

Poids
Atropinique et
médicaments
chez la
personne âgée

François Montastruc
Matinales de Pharmacologie
Médicale
12 Avril 2014



Systeme Nerveux Autonome

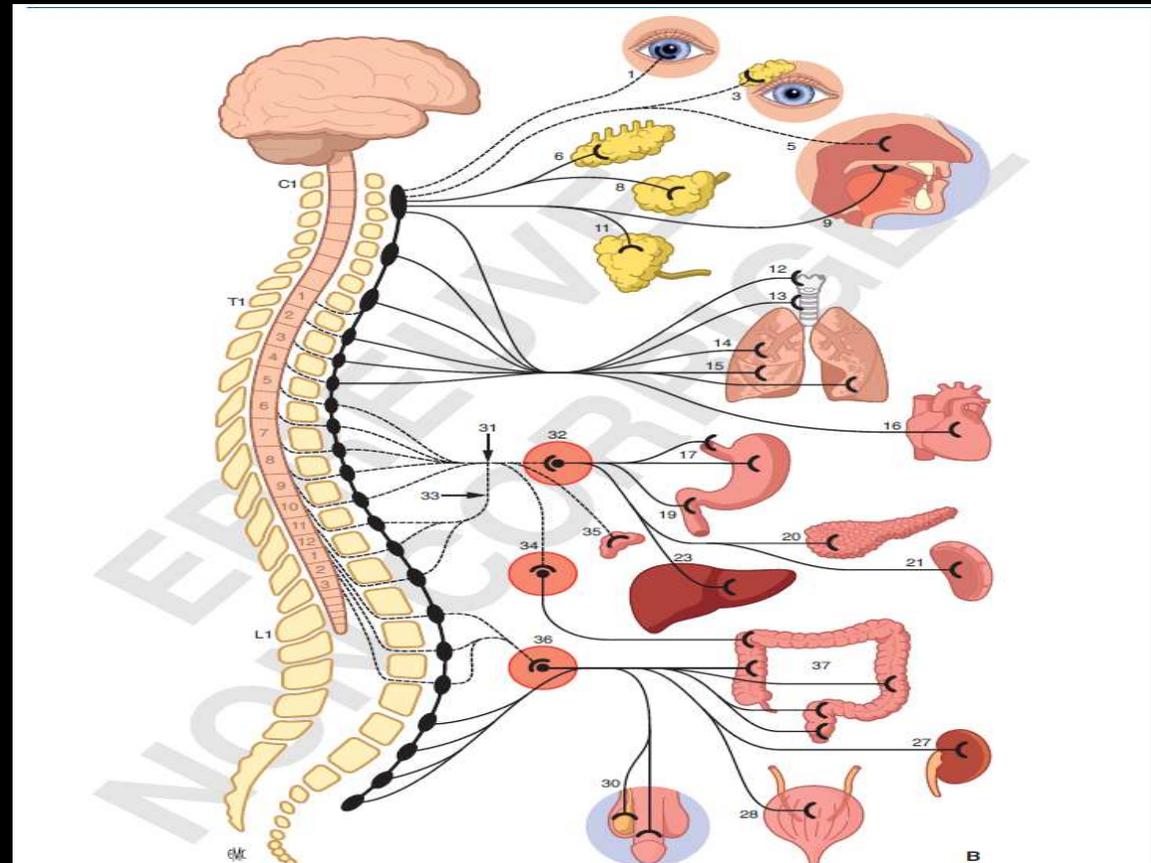


SN Orthosympathique
Adrénèrgique



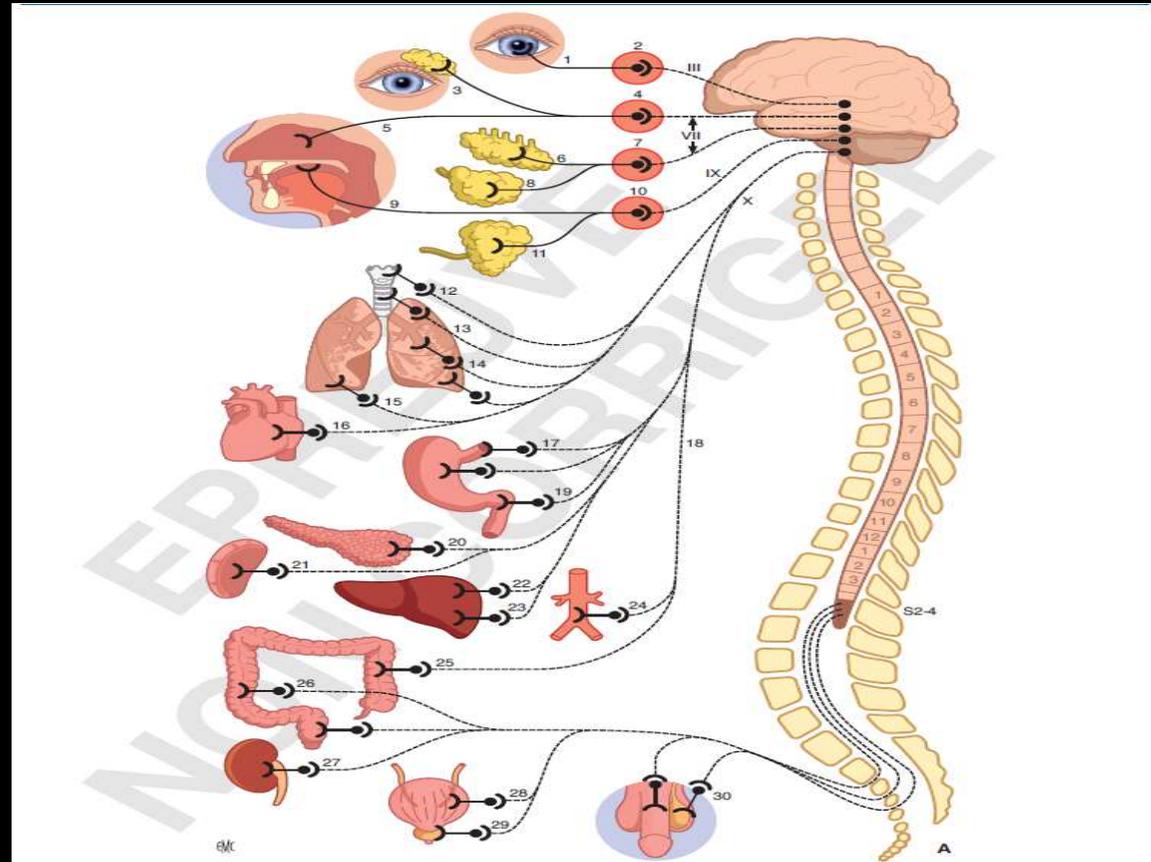
SN Parasymphathique
Cholinèrgique

Système Nerveux Orthosympathique



Construction en éventail
Pour réactions diffuses et généralisées

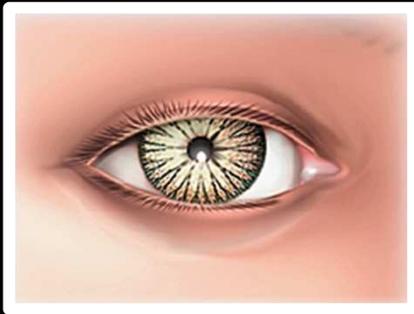
Système Nerveux Parasymphathique



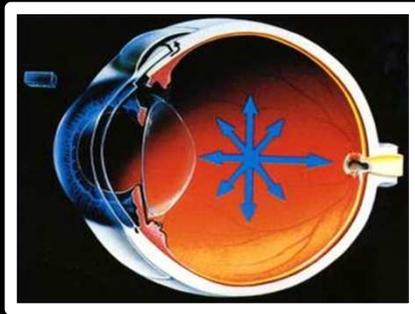
Construction en râteau
Pour régulations locales et
monoviscérales

Activation du système nerveux parasympathique

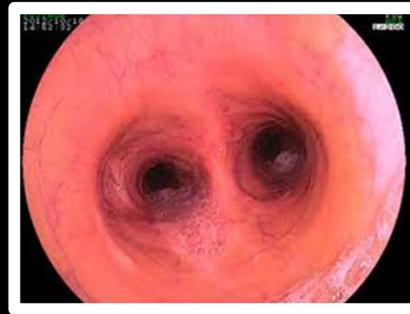
Libération Acétylcholine



Myosis



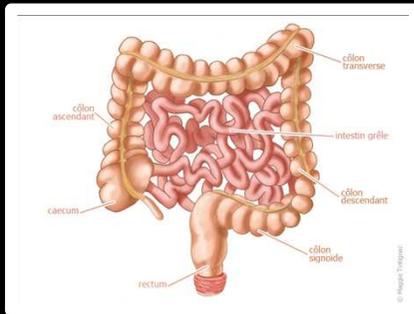
↓ T. intra-Occ



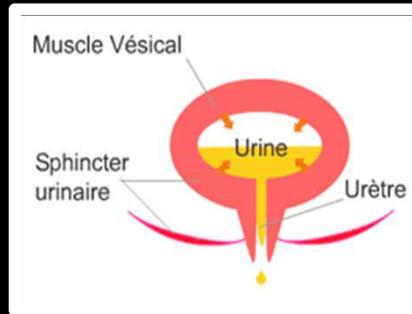
Bronchoconstriction



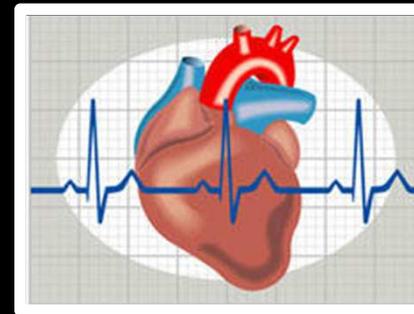
↑ sécrétions



↑ péristaltisme

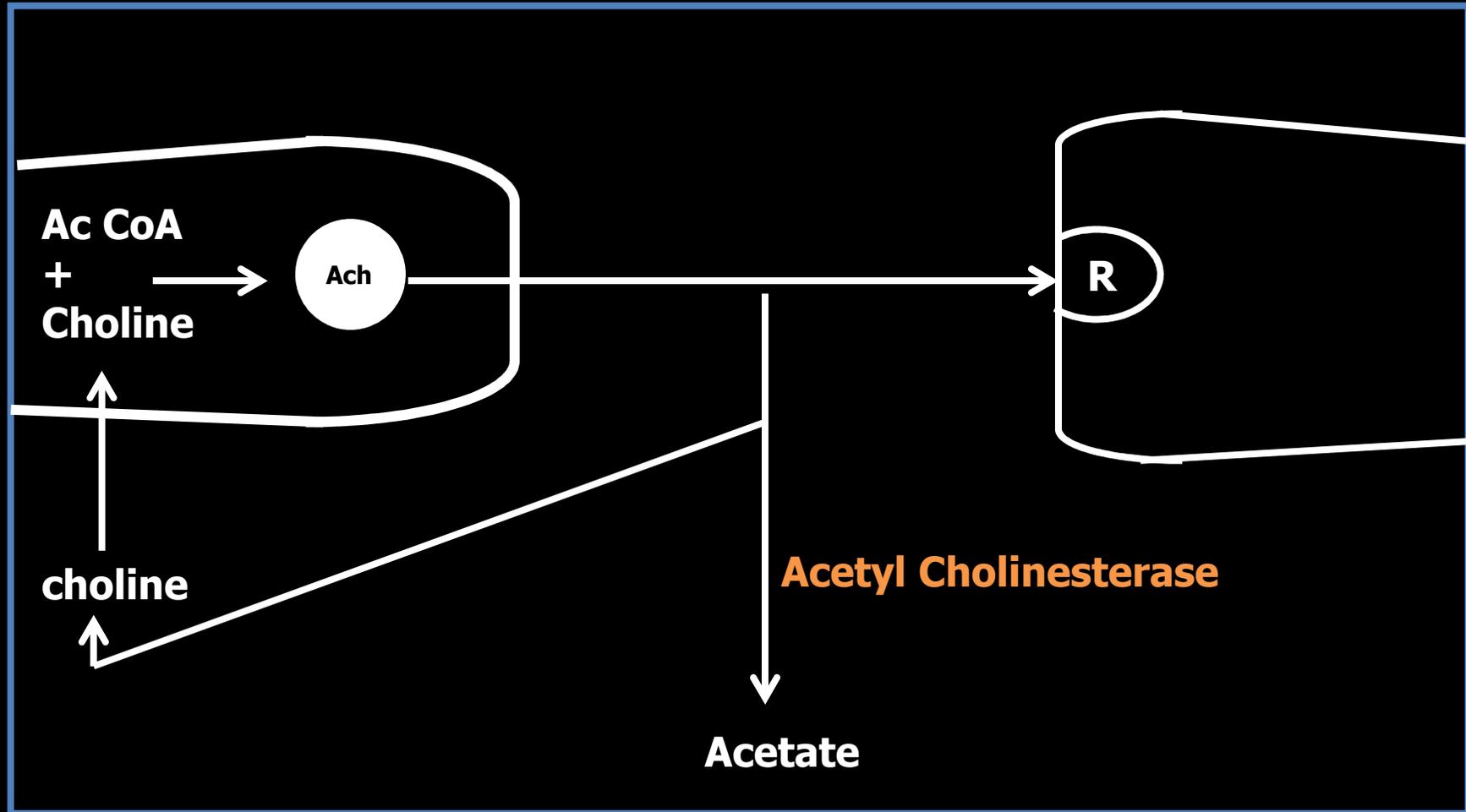


Miction



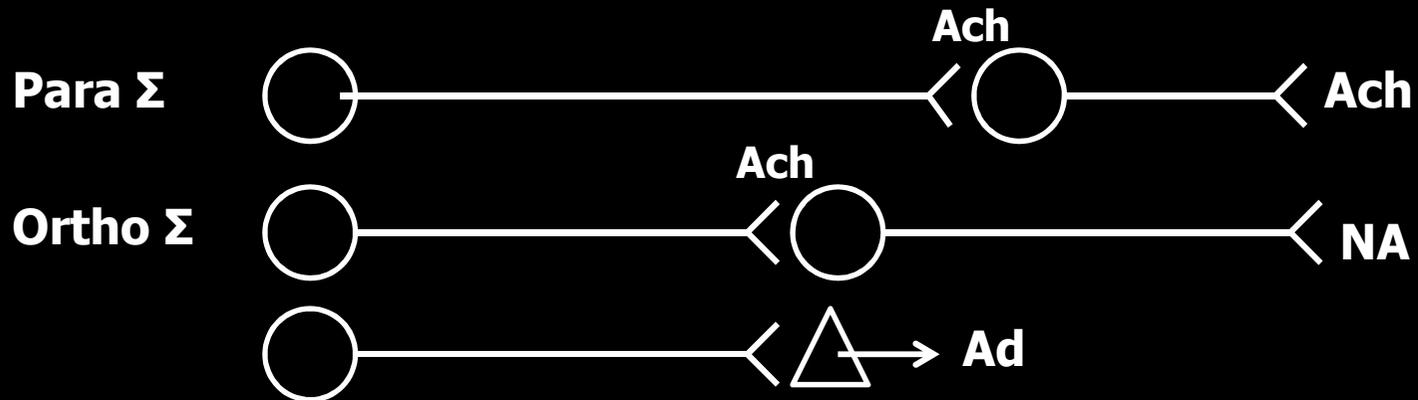
↓ Fréq cardiaque

Synapse Cholinergique



3 synapses cholinergiques

1- SN Autonome



2- Cerebro - Spinal



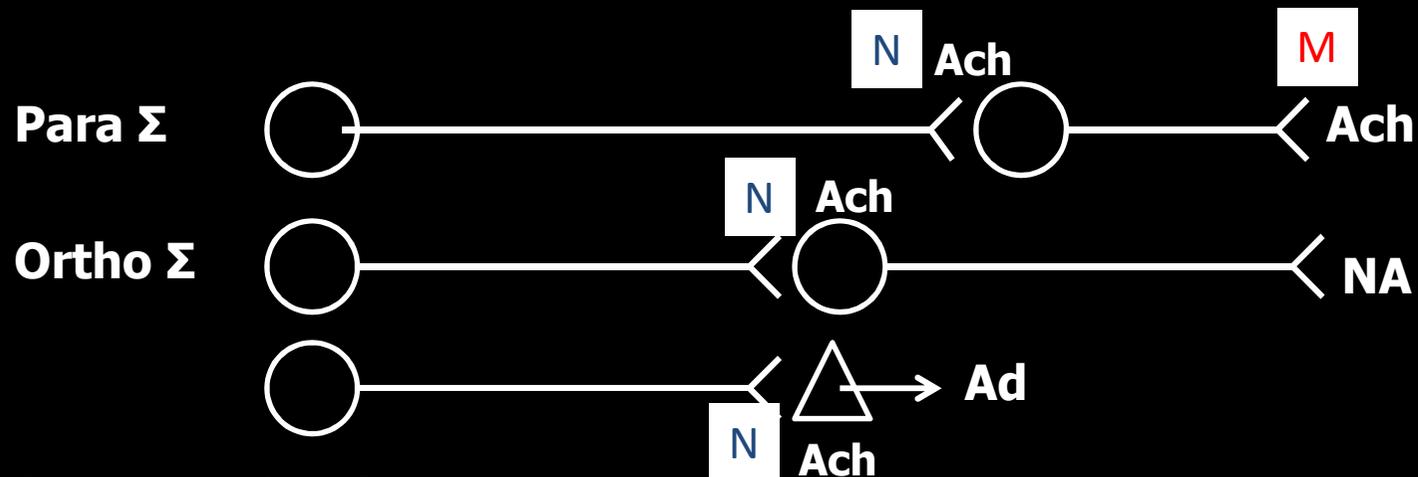
3- SNC

2 sous-types de récepteurs

Nicotiniques

Muscariniques

1- SN Autonome



2- Cerebro - Spinal



3- SNC

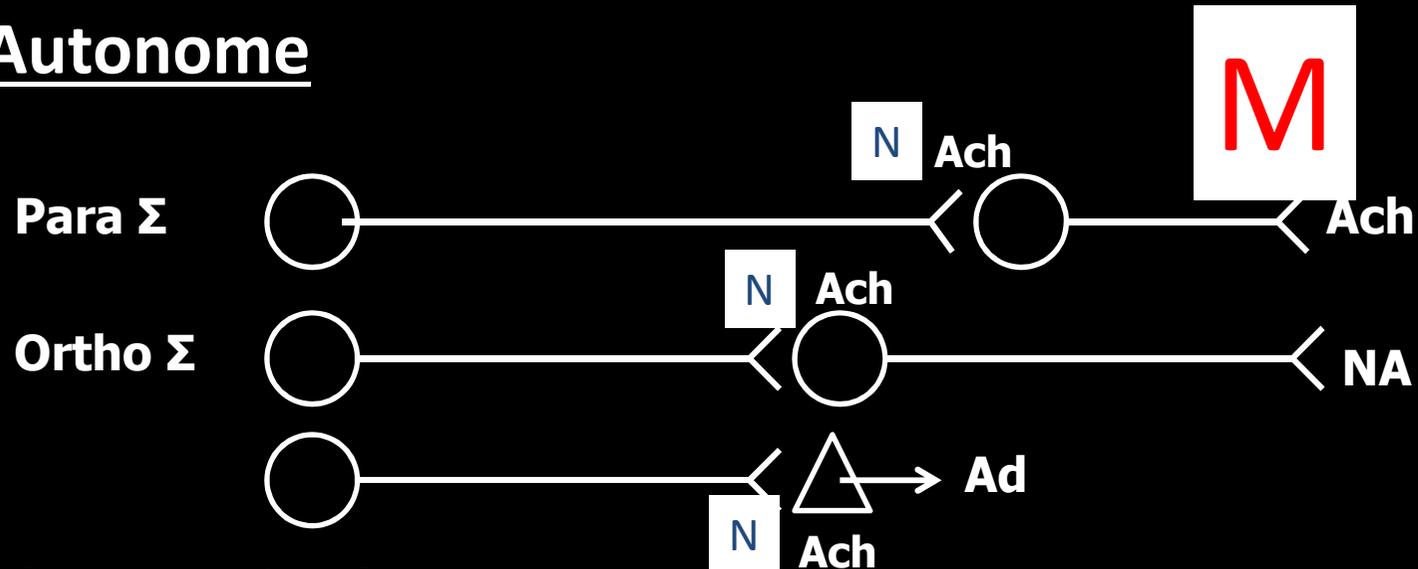
N + M

2 sous-types de récepteurs

Nicotiniques

Muscariniques

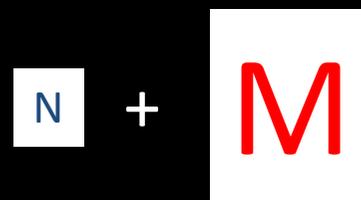
1- SN Autonome



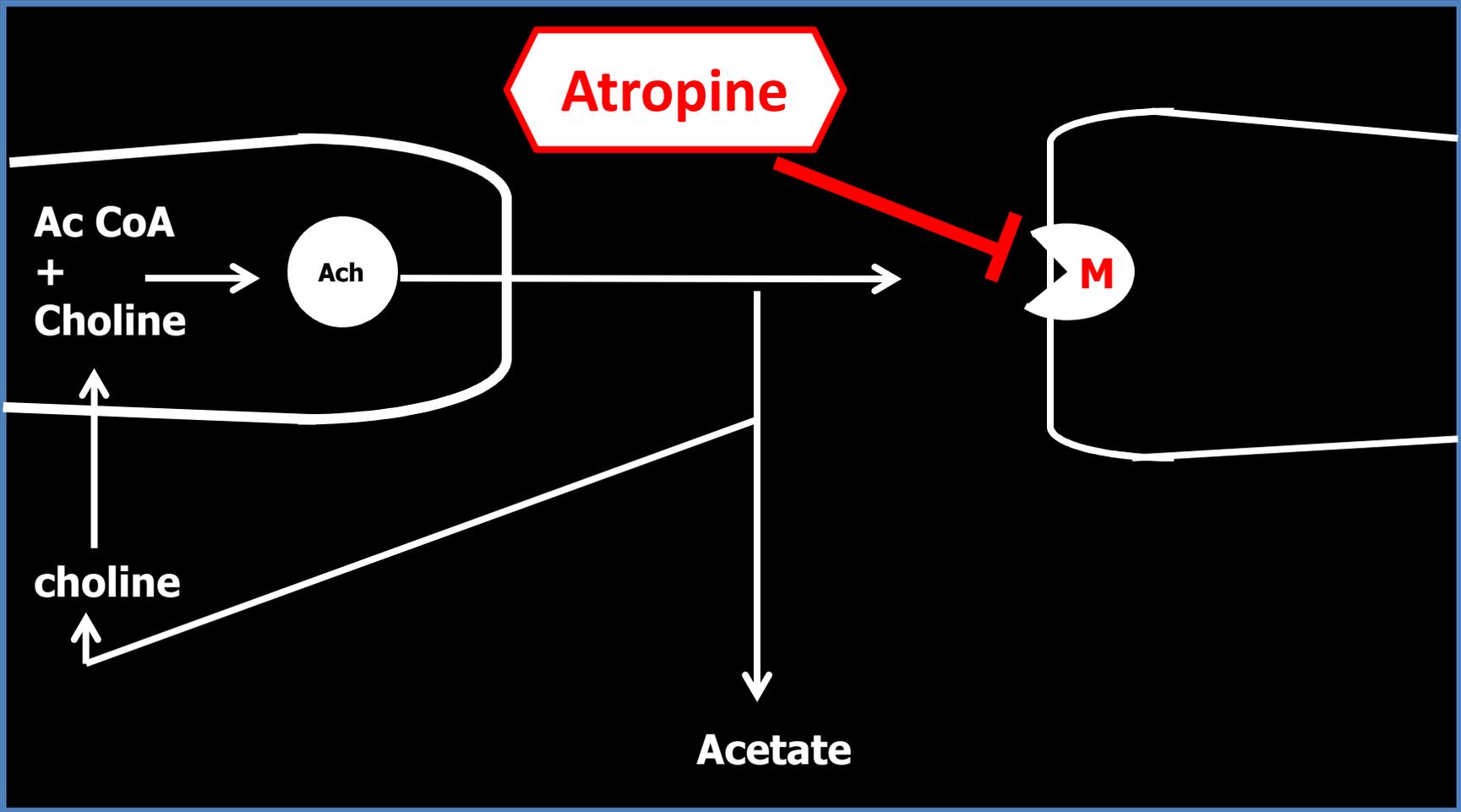
2- Cerebro - Spinal



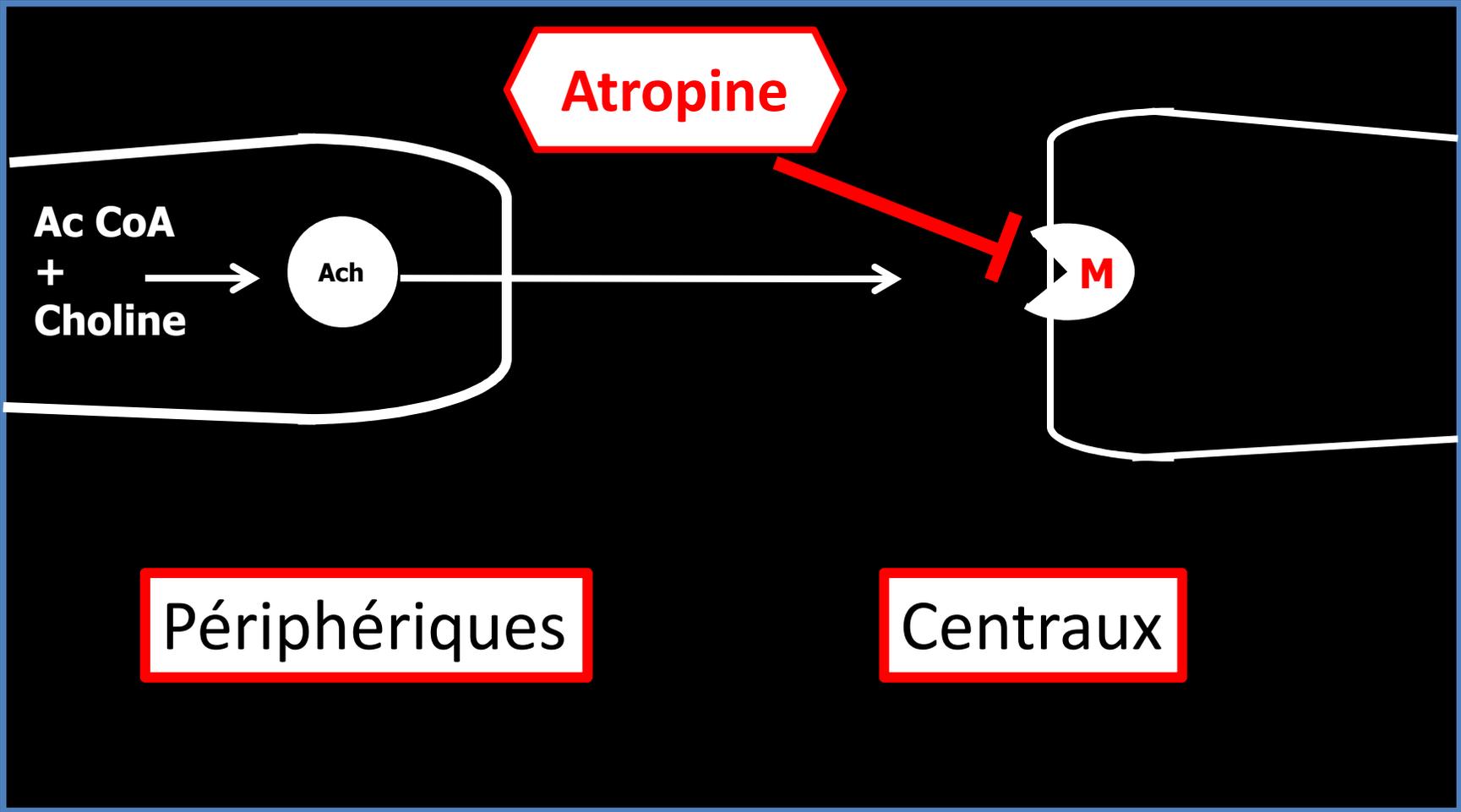
3- SNC



Effets atropiniques anti-muscariniques



Effets atropiniques anti-muscariniques



Effets atropiniques

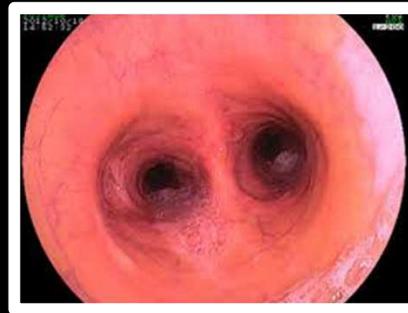
Périphériques



Mydriase



Glaucome



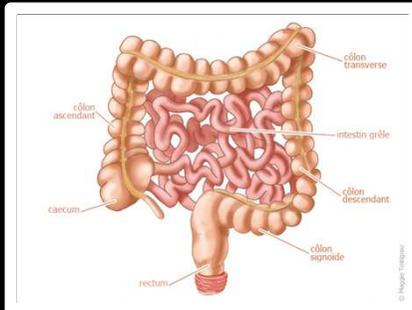
Bronchodilatation



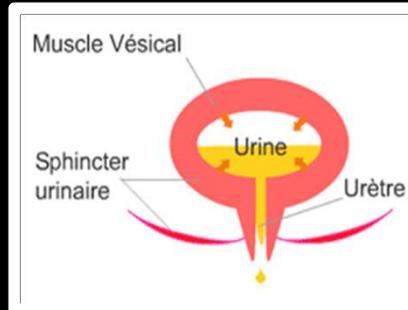
Xérostomie



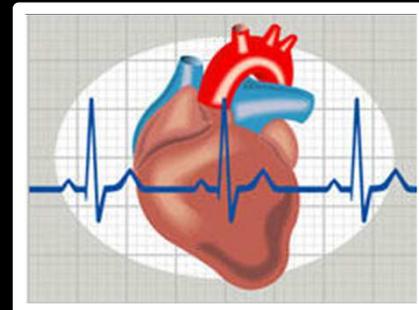
↓ Transpiration



RGO
Constipation



Dysurie



↑ Fréq cardiaque

Effet atropinique exploité en thérapeutique

- **Atropine**
 - Pré-anesthésie = protection des manifestations vagales
 - Bloc auriculo-ventriculaire ou atrio-ventriculaire
- **Scopolamine SCOPODERM®**
 - Antinaupathiques
 - Soins palliatifs
- **Antispasmodiques**
 - **Urinaires** oxybutinine DITROPAN® DRIPTANE®
 - **Digestifs** clidinium + chlordiazépoxyde LIBRAX®
- **Bronchodilatateurs**
 - ipratropium ATROVENT® tiotropium SPIRIVA®
- **«Centraux» antiparkinsoniens**
 - trihexyphenidyle ARTANE®
- **Collyres mydriatiques**
 - tropicamide MYDRIATICUM®

Propriétés latérales atropiniques

- Anti-H1 de première génération
- Neuroleptiques
- Antidépresseurs imipraminiques
 - clomipramine ANAFRANIL[®], amitriptyline LAROXYL[®]
- Antalgique
 - néfopam ACUPAN[®]
- Antiarythmique
 - disopyramide
- Automédication
 - aérophagie, toux...

Risque de base augmenté



Altérations physiologiques

Plusieurs médicaments

Atropiniques et listes de médicaments potentiellement « inappropriés »

Table 2. 2012 American Geriatrics Society Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults

Organ System or Therapeutic Category or Drug	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
<i>Anticholinergics (excludes TCAs)</i>				
First-generation antihistamines (as single agent or as part of combination products) Brompheniramine Carbinoxamine Chlorpheniramine Clemastine Cyproheptadine Dexbrompheniramine Dexchlorpheniramine Diphenhydramine (oral) Doxylamine Hydroxyzine Promethazine Triprolidine	Highly anticholinergic; clearance reduced with advanced age, and tolerance develops when used as hypnotic; greater risk of confusion, dry mouth, constipation, and other anticholinergic effects and toxicity. Use of diphenhydramine in special situations such as acute treatment of severe allergic reaction may be appropriate	Avoid	Hydroxyzine and promethazine: high; All others: moderate	Strong
Antiparkinson agents Benztropine (oral) Trihexyphenidyl	Not recommended for prevention of extrapyramidal symptoms with antipsychotics; more-effective agents available for treatment of Parkinson disease	Avoid	Moderate	Strong
Antispasmodics Belladonna alkaloids Clidinium-chlordiazepoxide Dicyclomine Hyoscyamine Propantheline Scopolamine	Highly anticholinergic, uncertain effectiveness	Avoid except in short-term palliative care to decrease oral secretions	Moderate	Strong

Atropiniques et listes de médicaments potentiellement « inappropriés »

Liste de médicament potentiellement inappropriés
(Laroche, 2007)

<i>Antalgiques</i>	
1	Indométacine par voie générale
2	Phénylbutazone (retiré du marché en 2008)
3	Association d'au moins deux AINS
<i>Médicaments ayant des propriétés atropiniques !!!</i>	
4	Antidépresseurs imipraminiques
5	Neuroleptiques phénothiazines
6	Hypnotiques atropiniques
7	Anti-histaminiques H1 atropiniques
8	Antispasmodiques atropiniques
9	Association de médicaments atropiniques



Echelle poids atropinique

Anticholinergic Drug Scale [ADS]

Niveau 3 : potentiel atropinique élevé		
Alimémazine*	Diphenhydramine	Piméthixène*
Amitriptyline	Dosulepine*	Phéniramine*
Atropine	Doxépine	Prométhazine
Bromphéniramine	Doxylamine*	Propériciazine*
Chlorphéniramine	Hydroxyzine	Scopolamine
Chlorpromazine	Imipramine	Solifénacine*
Clomipramine	Lévomépromazine*	Toltérodine
Clozapine	Méclozine	Trihéxyphénidyl
Cyamémazine*	Méquitazine*	Trimipramine
Dexchlorphéniramine*	Oxoméazine*	Tripolidine*
Dimenhydrinate	Oxybutinine	

Echelle poids atropinique

Anticholinergic Drug Scale [ADS]

Niveau 2 : effet atropinique habituellement observé à dose élevée		
Alizapride*	Cyproheptadine	Métopimazine*
Amoxapine*	Disopyramide	Oxcarbazépine
Carbamazépine	Loxapine	Pimozide
Cimétidine	Mépéridine	Ranitidine

Echelle poids atropinique

Anticholinergic Drug Scale [ADS]

Niveau 1 : potentiel atropinique démontré

Acide valproïque	Digoxine	Nifédipine
Alprazolam	Diltiazem	Nizatidine
Amantadine	Dipyridamole	Olanzapine
Ampicilline	Divalproex	Oxazépan
Azathioprine	Famotidine	Oxycodone
Bromocriptine	Fentanyl	Paroxétine
Captopril	Fluoxétine	Pipéracilline
Chlordiazépoxyde	Fluphénazine	Prednisolone
Chlorthalidone	Fluvoxamine	Sertraline
Clindamycine	Furosémide	Témazépan
Clonazépan	Gentamicine	Théophylline
Clorazépan	Hydrocortisone	Tramadol
Codéine	Isosorbide	Triamcinolone
Cortisone	Lopéramide	Triamtérène
Cyclosporine	Lorazépan	Warfarine
Déxaméthasone	Méthylprednisolone	
Diazépan	Morphine	

- En revenant de vacances, vous revoyez Mme D. 80 ans, vivant en Maison de retraite qui présente un syndrome confusionnel sur rétention aiguë d'urine
- ATCD : Epilepsie, Trouble du sommeil, arthrose
- Vous apprenez que votre remplaçant lui a prescrit, il y a 10 jours, de l'Oxybutynine Ditropan[®] 5 mg, 2 fois par jour
- Vous décidez de revoir l'ordonnance de votre patiente...

Ordonnance de Mme D.

- tramadol Contramal LP[®] 100 mg X2/j 1
- carbamazépine Tegretol LP[®] 400 mg X2/j 2
- diazépam Valium[®] 10 mg X2/j 1
- oxybutynine Ditropan[®] 5 mg X2/j 3
- alimémazine Théralène[®] 5mg 1cp au coucher 3

- Poids atropinique ?

Total =

10

- Un an après, vous revoyez Mme D pour un nouveau syndrome confusionnel
- On a diagnostiqué à Mme D au décours d'un épisode dépressif atypique, des troubles cognitifs (MMSE 19/30)
- Vous décidez de revoir l'ordonnance de votre patiente...

Ordonnance de Mme D

- lorazépam Temesta[®] 1mg X2/j 1
- amitriptyline Laroxyl[®] 150mg X1/j 3
- cyamémazine Tercian[®] 100mg X1/j 3
- trihexyphénidyle Artane[®] 2mg X2/j 3
- carbamazépine Tegretol LP[®] 400 mg X2/j 2
- Donépézil Aricept[®] 10 mg X1/j !
- Poids atropinique ? Total = 12

Poids atropinique en population

- Etude Pharmacoépidémiologie en officine
 - Population générale à Toulouse
 - 2815 ordonnances
 - 1/3 des prescriptions avec au moins 1 atropinique
- Parmi ces ordonnances atropiniques
 - Poids atropinique = $1,8 \pm 1,3$
 - Poids atropinique $\geq 2 \Rightarrow 27\%$

Poids atropinique en population

- Etude Pharmacoépidémiologie en officine
 - Population générale à Toulouse
 - 2815 ordonnances
 - 1/3 des prescriptions avec au moins 1 atropinique
- Médicaments avec poids atropiniques de 3 les plus prescrits
 - amitriptyline Laroxyl[®]
 - cyamémazine Tercian[®]
 - Oxoméazine Toplexil

Etude de la qualité de prescriptions chez le patient DTA

F. Montastruc, A. Piau, V. Gardette, C. Cantet, M. Lapeyre-Mestre, JL Montastruc, B. Vellas, S. Andrieu et Groupe REAL.FR

- Méthode
 - Cohorte prospective multicentrique REAL.FR de patients DTA (MMSE 26-10) (n=686)
 - Suivi 4 ans
 - Liste de ML Laroche (médicaments potentiellement inappropriés)
- Résultats
 - **46% IC 95% [43%-50%] de prescriptions de Médicaments potentiellement inappropriés**
 - Vasodilatateurs cérébraux = 30%
 - **Atropiniques = 16%**
 - Benzodiazepines à longue $\frac{1}{2}$ vie = 8,5%

↑ Effets indésirables

Table 2. Increased Anticholinergic Adverse Effects Associated With Higher Anticholinergic Risk Scale Scores

Anticholinergic Risk Scale Score	No. of Anticholinergic Adverse Effects, No. (%)				P Value ^a	
	0	1	2	≥3	Between Group	Overall
Retrospective geriatric evaluation and management cohort						<.001
0 (n=70)	26 (37.1)	26 (37.1)	13 (18.6)	5 (7.1)		
1-2 (n=32)	7 (21.9)	7 (21.9)	8 (25.0)	10 (31.3)	.006 ^b	
≥3 (n=30)	1 (3.3)	5 (16.7)	12 (40.0)	12 (40.0)	.12 ^c	
Prospective primary care cohort						<.001
0 (n=82)	41 (50.0)	27 (32.9)	12 (14.6)	2 (2.4)		
1-2 (n=26)	2 (7.7)	8 (30.8)	13 (50.0)	3 (11.5)	<.001 ^b	
≥3 (n=9)	1 (11.1)	1 (11.1)	2 (22.2)	5 (55.6)	.05 ^c	

Risque de chutes



Table 3. Univariate and Multivariate Incidence Rate Ratios for Risk Factors of Falling

Variable	Incidence Rate Ratio (95% Confidence Interval)	
	Univariate	Multivariate*
Drug Burden Index category		
0	1	
<1	1.69 (1.22–2.34) .002	1.61 (1.17–2.23) .005
≥1	2.11 (1.47–3.04) <.001	1.90 (1.30–2.78) .001

Associations between drug burden index and falls in older people in residential aged care. Wilson NM et al. J Am Geriatr Soc. 2011;59:875-80

Troubles de la mémoire et mortalité

mercredi 6 juillet 2011 LE FIGARO

12 sciences MÉDECINE

Seniors : ces médicaments qui augmentent la mortalité

Plus de 70 molécules très prescrites favoriseraient le déclin cognitif des personnes âgées.

ANNE JOUAN

GÉRIATRIE De nombreux médicaments consommés régulièrement par les personnes âgées entraînent un déclin cognitif. Ces molécules dont certaines sont vendues sans ordonnance ont pour particularité d'avoir ce que l'on appelle un effet anticholinergique. Il s'agit en fait d'une substance appartenant à une classe pharmacologique de composés visant à réduire les effets de l'acétylcholine, un neurotransmetteur cérébral qui joue un rôle de médiateur dans le système nerveux. Conséquence : les patients ont des troubles de l'équilibre, de la vision, de la mémoire, une faiblesse musculaire ou encore un discours incohérent.

L'Agence du médicament procède à un réexamen de la balance bénéfice-risque de plus d'une centaine de molécules

Ces médicaments sont des antidépresseurs (Elavil, Laroxyl, Tofranil), des tranquillisants (Largactil, Terlizine), des antitussifs (Broncalene, Broncorinol), des antihypertenseurs (Atenolol), des diurétiques (Aldalix, Furosemide), des antiasthmatiques (Asmabec, Beclotel), des antiépileptiques (Tegretol) mais aussi des molécules prescrites dans le traitement du glaucome (Azarga, Comhigan, Cosopt) ou pour les incontinences urinaires (Ditropan, Oxybutynine). Ces effets secondaires sont connus puisqu'en 2009, une équipe du CHU de Saint-Étienne avait déjà pointé ce problème dans un article de la Revue neurologique.

Une étude plus large, menée sur 13 000 personnes de plus de 65 ans pendant deux ans dans des universités anglaises et américaines et financée par the Medical Research Council va plus loin. Publiée dans le *Journal of the American Geriatrics Society*, elle estime que les médicaments ayant un effet anticholinergique augmentent la mortalité des personnes âgées. Ainsi, 20 % des patients qui prenaient plusieurs médicaments ayant cet effet sont décédés durant les deux années de l'étude contre seulement 7 % des patients ne prenant aucun médicament ayant un effet anticholinergique. Le lien de cause à effet est simple : comme ces médicaments font augmenter les chutes, la mortalité progresse.

« Cette hausse des décès était pressentie », estime le Pr Olivier Saint-Jean, chef du service gériatrie à l'hôpital européen Georges-Pompidou (Paris). « Ce n'est pas surprenant, observe de son côté le Dr Olivier de Ladouette, psychiatre et gériatre (Pitié-Salpêtrière, à Paris). En gériatrie, nous connaissons tous ces produits. Le problème, c'est que si certains sont très clairement identifiés comme ayant un effet anticholinergique (comme les antidépresseurs de première génération, ou d'autres produits régulièrement prescrits en urologie pour l'incontinence), d'autres avancent un peu plus masqués. »

Ordonnances pléthoriques

Le Pr Jean-Louis Montastruc, chef du service de pharmacologie du CHU de Toulouse, juge que cette observation de la hausse de la mortalité constitue une nouveauté : « À chaque fois que cela est possible, il faut prescrire un autre médicament n'ayant pas de propriétés atropiniques. Il est clair que chez les personnes âgées, ce type de molécule

De nombreux médicaments consommés régulièrement entraînent des troubles de l'équilibre, de la vision, de la mémoire, une faiblesse musculaire ou encore un discours incohérent.



les doit être évité. C'est d'autant plus facile que dans la majorité des cas, il existe des alternatives. »

Cette hausse de la mortalité liée à l'effet des surprescriptions médicales chez des personnes âgées. « Les gériatres doivent être attentifs face aux ordonnances pléthoriques et ne doivent pas hésiter à supprimer tous les produits contenant

des anticholinergique », insiste le Dr de Ladouette. « Il ne faut pas pour autant retirer ces médicaments du marché, tempère le Pr Saint-Jean. Car si ces molécules sont susceptibles d'être délétères chez les seniors, ils ne le sont pas pour le reste de la population. Et depuis plusieurs années, on observe une baisse des prescriptions de neuroleptiques dans les maisons de retraite, les hôpitaux et en médecine de ville. »

Actuellement, l'Agence du médicament procède à un réexamen de la balance bénéfice-risque de plus d'une centaine de molécules. Cette réévaluation devrait prendre fin d'ici à la fin de l'année. Lors de la présentation de la réforme du système le 23 juin dernier, Xavier Bertrand avait estimé que « nous consommons trop de médicaments en France et aussi qu'il y a trop de médicaments ». ■

C Fox, « Anticholinergic Medication Use and Cognitive Impairment in the Older Population : The Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study » JAGS 2011

Mais aussi...

- Rétentions urinaires
- Constipations et iléus paralytiques
- Glaucome aigu à angle fermé
- RGO
- ...

Conclusion

1. Trop de médicaments atropiniques commercialisés
2. Tous = effets indésirables
 - Surtout personne âgée
 - Même par voie locale
3. En pratique
 - Attention chez la personne âgée
 - Eviter les associations!
 - Psychotropes +++
 - On peut toujours prescrire un médicament non atropinique !



Poids
Atropinique et
médicaments
chez la
personne âgée

François Montastruc
Matinales de Pharmacologie
Médicale
12 Avril 2014

