-bloquants pour l'HBP	Alfuzosine

Peu d'études ont examiné le risque de chute associé aux médicaments contre le diabète, il n'y a donc pas de données sur une association directe⁶². Les personnes âgées diabétiques sont plus à risque de chute, de par les neuropathies et la perte de sensibilité des pieds, la néphropathie, l'hypotension orthostatique et la rétinopathie. A noter également que lors d'hypoglycémie, le risque de chute est majoré du fait de la confusion et du risque de syncope⁶³. Ainsi, il convient de rester attentifs aux antidiabétiques inducteurs d'hypoglycémie et les considérer comme des FRIDs par une association non causale.

La plupart des relaxants musculaires sont hautement sédatifs et anticholinergiques, deux propriétés qui augmentent le risque de chute⁶⁴. Les opioides et les AINS sont également à risque de chute^{19,65}.

Concernant les anticholinergiques, le risque est encore plus important s'ils se cumulent avec des altérations physiques et cognitives comme facteur de risque de chute. Les troubles de l'accommodation augmentent également le risque de chute et de fracture⁶⁶.

Outil STOPPFall

Quelques études ont suggéré l'impact des laxatifs dans l'augmentation des risques de chute^{67,68}. Ils n'ont toutefois pas été retenus par le consensus d'experts ayant développé l'**outil STOPPFall** (Screening Tool of Older Persons Prescriptions in older adults with high fall risk)⁶⁹.

Les classes médicamenteuses retenues par l'outil STOPPFall sont les :

- **benzodiazépines**
- **antipsychotiques**
- **opioïdes**
- **antidépresseurs**
- **antiépileptiques**
- **diurétiques**
- **alpha-bloquants comme antihypertenseurs et contre l'hyperplasie bénigne de la prostate**
- **antihypertenseurs d'action centrale**
- **antihistaminiques sédatifs**
- **vasodilatateurs utilisés pour les maladies cardiaques**
- **médicaments contre l'hyperactivité vésicale et l'incontinence urinaire**

B. Médicaments et fragilisation de l'os

Les médicaments significativement associés à un risque plus élevé de survenue de fracture de la hanche sur fragilité sont répertoriés dans ce tableau^{70,71} :

Classes thérapeutiques	Médicaments
Antidiabétiques oraux	Thiazolidinediones (= glitazones) : pioglitazone
Hormones	Glucocorticoïdes oraux
	Hormones thyroïdiennes
	Glucocorticoïdes inhalés
Médicaments du système digestif	Inhibiteurs de la pompe à proton (IPP)
	Antagoniste H2
Psychotropes	Antiépileptiques
	Antidépresseurs (SSRI, tricycliques)

Antidiabétiques oraux

Les glitazones devraient être évitées chez les patients diabétiques à risque de chute car ils fragilisent l'os⁶².

Hormones

L'utilisation à long terme de corticostéroïdes réduit la densité osseuse. Cela se produit rapidement après le début du traitement, quelle que soit la dose. Les corticoïdes inhalés au long cours dans le traitement de l'asthme et/ou de la BPCO sont également à risque. Il a été démontré que l'hyperthyroïdie est associée à un risque accru de fracture en raison de son rôle dans le remodelage osseux, ce qui peut entraîner une perte osseuse. La prise d'hormones thyroïdiennes peut donc également induire une perte osseuse si prises à doses suppressives.

Systeme digestif

Les IPP sont plus à risque de fracture que les antagonistes H2. Le mécanisme contribuant à l'augmentation du risque de fracture n'est pas encore clair, il pourrait être dû à un déséquilibre de la dégradation et de la synthèse de l'os⁷¹.

Psychotropes⁷¹⁻⁷⁷

Une association entre les antidépresseurs (SSRI ; tricycliques) et des fractures de la hanche a été rapportée. Elle pourrait être due à un risque accru de chutes associées à l'hypotension orthostatique ou à l'effet sédatif des médicaments. En outre, selon une récente revue systématique et méta-analyse, les SSRI ont également été associés à des valeurs de densité minérale osseuse plus basses au niveau vertébral, mais pas au niveau de la hanche ou du col du fémur⁷⁸. Cet effet était particulièrement marqué chez les sujets âgés. Cet effet des SSRI sur la densité minérale osseuse reste néanmoins débattu⁷⁹.

Certains médicaments antiépileptiques sont associés à une augmentation du risque de fracture. Un des mécanismes évoqués est l'induction enzymatique exercée par certains antiépileptiques, pouvant résulter en un catabolisme accru de la vitamine D en métabolites inactifs⁸⁰.

Autres

Une association entre anticoagulants de type antivitamines K et risque augmenté de fracture a été suggérée par certains auteurs. En effet, la vitamine K pourrait avoir des effets bénéfiques sur la formation osseuse. Cette association demeure néanmoins controversée⁸¹.

L'arrêt brutal du denosumab est associé à un risque élevé de nouvelles fractures vertébrales dues au rebond ostéoclastique⁸². Des stratégies préventives doivent être mises en place pour préserver les patients de l'attaque démesurée des ostéoclastes, par l'administration systématique de bisphosphonates (notamment intraveineux) à l'arrêt du traitement.

C. Optimisation de la prescription

Médicaments possiblement « protecteurs »

À l'inverse, dans la littérature, l'hormonothérapie substitutive par œstrogènes, les bêtabloquants²⁴, les statines⁵⁹, ainsi que les diurétiques thiazidiques⁵⁸ sont associés à une réduction du risque de fracture de la hanche. Ces derniers auraient un effet protecteur sur l'os en réduisant la perte urinaire de calcium et en favorisant la minéralisation osseuse. De plus, la plupart de ces médicaments peuvent réduire une acidose préexistante et limiter ainsi la résorption osseuse induite par cette acidose.

Il est important de noter que le dosage et la supplémentation en vitamine D dans le but de réduire le risque de chutes, les fractures ou pour améliorer la densité osseuse est inutile dans une population saine⁸³. Par ailleurs, administrer de hautes doses de vitamine D à la population gériatrique augmente le risque de chute et parfois de fractures⁸⁴. Par contre, une substitution correctement menée est utile chez les patients avec ostéoporose, à risque de chute ou substitués au long cours par corticothérapie⁸⁵ ou vivant en établissement médico-social.

Les dernières recommandations de 2020 de l'association suisse contre l'ostéoporose guident la prescription de traitements tels que les bisphosphonates, les modulateurs sélectifs des récepteurs des œstrogènes, les agents de formation de l'os ou des anticorps monoclonaux à action antirésorptive +/- anabolisante, permettant de réduire la survenue de fractures chez les patients ostéoporotiques à haut risque de chute et fracture⁸⁶.

Afin de réduire le risque de chute lié aux médicaments, nous vous proposons ces optimisations de prescriptions⁸⁷ :

Facteurs de risque	Proposition d'amélioration	Exemples
Polymédication	Stopper les médicaments inutiles et/ou les PIM	Prescriptions de trois antihypertenseurs alors que les cibles sont atteintes chez un patient hypertendu, en association à un inhibiteur de l'acétylcholinestérase pour une démence sévère, en association à un opiacé fort pour des douleurs légères ²⁷
Association de FRIDs	Eviter de cumuler les FRIDs	Prescriptions d'une benzodiazépine et d'un antipsychotique à effet anticholinergique avec un prostatisme ²⁷ Toute benzodiazépine devrait être réévaluée après 4 semaines
Changement de traitement récent (moins de 2 mois)	Information et surveillance accrue	La littérature a montré que des changements de traitement récents sont plus à risque de chute, surtout pour des médicaments du système nerveux central et cardiovasculaire ^{23,88}
Prescription d'un médicament à risque	Choisir la meilleure alternative pour le patient	En cas d'anxiété sévère persistante, préférer un antidépresseur à une benzodiazépine ²⁷
Age avancé (modification de l'homéostasie)	Tenir compte du poids, de la fonction rénale et hépatique ⁸⁷	Adapter la dose d'anticoagulant oral à la fonction rénale pour la prévention des AVC en cas de FA non valvulaire
	Initier la plus petite dose possible puis augmenter lentement les doses	Initier un IECA à petite dose en cas de néphropathie diabétique puis titrer
Persistance d'un médicament fragilisant l'os après une fracture ostéoporotique	L'identifier, évaluer le bénéfice/risque d'un retrait ou d'un remplacement	Arrêt d'un IPP ⁷⁰ , surtout s'il est prescrit depuis longtemps ²⁷
Pharmacocinétique du médicament	Préférer les médicaments à courte demi-vie et sans métabolites actifs	Si une benzodiazépine doit être prescrite à court terme, préférer l'oxazépam (demi-vie de 8 h, pas de métabolites actifs) à l'alprazolam (demi-vie de 12-15 h) ⁸⁷
Risque d'erreur liée à la manipulation	Choisir une forme galénique adaptée (maniement)	Evaluer les capacités du patient à ouvrir un blister, à compter le nombre de gouttes d'une solution orale
Prescription en nombre de gouttes	Prescrire en quantité (mg, mcg, mmol, UI) plutôt qu'en volume et laisser l'infirmière ou le pharmacien convertir en volume (mL)	Confusion possible entre spécialités ayant plusieurs concentrations (morphine ; halopéridol)
Carence en vitamine D (Selon l'OFSP : carence grave < 25 nmol/L ; déficit : 25-50 nmol/L)	Dosage pour confirmer une carence uniquement chez les patients avec facteurs de risque (dont les patients âgés fragiles ; les insuffisants rénaux ; maladies métaboliques osseuses comme l'ostéoporose ; etc.) Initier une supplémentation par cholécalciférol si carence, tout en évitant les hautes doses de charge. Viser valeur optimale entre 50 et 75 nmol/L.	

D. Que retenir ?

Chez la personne âgée, l'identification et la réduction du nombre de médicaments pouvant favoriser les chutes est une première étape importante afin de limiter le risque global de chute.

Actuellement, si la littérature démontrant le lien entre les différents FRIDs et les chutes est encore pauvre ou de niveau de preuve encore insuffisant, ce sont essentiellement les effets indésirables connus de ces médicaments qui nous conduisent à les associer à une augmentation du risque de chute par différents mécanismes. Ainsi une certaine prudence est justifiée lors de leur prescription.

Enfin, il est également important de savoir identifier les médicaments susceptibles de diminuer la densité osseuse et ainsi de fragiliser l'os, à plus forte raison lorsqu'ils sont prescrits après une fracture ostéoporotique.

Remerciements

Berdoz P, Hars M, Fournier A, Desmeules J, Guignard B

Références

1. Van der Velde N et al. Chapter 17: Withdrawal of fall risk-increasing drugs. In: Huang AR, Mallet L. Medication-Related Falls in Older People Causative Factors and Management Strategies. Springer International Publishing Adis, Switzerland 2016: 199-211
2. Deandrea S et al. Risk factors for falls in older people in nursing homes and hospitals. A systematic review and meta-analysis. Arch Gerontol Geriatr 2013 ; 56:407-415
3. Trombetti A et al. Prévention de la chute: un enjeu de taille dans la stratégie visant à prévenir les fractures chez le sujet âgé. Rev Med Suisse 2009 ; 5:1318-24
4. Bowles SK. Chapter 4: Polypharmacy. In: Huang AR, Mallet L. Medication-Related Falls in Older People Causative Factors and Management Strategies. Springer International Publishing Adis, Switzerland 2016: 41-54
5. Lee J et al. Deprescribing fall-riskincreasing drugs (FRIDs) for the prevention of falls and fall-related complications: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open 2021;11:1-10
6. Gillespie LD et al. Interventions for preventing falls in older people living the community. Cochrane Database Syst Rev 2012(9):CD107146
7. Campbell AJ et al. Psychotropic medication withdrawal and home-based exercise program to prevent falls: a randomized controlled trial. J Am Geriatr Soc 1999;47:850-53
8. Iyer S et al. Medication withdrawal trials in people aged 65 years and older: a systematic review. Drug Aging 2008;25:1021-31
9. Hill KD, Wee R. Psychotropic drug-induced falls in older people: a review of interventions aimed at reducing the problem. Drug Aging 2012;29:15-30
10. Salonoja M, et al. Whitdrawal of psychotropic drugs decreases the risk of falls requiring treatment. Arch Gerontol Geriatr 2012;54(1):160-67
11. Pit SW, et al. A quality use of medicines program for general practitioners and older people: a cluster randomized controlled trial. Med J Aust 2007;187:23-30
12. Wang R, et al. Incidence and effects of polypharmacy on clinical outcome among patients aged 80+: a five-year follow-up study. PLoS One 2015;10(11):e0142123
13. Seppala LJ, et al. Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-analysis: III. Others. J Am Med Dir Assoc 2018;19(4):372e1-8
14. Lai SW, et al. Polypharmacy correlates with increased risk for hip fracture in the elderly: a population-based study. Medicine (Baltimore) 2010;89(5):295-99
15. Lu WH, et al. Effect of polypharmacy, potentially inappropriate medications and anticholinergic burden on clinical outcomes: a retrospective cohort study. CMAJ 2015;187(4):E130-37
16. Hajjar ER, et al. Polypharmacy in elderly patients. Am J Geriatr Pharmacother 2007;5(4):345-51
17. Chen Y, et al. Effects of drug pharmacokinetic/pharmacodynamics proprieties, characteristics of medication use, and relevant pharmacological interventions on fall risk in elderly patients. Ther Clin Risk Manag 2014;10:437-48
18. Park H et al. Medication associated with falls in older people : systematic review of publications from a recent 5-year period. Eur J Clin Pharmacol 2015 ; 71:1429-1440

19. Woolcott J et al. Meta-analysis of the Impact of 9 Medication Classes on Falls in Elderly Persons. Arch Intern Med 2009 ; 169(21):1952-1960
20. O'Neil C et al. Medications and Patient Characteristics Associated with Falling in the Hospital. J Patient Saf 2018 ; 14(1):27-33
21. Mendelson B et al. The Use of Sedative/Hypnotic Medication and Its Correlation With Falling Down in the Hospital. Sleep 1996 ; 19(9):698-701
22. Oderda L et al. Psychotropic-Related Hip Fractures : Meta-Analysis of First Generation and Second-Generation Antidepressant and Antipsychotic Drugs. Ann Pharmacother 2012 ; 46(7-8):917-28
23. Seppala LJ, et al. Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis: II. Psychotropics. J Am Med Dir Assoc 2018;19(4)
24. de Vries M, et al. Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis: I. Cardiovascular Drugs. J Am Med Dir Assoc 2018;19(4):371.e1-8
25. Beauchet O, et al. Médicaments et chute de la personne âgée. Annales de Gériatrie 2008;1(1):47-52
26. 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. J Am Geriatr Soc 2019;67(4):674-94
27. O'Mahony D, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. Age Ageing 2015;44(2):213-8
28. Ensrud KE, et al. Central nervous system active medications and risk for fractures in older women. Arch Intern Med 2003;163:327-32
29. Hubbard R, et al. Exposure to tricyclic and selective reuptake inhibitor antidepressants and the risk of hip fracture. Am J Epidemiol 2003;158:77-84
30. Savaskan E, et al. Recommendations for diagnosis and therapy of behavioral and psychological symptoms in dementia (BPSD). Praxis 2014 ;103(3):135-48
31. Katz IR. Optimizing atypical antipsychotic treatment strategies in the elderly. J Am Geriatr Soc 2004;52:S272-77
32. Iaboni A, Mulsant BH. Chapter 9: Psychotropic drugs. In: Huang AR, Mallet L. Medication-Related Falls in Older People Causative Factors and Management Strategies. Springer International Publishing Adis, Switzerland 2016: 105-24
33. Hien TT, et al. Atypical antipsychotic medications and risk of falls in residents of aged care facilities. J Am Geriatr Soc 2005;53:1290-95
34. Jalbert JJ, et al. Antipsychotic use and the risk of hip fracture among older adults afflicted with dementia. J Am Med Dir Assoc 2010;11:120-27
35. Landi F, et al. Psychotropic medications and risk for falls among community-dwelling frail older people: an observational study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2005;60:622-26
36. Bozat-Emre S, et al. Atypical antipsychotic drug use and falls among nursing home residents in Winnipeg, Canada. Int J Geriatr Psychiatry 2015;30:842-50
37. Huybrechts KF, et al. Comparative safety of antipsychotic medications in nursing home residents. J Am Geriatr Soc 2012;60:420-29
38. Tamblyn R, et al. A 5-year prospective assessment of the risk associated with individual benzodiazepines and doses in new elderly users. J Am Geriatr Soc 2005;53(2):233-41
39. van Strien AM, et al. Psychotropic medications, including short acting benzodiazepines, strongly increase the frequency of falls in elderly. Maturitas 2013;74(4):357-62
40. Balloková A, et al. Use of benzodiazepines and association with falls in older people admitted to hospital: a prospective cohort study. Drug aging 2014;31(4):299-310
41. National Institute for Health and Care Excellence (2011). Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: management. Nice guideline (CG113). <https://www.nice.org.uk/guidance/CG113>. Accessed 4 Oct 2021
42. Mallet L. Chapter 18: Benzodiazepine Withdrawal in the elderly: A practical approach. In: Huang AR, Mallet L. Medication-Related Falls in Older People Causative Factors and Management Strategies. Springer International Publishing Adis, Switzerland 2016: 213-22
43. Lavsa SM, et al. Influence of medications and diagnoses on fall risk in psychiatric inpatients. Am J Health Syst Pharm 2010;67:1274-80
44. D'Souza R, et al. Use of lithium in the treatment of bipolar disorder in late-life. Curr Psychiatry Rep 2011;13:488-92
45. Chew ML, et al. Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. J Am Geriatr Soc 2008;56:1333-41
46. Ensrud KE, et al. Central nervous system active medications and risk for fractures in older women. J Am Geriatr Soc 2002;50:1629-37
47. Olazarán J, et al. Psychotropic medications and falls in nursing homes: a cross-sectional study. J Am Med Dir Assoc 2013;14(3):213-17
48. McShane R, et al. Memantine for dementia. Cochrane database Syst Rev 2006;2:CD003154
49. Kallin K, et al. Drugs and falls in older people in geriatric care settings. Aging Clin Exp Res 2004;16(4):270-76
50. Lemay G. Chapter 11: Drugs for degenerative neurologic conditions: antiparkinson medications, cholinesterase inhibitors, and memantine. In: Huang AR, Mallet L. Medication-Related Falls in Older People Causative Factors and Management Strategies. Springer International Publishing Adis, Switzerland 2016: 135-46
51. Beckett NS, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med 2008;358(18):1887-98
52. SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. N Engl J Med 2015;373(22):2103-16
53. Tinetti ME, et al. Antihypertensive medications and serious fall injuries in nationally representative sample of older adults. JAMA Intern Med 2014;174(4):588-95
54. Dharmarajan TS, et al. Tolerability of antihypertensive medications in older adults. Drug Aging 2015;32:773-96
55. Ham AC, et al. Beta-blocker use and fall risk in older individuals: original results from two studies with meta-analysis. Br J Clin Pharmacol 2017;83:2292-2302
56. Leipzig RM, et al. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: II. Cardiac and analgesic drugs. J Am Geriatr Soc 1999;47:40-50
57. Salbu RL, et al. Chapter 12: Antihypertensives and cardiovascular medications. In: Huang AR, Mallet L. Medication-Related Falls in Older People Causative Factors and Management Strategies. Springer International Publishing Adis, Switzerland 2016: 147-60
58. Xiao X, et al. Thiazide diuretic usage and risk of fracture: a meta-analysis of cohort studies. Osteoporos Int 2018;29(7):1515-24
59. Taylor F, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2013:CD004816

60. Zeng JJJ, et al. Impact of white matter lesions on physical functioning and fall risk in older people: asystematic review. *Stroke* 2011;42:2086-90
61. Xiong Y, et al. Prestroke statins, progression of white matter hyperintensities. *Neurotherapeutics* 2014;11:606-11
62. Mallet L. Chapter 13: Glucose Control Medications. In: Huang AR, Mallet L. Medication-Related Falls in Older People Causative Factors and Management Strategies. Springer International Publishing Adis, Switzerland 2016: 161-67
63. Yale J, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada: Hypoglycemia. *Can J Diabetes* 2018; 42 (S1): S104-08
64. Alvarez CA, et al. Association of skeletal muscle relaxers and antihistamines on mortality, hospitalizations, and emergency department visits in elderly patients: a nationwide retrospective cohort study. *BMC Geriatr* 2015;15:2
65. Greene Naples J, et al. Chapter 14: Inappropriate medications and risk of falls in older adults. . In: Huang AR, Mallet L. Medication-Related Falls in Older People Causative Factors and Management Strategies. Springer International Publishing Adis, Switzerland 2016: 171-77
66. Collamati A, et al. Anticholinergic drugs and negative outcomes in the older population: from biological plausibility to clinical evidence. *Aging Clin Exp Res* 2016;28:25-35
67. de Almeida Abreu HC, et al. Incidence and predicting factors of falls of older inpatients. *Rev Saúde Pública* 2015;49:37
68. Kallin K, et al. Drugs and falls in older people in geriatric care settings. *Aging Clin Exp Res* 2004;16(4):270-6
69. Seppala LJ, et al. STOPPFall (Screening Tool of Older Persons Prescriptions in older adults with high fall risk): a Delphi study by the EuGMS task and finish group on Fall-Risk-Increasing Drugs. *Age and Ageing* 2021;28;50(4):1189-99
70. Munson JC, et al. Patterns of prescription drug use before and after fragility fracture. *JAMA Intern Med* 2016;176(10):1531-38
71. Mortensen SJ, et al. Medications as a Risk Factor for Fragility Hip Fractures: A Systematic Review and Meta-analysis. *Calcif Tissue Int* 2020;107(1):1-9
72. Nielsen J, et al. Termination of Clozapine Treatment Due to Medical Reasons: When Is It Warranted and How Can It Be Avoided? *J Clin Psychiatry* 2013;74(6)
73. Milovanovic DR, et al. Parameters of Calcium Metabolism Fluctuated during Initiation or Changing of Antipsychotic Drugs. *Psychiatry Investig* 2016;13(1):89
74. Stubbs B. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia in patients with schizophrenia: considerations in relation to bone mineral density. *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing* 2009;16(9):838-42
75. Kishimoto T, et al. Osteoporosis and fracture risk in people with schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 2012;25:415-29
76. Vestergaard P, et al. Anxiolytics, sedatives, antidepressants, neuroleptics and the risk of fracture. *Osteoporos Int* 2006;17(6):807-16
77. Randolph AC, et al. Tricyclic Antidepressant and/or γ -Aminobutyric Acid-Analog Use Is Associated With Fall Risk in Diabetic Peripheral Neuropathy. *J Am Geriatr Soc* 2019;67(6):1174-81
78. Zhou C, et al. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2018;29(6):1243-51
79. Khouri C, et al. Comment on Zhou et al.: Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2022;33(12):2653-55
80. Shen C, et al. Association between use of antiepileptic drugs and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *Bone* 2014;64:246-53
81. van der Burgh AC, et al. The Effects of Osteoporotic and Non-osteoporotic Medications on Fracture Risk and Bone Mineral Density Drugs 2021;81(16):1831-58
82. Aubry-Rosier B, et al. Severe spontaneous vertebral fractures after denosumab discontinuation: 3 cases reports. *Osteoporos Int* 2016;27:1923-25
83. Bischoff-Ferrari HA, et al. DO-HEALTH Research Group. Effect of Vitamin D Supplementation, Omega-3 Fatty Acid Supplementation, or a Strength-Training Exercise Program on Clinical Outcomes in Older Adults: The DO-HEALTH Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020;324: 1855-68
84. Ferrari S, Lamy O. COVID-19 – vitamin D – traitement de l'ostéoporose. *Rev Med Suisse* 2021;17(735):763-6482.
85. Coutaz M, et al. Gériatre et orthopédiste: un mariage heureux? *Rev Med Suisse* 2019; 15 : 2021-6
86. Ferrari SL, et al, on behalf of the SVGO. 2020 Recommendations for osteoporosis treatment according to fracture risk from the Swiss Association against Osteoporosis (SVGO). *Swiss Med Wkly* 2020;150:w20352
87. De Giorgi Salamun I, Schuster JP. Partie II: Traitements. A. Généralités. Chapitre 3: Prescription inappropriée et déprescription. In: Von Gunten A, et al. Vademecum de psychiatrie gériatrique. *Med & Hyg* 2021:172-75
88. Payne R et al. Association Between Prescription of Cardiovascular and Psychotropic Medications and Hospital Admission for Falls and Fractures. *Drugs Ageing* 2013; 30:247-54