

Détecter et évaluer l'impact des médicaments anticholinergiques

Pr CHANTAL CSAJKA^{a,b}, CATHERINE BRÉMOND^b et Pr PIERRE OLIVIER LANG^{c,d}

Rev Med Suisse 2017; 13: 1931-7

Réduire les prescriptions inappropriées doit être une préoccupation médicale du quotidien, notamment chez les patients les plus âgés. Plus particulièrement, les médicaments à effet anticholinergique (anti-ACh), qui ne sont pas tous classés comme anti-ACh, sont largement prescrits pour des indications très diverses (pathologies obstructives pulmonaires, anxiété, insomnie, incontinence urinaire, maladie de Parkinson, insuffisance cardiaque congestive). Leur prescription est cependant associée à une altération de la qualité de vie, et une augmentation de la morbi-mortalité.

Les outils de détection des prescriptions inappropriées et les échelles cliniques quantifiant le fardeau anti-ACh contribuent à sécuriser et à optimiser, malgré certaines limitations, la prescription de ces molécules dans cette population vulnérable.

Detecting and assessing the impact of anticholinergic medications

Limitation of inappropriate prescribing must be a medical concern in daily practice especially in older patients. In particular, anticholinergic drugs (anti-ACh), which are not all explicitly classified as anti-ACh, are commonly prescribed for a wide range of indications (pulmonary obstructive diseases, anxiety, insomnia, urinary incontinence, Parkinson's disease, congestive heart failure). Their prescription is however associated with a reduced quality of life and increased morbidity and mortality.

Tools detecting inappropriate prescriptions and clinical scales that quantify the anti-ACh burden contribute, despite some limitations, to secure and optimize these drugs' prescription in this vulnerable population.

INTRODUCTION

Chez les patients âgés, la pharmacothérapie est une intervention qui comporte des risques, en particulier chez les patients fragiles, polyopathologiques et/ou très âgés (≥ 85 ans) et dont les bénéfices doivent avant tout se mesurer en termes de fonctionnalité et de qualité de vie.¹ Les médicaments aux effets anticholinergiques (anti-ACh), communément prescrits dans le traitement, entre autres, de l'hyperactivité vésicale, de l'insuffisance cardiaque, de la dépression, des troubles

psycho-comportementaux associés aux démences, des allergies et des bronchopathies obstructives, exposent particulièrement les patients âgés à un risque accru d'effets indésirables (figure 1). Si certaines molécules ont une action anti-ACh bien connue et parfois recherchée, d'autres ont des propriétés anti-ACh cachées, souvent méconnues et parfois délétères (tableau 1).²

MÉDICAMENTS À EFFETS ANTI-ACH

L'acétylcholine (ACh) est impliquée dans de multiples processus physiologiques au niveau du système nerveux central et périphérique (tableau 2). Par définition, un médicament anti-ACh, ou en ayant ces effets, est une molécule qui inhibe la fixation de l'ACh sur les récepteurs nicotiques et, plus majoritairement, muscariniques.

Les patients âgés ont la particularité de cumuler un risque d'exposition élevé à ces molécules et une sensibilité accrue aux effets anti-ACh.³ En effet, le cumul des comorbidités favorise la polymédication; les modifications du métabolisme hépatorénal et l'augmentation de perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (BHE) favorisent la iatrogénie. Les effets anti-ACh périphériques et centraux augmentent la morbidité et la mortalité, favorisent la perte d'autonomie fonctionnelle, et altèrent la qualité de vie des patients âgés.³⁻⁶ Si ces effets sont parfois mineurs ou transitoires, ils peuvent aussi avoir des conséquences dramatiques.³

Effets secondaires périphériques

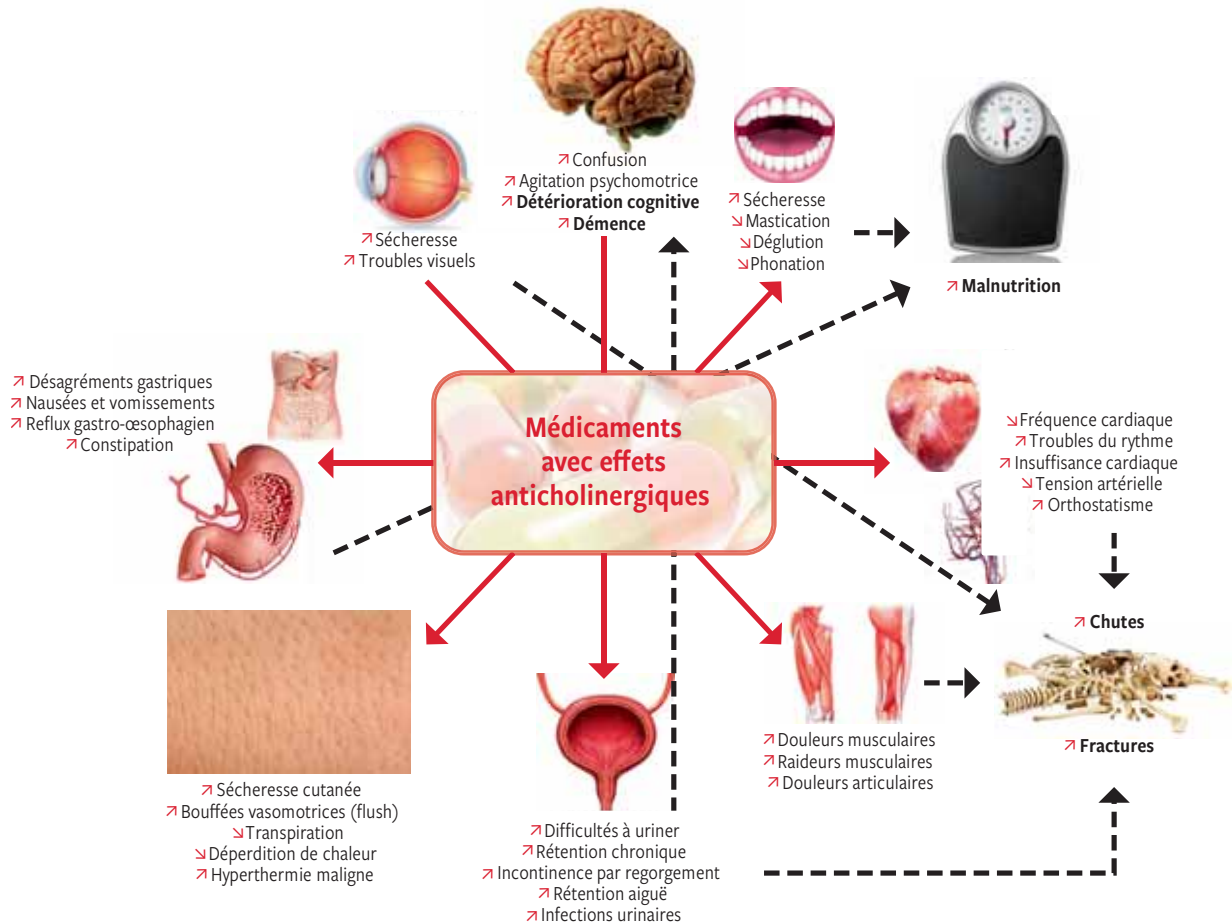
Constipation, rétention urinaire, xérostomie/xérophtalmie, tachycardie, troubles de l'accommodation, mydriase et/ou dérèglement de la thermorégulation avec hyposudation sont les principaux décrits. Si ces effets se résument à un inconfort chez la plupart des personnes plus jeunes, chez les patients âgés ils sont la cause de complications en cascade en interagissant avec les comorbidités et/ou les syndromes gériatriques. La sécheresse buccale a ainsi des conséquences fonctionnelles sur la mastication et la déglutition et favorise la malnutrition. Elle contribue aussi aux pathologies buccodentaires (caries, candidoses) compromettant le port des prothèses et majore le risque d'infection respiratoire.⁷ Les troubles de l'accommodation augmentent le risque de chute et de fracture.³ La tachycardie précipite ou aggrave les comorbidités cardiaques.³ La constipation et les troubles urinaires induisent fécalome et rétention urinaire puis état confusionnel aigu.⁸ Le dérèglement de la thermorégulation favorise les hyperthermies et, en période de canicule, le risque de coup de chaleur (figure 1).⁹

^aSection des sciences pharmaceutiques, Université de Genève, 1211 Genève 4 et Université de Lausanne, 1011 Lausanne, ^bCentre de pharmacie communautaire, PMU, 1011 Lausanne, ^cHealth and Wellbeing Academy, Anglia Ruskin University, East Rd, Cambridge CB1 1PT, Royaume-Uni, ^dService de gériatrie et de réhabilitation gériatrique, CHUV et Université de Lausanne, 1011 Lausanne pierre-olivier.lang@chuv.ch

FIG 1

Présentation des effets indésirables associés aux médicaments à effet anti-ACh

Les systèmes physiologiques impliqués (flèches très pleines rouges) et leurs interactions avec les principaux syndromes gériatriques (flèches pointillées noires) sont détaillés.



Effets secondaires centraux

Les effets anti-ACh centraux se manifestent principalement par des troubles de la mémoire, une atteinte des fonctions exécutives, la désorientation temporo-spatiale, et des troubles psycho-comportementaux (hallucinations, agitation psychomotrice) (figure 1). Les traitements à effets anti-ACh sont aussi associés à un risque accru d'état confusionnel aigu qui cependant n'est pas toujours réversible, notamment chez les patients déments.¹⁰ L'utilisation régulière de ces médicaments est associée à un risque majoré de détérioration cognitive.^{11,12}

COMMENT MESURER LA CHARGE ANTI-ACh?

La volonté de pouvoir mesurer la charge anti-ACh des médicaments et de développer des outils fiables quantifiant le risque d'exposition aux anti-ACh remonte aux années 80. Les premiers tests, in vitro, mesuraient l'effet selon un niveau d'équivalence anti-ACh à l'atropine.¹³ S'ils sont encore considérés comme le gold standard, ces tests sont d'une utilité limitée pour la pratique car ils ne tiennent pas compte de la pharmacodynamique des molécules (passage ou non de la BHE par exemple). Ainsi, un médicament avec un équivalent anti-ACh élevé qui ne franchit pas la BHE sera mieux toléré

qu'une molécule moins anti-ACh mais qui pénètre l'encéphale. Plus récemment, des échelles d'évaluation de la charge anti-ACh des médicaments courants utilisables en clinique ont été développées.^{2,14-16}

Échelles d'évaluation de l'effet anti-ACh

Près d'une douzaine d'échelles ont été élaborées selon l'avis d'experts et/ou une démarche consensuelle à partir de revues de la littérature et de critères biologiques (affinité aux récepteurs muscariniques) et/ou cliniques (surtout les effets indésirables cognitifs et fonctionnels). Toutes répertorient les médicaments ayant un effet anti-ACh et catégorisent le risque de survenue d'effets indésirables selon la charge anti-ACh selon 4 niveaux de risque (de 0 à 3 – 0 indique l'absence d'effet anti-ACh et 3 un risque marqué). Les 3 échelles les plus utilisées sont l'Anticholinergic Risk Scale (ARS), l'Anticholinergic Cognitive Burden (ACB) et l'Anticholinergic Drugs Scale (ADS).² Leur capacité à prédire le fardeau anti-ACh et la survenue d'un état confusionnel, d'un déclin cognitif et autres effets anti-ACh périphériques a été très étudiée.^{3,17-19} Leur comparaison est cependant limitée par des choix méthodologiques (critères d'inclusion, diversité des niveaux de risque attribué à tel ou tel médicament, arbitrage subjectif d'expert) et l'hétérogénéité des pharmacopées à l'échelle internationale.^{2,14-16} Il en

TABLEAU 1 Médicaments à effets anticholinergiques

Les molécules sont présentées par ordre alphabétique, le niveau de risque d'effets indésirables (niveau 1 à 3) et le niveau de preuve (selon le nombre d'études mentionnant cet effet) est également donné. Par exemple, pour l'alprazolam (Xanax) un risque faible de niveau 1 est communément reconnu car une majorité d'étude (n = 4) concluent à ce niveau de risque contre une seule étude pour un risque de niveau 3. Les médicaments présentés en italique correspondent à des molécules pour lesquelles plusieurs niveaux de risque anticholinergique ont été décrits dans la littérature.

^aAdministration non systémique du médicament; ^bPas ou très peu de passage au-travers de la barrière hémato-encéphalique (BHE); ^cPassage au-travers la BHE, mais perméabilité cérébrale limitée et dépendante des protéines d'efflux Pgp; ^dNon commercialisé en Suisse.

Dénomination commerciale internationale (DCI)	Spécialités	Risque élevé Niveau 3	Risque moyen Niveau 2	Risque faible Niveau 1	Dénomination commerciale internationale (DCI)	Spécialités	Risque élevé Niveau 3	Risque moyen Niveau 2	Risque faible Niveau 1
<i>Alprazolam</i>	Xanax	n=1		n=4	<i>Diazépam</i>	Valium			n = 5
<i>Amantadine</i>	Symmetrel		n=2	n=2	<i>Digoxine^c</i>	Digoxine Sandoz			n = 4
<i>Amitriptyline^c</i>	Surmontil	n=7			<i>Diltiazem^c</i>	Dilzem			n = 1
<i>Aripiprazole^c</i>	Abilify			n = 1	<i>Diménhydrinate</i>	Trawell gums	n = 2		
<i>Asénapine</i>	Sycrest			n = 1	<i>Diphénhydramine</i>	Benocten	n = 4		
<i>Aténolol^b</i>	Tenormin			n = 2	<i>Dipyridamole^b</i>	Asasantine			n = 2
<i>Atropine</i>	Atropin Sulfat	n = 5			<i>Dompéridone^b</i>	Motilium			n = 1
<i>Azathioprine^b</i>	Imurek			n = 1	<i>Doxépine</i>	Sinquan	n = 5		
<i>Baclofène</i>	Liorésal	n = 2			<i>Doxylamine</i>	Sanalepsi N	n = 1		
<i>Bénazépril^b</i>	Cibacen			n = 1	<i>Entacapone^b</i>	Stalevo			n = 1
<i>Bétaxolol^a</i>	Betoptic			n = 1	<i>Escitalopram</i>	Cipralax			n = 1
<i>Bisacodyl^a</i>	Dulcolax			n = 1	<i>Fentanyl</i>	Durogesic			n = 2
<i>Bromocriptine^c</i>	Parlodel			n = 1	<i>Fésotérodine^c</i>	Toviaz	n = 1		
<i>Bupropion</i>	Zyban			n = 2	<i>Fexofénadine^c</i>	Telfast		n = 2	
<i>Captopril</i>	Captopril			n = 2	<i>Fluoxétine</i>	Fluctine			n = 4
<i>Carbamazépine</i>	Tégrétole		n = 2	n = 1	<i>Flurazépam</i>	Dalmadorm			n = 1
<i>Carbidopa/Lévodopa</i>	Stalevo			n = 3	<i>Fluticasone-salmétérol^a</i>	Seretide			n = 1
<i>Céfamandole^b</i>	Mandokef			n = 1	<i>Fluvoxamine</i>	Floxyfral			n = 4
<i>Célécoxib</i>	Celebrex			n = 1	<i>Furosémide</i>	Lasix	n = 1		n = 2
<i>Cétirizine^c</i>	Zyrtec		n = 3	n = 1	<i>Gentamicine^a</i>	Diprogenta			n = 1
<i>Chlorphénamine</i>	Arbid N	n = 6			<i>Guaïfénésine (codéine)</i>	Resyl plus			n = 1
<i>Chlortalidone</i>	Hygroton			n = 2	<i>Halopéridol</i>	Haldol		n = 1	n = 2
<i>Ciclosporine^c</i>	Sandimmun			n = 1	<i>Hydrocodone</i>	Hydrocodone Streuli		n = 1	
<i>Citalopram^c</i>	Seropram			n = 2	<i>Hydrocortisone^a</i>	Alfacortone			n = 2
<i>Clémastine</i>	Tavegyl	n = 2			<i>Hydroxyzine</i>	Atarax	n = 4		
<i>Clidinium</i>	Librax			n = 1	<i>Imipramine^c</i>	Tofranil	n = 6		
<i>Clindamycine</i>	Dalacin			n = 1	<i>Ipratropium^a</i>	Atrovent	n = 1		
<i>Clomipramine</i>	Anafranil	n = 3			<i>Isosorbide</i>	Isoket			n = 2
<i>Clonazépam</i>	Rivotril			n = 2	<i>Kétotifène</i>	Zaditen			n = 1
<i>Clorazépatate</i>	Tranxilium	n = 1		n = 2	<i>Kétorolac^a</i>	Acular			n = 1
<i>Clozapine^c</i>	Léponex	n = 3	n = 1		<i>Lévocétirizine</i>	Xyzal			n = 1
<i>Codéine</i>	Codéine Knoll		n = 1		<i>Lithium</i>	Quilonorm			n = 1
<i>Colchicine^{c,d}</i>	Colchicine Houdé	n = 1			<i>Lopéramide^c</i>	Imodium		n = 1	n = 4
<i>Darifénacine^{b,c}</i>	Emselex	n = 2			<i>Loratadine^c</i>	Claritine		n = 1	n = 3
<i>Desloratadine</i>	Aerius			n = 1	<i>Lorazépam</i>	Temesta			n = 1
<i>Dexaméthasone^c</i>	Fortecortin			n = 1	<i>Méclozine</i>	Itinérol	n = 3		
<i>Dextrométhorphan</i>	Bexin			n = 1	<i>Metformine</i>	Metfin			n = 1

TABLEAU 1 Médicaments à effets anticholinergiques (suite)

Dénomination commerciale internationale (DCI)	Spécialités	Risque élevé Niveau 3	Risque moyen Niveau 2	Risque faible Niveau 1	Dénomination commerciale internationale (DCI)	Spécialités	Risque élevé Niveau 3	Risque moyen Niveau 2	Risque faible Niveau 1
Méthadone ^c	Kétalgine		n = 1		Pseudo éphédrine	Rinoral		n = 2	
Méthotrexate	Methotrexat			n = 1	Quétiapine	Seroquel	n = 1	n = 1	n = 2
Méthylprednisolone ^c	Solu-Medrol			n = 1	Ranitidine ^c	Zantic		n = 2	n = 4
Métoclopramide ^c	Primpéran			n = 2	Rispéridone ^c	Risperidone			n = 4
Métoprolol	Beloc zok			n = 2	Scopolamine	Buscopan	n = 3		
Midazolam	Dormicum			n = 1	Sertraline	Zoloft			n = 1
Mirtazapine	Remeron			n = 1	Solifénacine	Vesicare	n = 1		
Morphine	MST Continus			n = 3	Sumatriptan	Imigran			n = 1
Naratriptan	Naramig			n = 1	Témazépam	Normison			n = 3
Nifédipine	Adalat			n = 2	Théophylline ^c	Unifyl Continus		n = 2	n = 3
Nortriptyline	Notrilen	n = 3	n = 3		Tizanidine	Sirdalud	n = 1		
Olanzapine	Zyprexa	n = 1	n = 2	n = 2	Toltérodine	Detrusitol	n = 5	n = 5	
Opipramol	Insidon	n = 1			Tramadol	Tramal		n = 2	n = 1
Oxazépam	Seresta			n = 2	Trandolapril	Tarka			n = 1
Oxcarbazépine	Apydan		n = 2		Trazodone	Trittico			n = 1
Oxybutynine	Ditropan	n = 5	n = 1		Triamcinolone	Triamject			n = 1
Oxycodone	Oxycontin			n = 3	Triazolam	Halcion			n = 2
Palipéridone	Invega			n = 1	Trimipramine ^c	Surmontil	n = 4		
Paroxétine	Deroxat	n = 1	n = 3	n = 2	Trospium ^{b,c}	Spasmo-Urgentine	n = 1		
Phénobarbital ^c	Phenobarbital Bichsel			n = 1	Valproate (acide valproïque)	Depakine Chrono			n = 1
Pipéracilline	Tazobac			n = 1	Vancomycine	Vancocin			n = 1
Pramipexole	Sifrol			n = 1	Venlafaxine ^c	Efexor			n = 3
Prednisolone ^c	Prednisolone Streuli			n = 1	Dérivés coumariniques [warfarine] ^b				n = 1
Prednisone	Prednisone			n = 2	Zolmitriptan ^c	Zomig			n = 1
Promazine	Prazine		n = 1						

(Adapté de réf.^{14,15}).

résulte une prédiction du risque anti-ACh qui n'est pas homogène et une généralisation limitée des résultats. Par exemple, l'ARS ciblerait plus les activités de la vie quotidienne, l'ADS les effets anti-ACh périphériques et l'ACB les effets centraux sur les fonctions cognitives, le risque de survenue d'un état confusionnel aigu et/ou de démence.²⁰ Deux revues systématiques récentes^{14,15} ont identifié les écarts entre les échelles et apporté des informations sur la charge anti-ACh des médicaments avec le meilleur niveau de preuve d'un point de vue clinique. Elles ont chacune proposé une liste composite élaborée à partir de l'analyse critique des outils existants. Une adaptation de ces 2 listes ciblant les médicaments à effet anti-ACh les plus couramment prescrits en gériatrie est présentée dans le **tableau 3**.

Calcul du score anti-ACh

Dans les échelles cliniques, la somme des risques anti-ACh des médicaments pris détermine le risque global cumulé, ou

fardeau anti-ACh. Ce postulat de linéarité et d'additivité du risque est cependant erroné, car l'effet anti-ACh global n'est pas proportionnel à la somme des effets de chaque médicament. Au-delà des facteurs pharmacodynamiques, les échelles ne prennent pas non plus en considération la voie d'administration, la susceptibilité individuelle aux effets anti-ACh, les modulateurs d'exposition au médicament,¹⁶ et la dose prescrite. Bien que pour cette dernière la littérature ne soit pas claire sur l'intérêt de la considérer, une version modifiée de l'ADS et du Drug Burden Index (DBI) permet de pondérer le risque selon la dose.^{21,22}

Mesure du risque anti-ACh

Selon une approche semi-quantitative, le risque d'effets indésirables et leurs gravités augmentent en parallèle de la charge anti-ACh cumulée (**figure 2**).³ La mesure quantitative n'est par contre pas chose aisée et se confronte à l'hétérogénéité des échelles, du critère clinique ciblé et des populations

TABLEAU 2

Les récepteurs muscariniques et nicotiniques à l'acétylcholine

Sont présentés les effets associés à la stimulation selon le type de récepteur et leur localisation dans le système nerveux central (SNC) et périphérique.

Types de récepteurs	Localisation	Réponse fonctionnelle	
Muscariniques (μ)	μ_1	<ul style="list-style-type: none"> • Cerveau (hippocampe, striatum, cortex) • Ganglions • Tube digestif (glandes) • Muscle lisse (bronches) <ul style="list-style-type: none"> • ↑ Mémoire, apprentissage • ↑ Sécrétions • Bronchoconstriction 	
	μ_2	<ul style="list-style-type: none"> • Cœur, vaisseaux • Muscle lisse • SNC <ul style="list-style-type: none"> • ↓ Fréquence, • ↓ Conduction • ↑ Contractions • Inhibition 	
	μ_3	<ul style="list-style-type: none"> • Cœur, vaisseaux • Muscle lisse (vessie +, bronches) • Glandes (salivaires +++) • SNC <ul style="list-style-type: none"> • Synthèse du monoxyde d'azote (NO) • Contraction du detrusor, bronchoconstriction • Sécrétion de la salive 	
	μ_4	<ul style="list-style-type: none"> • SNC (lobe frontal) <ul style="list-style-type: none"> • Analgésie, catalepsie 	
	μ_5	<ul style="list-style-type: none"> • SNC (<i>substantia nigra</i>) <ul style="list-style-type: none"> • Dilatation artérielle • ↑ Libération de dopamine 	
Nicotiniques ($\alpha, \beta, \delta, \epsilon$)	$\alpha, \beta, \delta, \epsilon$	Muscle strié	Stimule la plaque motrice → contraction
	$(\alpha_3)_2, (\beta_4)_3$	Ganglions végétatifs	Excitateur
	$(\alpha_4)_2, (\beta_4)_3$	SNC	Contrôle préjonctionnel
	$(\alpha_7)_5$	SNC	Contrôle présynaptique

étudiées. Les estimations sont aussi difficilement généralisables à d'autres populations que celles étudiées et/ou extrapolables à d'autres critères cliniques.^{2,14-16} Une étude longitudinale chez 3344 patients ≥ 65 ans vivant à domicile²³ a estimé que chaque point supplémentaire à l'ACB majorait le risque de déclin cognitif (Odds ratio (OR) : 1,13; 1,00-1,27; $p < 0,05$), d'hospitalisation (OR: 1,11; 1,02-1,29; $p < 0,02$), de visite médicale ($p = 0,001$) et de recours aux services des urgences ($p < 0,05$).

PRESCRIPTION DES ANTI-ACH EN PRATIQUE

Règles générales de (non) prescription

Les médicaments à haute activité anti-ACh (niveau 3) devraient être évités dans toute la mesure du possible.² Si aucune alternative plus appropriée n'est disponible, ces molécules seront alors prescrites à la plus faible dose efficace et pour la durée la plus courte possible. Le risque d'emploi des molécules de niveau 1, dites à «potentiel anti-ACh», n'a pas été formellement démontré; le cumul de plusieurs molécules induit par contre un risque au moins similaire à celui des médicaments de niveau 2 ou 3 (risque moindre si elles ne traversent pas la BHE (tableau 1)). Les anti-ACh de niveau 2 doivent être maniés avec prudence et leur prescription nécessite une évaluation minutieuse du patient notamment en termes de vulnérabilité (troubles de la marche, insuffisance rénale, traitements) et de susceptibilité aux anti-ACh (cogni-

TABLEAU 3

Médicaments à propriétés anticholinergiques (anti-ACh) couramment utilisés

Ils sont présentés selon les systèmes physiologiques concernés. Les croix représentent la charge anti-ACh (niveau 1: +, niveau 2: ++, niveau 3: +++); seul le risque le plus élevé a été pris en considération et concerne toutes les spécialités et pas uniquement celles présentées qui le sont à titre indicatif.

Appareil cardiovasculaire	
Diurétiques	Furosémide Lasix+, chlortalidone Hygroton+, trandolapril Gopten+
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	Bénazépril Cibacen+, Captopril Captopol+
Vasodilatateurs	Dinitrate d'isosorbide Isoket+; nifédipine Nifédipine Sandoz+, diltiazem Dilzem+
Antiarythmiques	Digoxine Digoxine-Sandoz+
Bêta-bloquants	Aténolol Tenormin+, bétaxolol Betoptoc+, métoprolol Beloc Zok+
Appareil respiratoire	
Bronchodilatateurs	Ipratropium Atrovent++, théophylline Euphyllin+, fluticasone/salmétérol Axotide+
Antitussifs	Dextrométhorphan Bexine+, guaifénésine Résyl+, codéine Codéine Knoll++
Système nerveux	
Antidépresseurs	Amitriptyline Saroten+++, imipramine Tofranil+++, trimipramine Surmontil+++, clomipramine Anafranil+++, nortriptyline Nortilen+++, (es)citalopram Cipralex Seropram+, fluoxétine Fluctine+, fluvoxamine Floxyfral+, sertraline Zoloft+, venlafaxine Efexor+, paroxétine Deroxat+++, mirtazapine Remeron+, trazodone Triticco+
Antipsychotiques	Aripiprazole Abilify+, olanzapine Zyprexa+++, clozapine Leponex+++, doxylamine SanalepsiN+++, halopéridol Haldol+, promazine Prazine++, lithium Quilonorm+, quétiapine Seroquel+++, rispéridone Risperdal+, paliperidone Invega+
Antiparkinsoniens	Amantadine Synmetrel++, bromocriptine Parlodol+, carbidopa Sinemet+
Anxiolytiques	Alprazolam Xanax++, oxazépam Seresta+, flurazépam Dalmadorm+, clorazépate Tranxilium+++, diazépam Valium+, lorazépam Temesta+, midazolam Dormicum+, témazépam Normison+, triazolam Halcion+
Antiépileptiques	Acide valproïque Orfiril+, carbamazépine Tegretol++, oxcarbazépine Trileptal++, clonazépam Rivotril+
Appareil gastro-intestinal	
Antidiarrhéiques, Laxatifs	Lopéramide Imodium++, Bisacodyl Dulcolax+
Antinauséux, antacides	Dompéridone Motilium+, méclozine Itinerol B6+++, métoclopramide Priméperan+, ranitidine Zantic++
Tractus uro-génital	
Spasmolytiques urinaires	Oxybutynine Ditropan+++, toltérodine Detrusitol+++, darifénacine Emselax+++, solifénacine Vesicare+++, trospium Spasmo-urgenine+++
Antihistaminiques	
	(levo)cétirizine ZyrtecXyza+++, chlorphénamine Arbidol+++, clémastine Tavegil+++, desloratadine Aerius+, fexofénadine Telfast++, hydroxyzine Atarax+++, loratadine Claritine++

TABEAU 3

Médicaments à propriétés anticholinergiques (anti-ACh) couramment utilisés (suite)

Analgésiques	Hydrocodone Hydrocodone Streuli++, morphine MST+, oxycodone Oxynorm+, tramadol Tramal++
Relaxant musculaires	Tizanidine Sirdalud+++
Divers	Dexaméthasone+, hydrocortisone+, méthylprednisolone+, prednisolone+, prednisone+, scopolamine Buscopan+++, warfarine (coumariques)+, colchicine+++

tion, continence). Inversement, en présence de symptômes (nouveaux ou pas) correspondant à un effet anti-ACh potentiel (figure 1 et tableau 2), une révision médicamenteuse doit alors rechercher la prescription d'une molécule à effet anti-ACh (tableau 1).

La propension d'un anti-ACh d'induire des effets centraux dépend de sa lipophilie mais aussi de sa capacité à être transporté hors du cerveau par des pompes d'efflux (en particulier la P-glycoprotéine - P-gp). Par exemple, les anticholinergiques urinaires traversent passivement la BHE, à l'exception du trospium très peu lipophile. Le trospium, la darifénacine et la toltérodine sont aussi des substrats de la P-gp. Sur ces bases, les anti-ACh urinaires sont généralement classés selon leur tolérance centrale: oxybutytine < toltérodine ≈ solifénacine < darifénacine < trospium. Cependant, compte tenu de variations d'activité de la P-gp d'ordre génétique, liées aux inhibiteurs médicamenteux et/ou alimentaires, il est préférable de ne pas se fier à ce seul critère pour choisir le meilleur traitement.²⁴

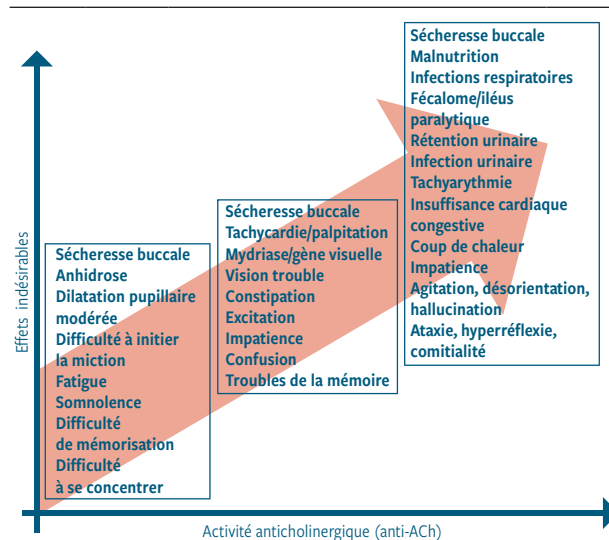
Critères explicites d'aide à la prescription

En complément des listes ARS, ACB et ADS,² des listes de critères explicites, non spécifiques des anti-ACh, peuvent également guider les cliniciens dans leur démarche d'optimisation des prescriptions de leurs patients âgés.¹ Les critères de Beers et les listes STOPP/START, qui sont les plus connus et les mieux validés,²⁵ identifient clairement les anti-ACh comme des prescriptions potentiellement inappropriées. Si dans la liste de Beers, une revue non exhaustive de médicaments est proposée, dans les critères STOPP/START, une section complète est dédiée aux anti-ACh avec notamment la recommandation de ne pas associer plusieurs médicaments de ce type. De plus, trois situations cliniques exposant particulièrement aux effets indésirables des anti-ACh sont également plus particulièrement ciblées: la démence et le déclin cognitif, le traitement des effets extrapyramidaux induits par les neuroleptiques, et le prostatisme symptomatique.²⁶ Il n'y est cependant pas spécifié de dose ou de niveau d'effet anti-ACh particulier. Une utilisation combinée des critères explicites et des échelles anti-ACh est probablement la solution. Cette démarche a été considérée dans la dernière version informatisée des critères STOPP/START (<https://revision-ordonnance.aide-la-decision.ameli.fr>).

FIG 2

Présentation des effets indésirables les plus courants

Ils sont organisés selon le niveau de l'activité anti-ACh des médicaments.



(D'après réf:3).

CONCLUSION

Chez les patients âgés, les médicaments anti-ACh et ceux possédant des effets anti-ACh masqués sont susceptibles d'induire des effets indésirables majeurs. Le repérage de ces traitements et l'évaluation de leur impact dans le contexte du patient sont indispensables aussi bien en amont d'une nouvelle prescription, que lors de la révision des ordonnances ou en cas de survenue d'un événement indésirable. Des outils sont disponibles et facilitent la détection des médicaments à risque dont la prescription pourra ensuite être pondérée en fonction du rapport bénéfice/risque pour le patient.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Tous les médicaments avec des effets anticholinergiques (anti-ACh) ne sont pas catégorisés comme des anti-ACh
- Leur identification est cependant indispensable en raison des nombreux effets indésirables et de la morbi-mortalité associés à leur prescription
- Elle doit se faire en amont de toute prescription nouvelle et lors d'une démarche de révision systématique des ordonnances
- Elle est aussi indispensable lors de la survenue d'un effet indésirable pouvant être expliqué par un effet anti-ACh comme, par exemple, une confusion, un trouble cognitif, une dysurie, une rétention urinaire, une chute ou des troubles de la marche
- Les différents outils et échelles cliniques disponibles aident le clinicien dans cette démarche afin d'améliorer l'optimisation des prescriptions et la détection des médicaments potentiellement inappropriés

- 1 * Boudon A, Riat F, Rassam-Hasso Y, Lang PO. Polymorbidité et polypharmacie: comment optimiser la prise en charge des patients âgés complexes? *For Med Suisse* 2017;17:306-12.
- 2 Mebarki S, Trivalle C. Evaluation de la charge anticholinergique en gériatrie à l'aide de 3 échelles. *Neurol Psychiatr Gériatr* 2014;14:81-7.
- 3 Collamati A, Martone AM, Poscia 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.
- 4 Gutiérrez-Valencia M, Martínez-Velilla N, Vetrano DL, et al. Anticholinergic burden and health outcomes among older adults discharged from hospital: results from the CRIME study. *Eur J Clin Pharmacol* 2017; epub ahead of print.
- 5 Dauphinot V, Mouchoux C, Veillard S, Delphin-Combe F, Krolak-Salmon P. Anticholinergic drugs and functional, cognitive impairment and behavioral disturbances in patients from a memory clinic with subjective cognitive decline or neurocognitive disorders. *Alzheimers Res Ther* 2017;9:58.
- 6 Cossette B, Bagna M, Sene M, et al. Association between anticholinergic drug use and health-related quality of life in community-dwelling older adults. *Drugs Aging* 2017; epub ahead of print.
- 7 Sjögren P, Wårdh I, Zimmerman M, Almståhl A, Wikström M. Oral care and mortality in older adults with pneumonia in hospitals or nursing homes: systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2016;64:2109-15.
- 8 Akrouf R, Ishida M, Da Costa A, et al. Comment optimiser l'utilisation des cathéters urinaires chez les patients âgés. *Med Therap* 2017;23:105-14.
- 9 Kibourne EM, Choi K, Jones TS, Tacker SB. Risk factors for heatstroke: a case control study. *JAMA* 1982;247:3332-6.
- 10 Han L, McCusker J, Cole M, et al. Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients. *Arch Intern Med* 2001;161:1099-105.
- 11 Egberts A, van der Craats ST, van Wijk MD, et al. Anticholinergic drug exposure is associated with delirium and postdischarge institutionalization in acutely ill hospitalized older patients. *Pharmacol Res Perspect* 2017;5:e00310.
- 12 Grande G, Tramacere I, Vetrano DL, et al.; REMIND Study Group (Rete Milanese Integrata per le Demenze). Role of anticholinergic burden in primary care patients with first cognitive complaints. *Eur J Neurol* 2017;24:950-5.
- 13 Mulsant BH, Pollock BG, Kirshner M, et al. Serum anticholinergic activity in a community-based sample of older adults: relationship with cognitive performance. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:198-203.
- 14 ** Salahudeen MS. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. *BMC Geriatr* 2015;15:31.
- 15 ** Durán CE, Azermai M, Vander Stichele R. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. Response to letter of the editor. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:1731.
- 16 Mayer T, Haefeli WE, Seidling HM. Different methods, different results—how do available methods link a patient's anticholinergic load with adverse outcomes? *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71:1299-314.
- 17 Fox C, Smith T, Maidment I, et al. Effect of medications with anti-cholinergic properties on cognitive function, delirium, physical function and mortality: a systematic review. *Age Ageing* 2014;43:604-15.
- 18 Kersten H, Molden E, Tolo IK, et al. Cognitive effects of reducing anticholinergic drug burden in a frail elderly population: a randomized controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2013;68:271-8.
- 19 Mangoni AA vMB, Woodman RJ, de Rooij SE. Measures of anticholinergic drug exposure, serum anticholinergic activity, and all-cause postdischarge mortality in older hospitalized patients with hip fractures. *Am J Geriatr Psychiatry* 2013;21:785-93.
- 20 Pasina L, Djade CD, Lucca U, et al. Association of anticholinergic burden with cognitive and functional status in a cohort of hospitalized elderly: comparison of the anticholinergic cognitive burden scale and anticholinergic risk scale. *Drugs Aging* 2013;30:103-12.
- 21 Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Culp KR. The Anticholinergic Drug Scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. *J Clin Pharmacol* 2006;46:1481-6.
- 22 Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM, et al. A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. *Arch Intern Med* 2007;167:781-7.
- 23 Campbell NL, Perkins AJ, Bradt P, et al. Association of anticholinergic burden with cognitive impairment and health care utilization among a diverse ambulatory older adult population. *Pharmacotherapy* 2016;36:1123-31.
- 24 Chancellor MB, Staskin DR, Kay GG, et al. Blood – brain barrier permeation and efflux exclusion of Anticholinergics Used in the treatment of overactive bladder. *Drugs Aging* 2012;29:259-73.
- 25 * Desnoyer A, Guignard B, Lang PO, Desmeules Jet al. Potentially inappropriate medications in geriatrics: Which tools to detect them?. *Presse Med* 2016;45:957-70.
- 26 Lang PO, Boland B, Dalleur O. Prescription médicamenteuse inappropriée: les nouveaux critères STOPP/START. *Rev Med Suisse* 2015;11:2115-23.

* à lire
** à lire absolument