

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2013

THESE 2013 TOU3 2112

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 6 décembre 2013

Par Elodie RETAILLEAU

Née le 18 mai 1988 à Saint Nazaire (44)

LA CHARGE ATROPINIQUE DES ORDONNANCES :

**UNE ETUDE DE PHARMACO-EPIDEMIOLOGIE A
L'OFFICINE EN 2013**

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Jean-Louis MONTASTRUC

Présidente du Jury : Madame le Professeur Anne ROUSSIN

1^{er} Assesseur : Madame le Docteur Christine DAMASE-MICHEL

2^{ème} Assesseur : Madame le Docteur Haleh BAGHERI

3^{ème} Assesseur : Monsieur le Docteur en pharmacie Thierry LEBORGNE

Remerciements

A chacun des membres de mon jury de thèse :

A notre Directeur de thèse, Monsieur le Professeur Jean-Louis MONTASTRUC
Service de Pharmacologie Médicale et Clinique,
Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de Pharmaco-épidémiologie et
d'Information sur le Médicament
CHU de Toulouse

Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger ce travail. Merci pour votre disponibilité ainsi que pour le temps accordé à la relecture de ce travail. Soyez assuré de notre admiration et de notre grande reconnaissance.

A notre Présidente de thèse, Madame le Professeur Anne ROUSSIN
Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-
Addictovigilance.
CHU de Toulouse

Vous nous faites l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Veuillez trouver ici toute notre gratitude et notre grande considération.

A notre Rapporteur de thèse, Madame le Docteur Christine DAMASE-MICHEL
Service de Pharmacologie Médicale et Clinique,
Unité de renseignements : Médicaments, grossesse et allaitement
CHU de Toulouse

Merci d'avoir accepté sans réserve de rejoindre ce jury. Nous vous exprimons notre plus grand respect.

A notre Rapporteur de thèse, Madame le Docteur Haleh BAGHERI
Service de Pharmacologie Médicale et Clinique,
Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de Pharmaco-épidémiologie et
d'Information sur le Médicament
CHU de Toulouse

Merci d'avoir accepté sans réserve de rejoindre ce jury. Nous vous exprimons notre plus grand respect.

A notre Rapporteur de thèse, Monsieur le Docteur en Pharmacie Thierry
LEBORGNE

Pharmacien d'officine,

Toulouse

Je vous remercie pour votre contribution à ce travail et pour l'excellent stage de 6^{ème} année que vous m'avez permis de vivre. Merci pour votre amitié. Veuillez trouver ici l'assurance de ma reconnaissance.

A Monsieur François MONTASTRUC

Interne des Hôpitaux de Toulouse

Un grand merci pour vos conseils avisés et la disponibilité dont vous avez fait preuve durant tout le temps de notre collaboration. Croyez à ma sincère et profonde reconnaissance.

A Madame le Docteur Vanessa ROUSSEAU

Biostatisticienne

Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'information sur le médicament

Service de Pharmacologie Médicale et Clinique

CHU de Toulouse

Merci pour ta disponibilité et ton implication sans réserve dans ce travail. Merci pour toute l'aide que nous a apporté, tant au niveau méthodologique que rédactionnel.

A toutes les personnes qui ont participé directement ou indirectement à ce travail,

A l'équipe officinale de la pharmacie de l'Avenue de Lombez : pour votre collaboration et votre bonne humeur,

A Thierry, pour tous vos conseils avisés pour faire de moi une bonne professionnelle de santé,

A toutes les personnes qui ont participé directement ou indirectement à ce travail,

A Julien,

A ma famille et mes amis.

A Julien pour tout ce que tu m'apportes,

*A mes parents qui m'ont permis de faire ces belles études et qui m'ont beaucoup
donné,*

A mamie Huguette, pour ton soutien, ta bonne humeur et ta force de caractère,

A mon frère David, à ma sœur Elise,

*A mes très chères amies de Nantes Mélanie, Juliette, Suzy, toujours aussi
proches malgré la distance,*

A mes amies de la faculté Camille, Audrey et Margaux,

*A mes amies de la pharmacie Julie, les deux Emilie, Geneviève, merci pour cette
belle rencontre,*

Résumé

De nombreux médicaments ayant des propriétés atropiniques exposent à des effets indésirables périphériques (mydriase, dysurie, sécheresse buccale, rétention urinaire, hyposudation...) ou centraux (troubles mnésiques, hallucinations, agitation...). Ces médicaments disponibles autant sur prescription médicale qu'en vente libre ont des effets particulièrement délétères chez les personnes âgées de plus de 65 ans. En effet, les changements physiologiques et/ou pathologiques liés au vieillissement font courir un risque accru de présenter des effets indésirables atropiniques. Chez ces patients la prise de médicaments atropiniques accélère le déclin cognitif et augmente la mortalité.

L'association de plusieurs de ces médicaments augmente la charge atropinique et expose à une addition des effets indésirables. Afin de déterminer cette charge atropinique, des échelles atropiniques cliniques ont été développées. Notre étude s'appuie sur l'une d'elle, la liste ADS (Anticholinergic Drug Scale), que nous avons enrichie des médicaments ayant des propriétés atropiniques de la liste des médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées de M-L Laroche. C'est à partir de notre liste finale, constituée de 92 médicaments avec des poids atropiniques classés de 1 à 3 que nous avons analysé la charge atropinique des ordonnances contenant au moins un atropinique dans une officine toulousaine pendant 10 semaines.

Il ressort de cette étude que presque une ordonnance sur trois délivrée en officine contient au moins un atropinique. Parmi ces ordonnances, 22,6% sont à fort risque d'effets indésirables atropiniques (poids atropinique ≥ 3). Les médicaments de forts poids atropiniques les plus prescrits sont des antihistaminiques H1, des neuroleptiques et des antidépresseurs possédant pourtant des propriétés atropiniques connues. De façon plus inattendue, une importante proportion (41,6%) des médicaments atropiniques prescrits sont des corticostéroïdes, peu connus comme présentant des propriétés atropiniques.

Par ailleurs, on observe que la population âgée de plus de 65 ans n'est pas épargnée par la prescription d'atropiniques. En effet, cette population est exposée à une charge atropinique non significativement différente de celle des autres classes d'âge, en dépit de la vulnérabilité particulière des personnes âgées aux effets atropiniques.

Ainsi, notre étude, à son échelle, présente l'avantage de donner une image de la prescription de médicaments atropiniques en officine chez une population ambulatoire souvent peu étudiée. Il serait nécessaire de mettre en place des campagnes d'information, à destination des prescripteurs et des pharmaciens, sur ces médicaments et leurs effets indésirables. En effet, une diminution de ces prescriptions serait souhaitable dans le futur.

Mots-clés: Effets indésirables, Charge atropinique, Echelle atropinique, Médicaments atropiniques, Pharmacovigilance, Officine, Pharmacie, France.

Abstract

Several drugs, available over-the-counter or on prescription, possess principal or lateral atropinic properties which can induce peripheral (visual impairment, urinary hesitancy, dry mouth...) or central (memory impairment, hallucinations, agitation) adverse drug reactions (ADRs). These ADRs can be serious in people over 65 years old. Indeed, physiological and/or pathological changes linked to age increase the risk of atropinic ADRs. In these patients, use of atropinic drugs is known to accelerate cognitive decline and increase mortality.

Association of atropinic drugs increases the-atropinic burden found. Several clinical scales were developed to screen atropinic drugs and assess this atropinic burden. Our study uses the ADS (Anticholinergic Drug Scale) scale, an international scale widely used in clinical studies and drugs with atropinic properties included in the Laroche list of potentially inappropriate drugs in the elderly. From our final list, composed of 92 drugs with atropinic potency scored from 1 to 3, we studied the atropinic burden of the prescriptions containing at least one atropinic in a pharmacy from Toulouse metropolitan area during 10 weeks of practice.

We found that almost one prescription out of three delivered in this pharmacy contains at least one atropinic drug. Among these prescriptions, 22.6% have a strong risk of atropinic adverse effects (atropinic burden ≥ 3). The most prescribed drugs with high atropinic potency are H1 antihistaminics, neuroleptics and antidepressants. In a more unexpected way, an important proportion (41.6%) of prescribed atropinic drugs are corticosteroids, little-known for possessing such atropinic properties. Patients over 65 received the same proportion of atropinic drugs than other age groups.

This study, performed in ambulatory care, provides data on prescriptions of drugs at risk: atropinics. Campaigns are now necessary to inform prescribers and pharmacists on both these drugs and their associated risks. Decreasing of such prescriptions in the next future is hopeful.

Keywords: Adverse effects, Atropinic burden, Atropinic drug scale, Atropinic drugs, Drug safety, Pharmacy, France.

Table des matières

Remerciements.....	2
Résumé	6
Abstract.....	7
Introduction	16
Partie 1 : Les médicaments atropiniques	18
1.1 Les transmissions cholinergiques	18
1.1.1 L'acétylcholine	18
1.1.1.1 Métabolisme	18
1.1.1.2 Localisation centrale.....	18
1.1.1.3 Localisation périphérique.....	18
1.1.2 Diversité des récepteurs cholinergiques	18
1.1.2.1 Les récepteurs muscariniques	18
1.1.2.1.1 Réponses muscariniques centrales.....	18
1.1.2.1.2 Réponses muscariniques périphériques	19
1.1.2.2 Les récepteurs nicotiniques	19
1.1.3 Les antagonistes cholinergiques et leurs indications.....	20
1.1.3.1 Les antagonistes nicotiniques.....	20
1.1.3.2 Les antagonistes muscariniques.....	20
1.1.3.3 Utilisation des antagonistes muscariniques compétitifs	20
1.1.3.3.1 Alcaloïdes naturels : atropine et scopolamine	20
1.1.3.3.2 Analogues non sélectifs d'un sous-type de récepteur muscarinique....	20
1.1.3.3.3 Utilisation des antagonistes compétitifs sélectifs d'un sous-type de récepteur muscarinique	21
1.2 Le syndrome atropinique	22
1.2.1 Les effets indésirables atropiniques : des effets méconnus	22
1.2.2 Des effets atropiniques périphériques.....	22
1.2.2.1 Les effets indésirables atropiniques périphériques	22
1.2.2.2 Conséquences des effets atropiniques périphériques.....	23
1.2.3 Des effets centraux.....	24
1.2.3.1 Les effets indésirables atropiniques centraux	24
1.2.3.2 Conséquences des effets atropiniques centraux	24

1.2.4 Solutions	25
1.2.4.1 Traitements symptomatiques.....	25
1.2.4.2 Utilisation d'agonistes cholinergiques	25
1.2.4.3 Eviction des médicaments atropiniques.....	25
1.2.4.4 Utilisation discontinuée.....	25
1.2.5 Sujets à risques	26
1.2.5.1 Les personnes âgées	26
1.2.5.2 Patients atteints de pathologies préexistantes	27
1.2.6 La charge atropinique	27
1.2.6.1 Définition	27
1.2.6.2. Conséquences de l'augmentation de la charge atropinique.....	27
1.3 Echelles d'évaluation de la charge atropinique	29
1.3.1 L'Activité Anticholinergique du Sérum : AAS	29
1.3.2 L'échelle du risque atropinique : ARS	29
1.3.3 L'échelle du risque cognitif lié aux atropiniques : ACB	29
1.3.4 L'échelle des médicaments atropiniques : ADS	30
1.3.4.1 Description des niveaux de l'ADS.....	30
1.3.4.2 Evaluation de la charge atropinique.....	30
1.3.4.3 Limitations de l'ADS	30
1.3.4.4 Forces de l'ADS	31
1.3.5 Médicaments retenus	31
1.3.5.1 Choix de l'ADS	31
1.3.5.2 Enrichissement de l'ADS par la liste de M-L Laroche	31
1.3.5.3 Liste finale	32
 Partie 2 : Matériel et méthodes	 35
2.1 Objectifs.....	35
2.2 Lieu.....	36
2.3 Recueil	38
2.4 Analyse statistique	39
 Partie 3 : Analyse des résultats.....	 40
3.1 Résultats généraux	40
3.1.1 Caractéristiques de la population	41
3.1.2 Caractéristiques des ordonnances	43
3.2 Objectif principal.....	44
3.2.1 Prévalence des médicaments atropiniques	44

3.2.2 Poids atropinique des ordonnances	44
3.2.3 Poids atropinique des médicaments prescrits.....	45
3.2.4 Nombre de médicaments atropiniques de poids atropinique 2 et 3 par ordonnance.....	45
3.3 Objectifs secondaires	46
3.3.1 Descriptif des médicaments	46
3.3.1.1 Classes ATC les plus représentées.....	46
3.3.1.2 Description détaillée des médicaments atropiniques prescrits	48
3.3.1.3 Pourcentages d'atropiniques par classe ATC	50
3.3.1.4 Médicaments renouvelables	51
3.3.1.5 Mode de prescription	51
3.3.1.6 Date d'AMM.....	51
3.3.1.7 Listes des médicaments	52
3.3.1.8 Remboursement.....	52
3.3.1.9 Evolution des délivrances atropiniques.....	53
3.3.2 Facteurs de risques	54
3.3.2.1 Genre	54
3.3.2.2 Age.....	54
3.3.2.3 Type de médecin.....	54
3.3.2.4 Hôpital/ville.....	55
3.3.2.5 Nombre de médicaments par ordonnance.....	55
Partie 4 : Discussion	57
4.1 Principaux résultats.....	57
4.2 Explications possibles de nos résultats	58
4.2.1 Une importante proportion de médicaments psychotropes dans notre liste.....	58
4.2.2 Explication des classes pharmaco-thérapeutiques les plus concernées dans notre étude	58
4.2.2.1 Comparaison avec deux études françaises	58
4.2.2.2 Comparaison avec les ventes de médicaments en France	59
4.3 Considérations méthodologiques et limites.....	61
4.3.1 Méthode	61
4.3.1.1 Critères d'inclusion et d'exclusion.....	61
4.3.1.2 Période d'inclusion	61
4.3.1.3 Choix de la liste de médicaments atropiniques	61
4.3.1.4 Données non disponibles	64
4.3.2 Lieu	64

4.3.3 Définition de la charge atropinique	65
4.4 Points forts	66
4.5 Perspectives	67
Conclusion	68
Bibliographie	69
Annexes	72

Liste des figures

Figure 1 : Nombre de médicaments par classes ATC de niveau 1 dans la liste des médicaments atropiniques retenus pour notre étude	33
Figure 2 : Répartition en pourcentage des ordonnances par tranches d'âge des patients en France en Avril 2013 d'après ims-pharmastat. Rapport mensuel sur les données d'Avril 2013 de la Pharmacie Avenue de Lombez	37
Figure 3 : Diagramme de flux de notre étude	40
Figure 4 : Effectifs par classes d'âge des patients avec ordonnances atropiniques dans notre étude	41
Figure 5 : Répartition en pourcentage de la population recevant des atropiniques par tranches d'âge par rapport aux populations toulousaines et françaises en 2009 [25-26]	42
Figure 6 : Nombre d'ordonnances par poids atropinique.....	44
Figure 7 : Répartition des effectifs de médicaments par classe ATC	46
Figure 8 : Atropiniques prescrits.....	48
Figure 9 : Classes ATC contenant plus de 45% d'atropiniques.....	50
Figure 10 : Evolution des délivrances au cours de notre étude	53
Figure 11 : Poids atropinique et nombre de médicaments par ordonnance	56
Figure 12 : Comparaison des classes ATC les plus vendues en officine en 2012 avec les classes ATC les plus représentées sur nos ordonnances atropiniques	60

Liste des tableaux

Tableau 1 : Age des patients en fonction du genre	43
Tableau 2 : Effectifs des médicaments prescrits par poids atropinique	45
Tableau 3 : Délai entre la date d'AMM et la prescription des médicaments	52
Tableau 4 : Effectif des médicaments totaux par liste	52
Tableau 5 : Poids atropinique et genre.....	54
Tableau 6 : Poids atropinique et tranches d'âge	54
Tableau 7 : Poids atropinique et spécialité du prescripteur	55
Tableau 8 : Poids atropinique et lieu d'exercice du prescripteur	55

Liste des annexes

Annexe 1 : Echelle du risque atropinique [Anticholinergic Risk Scale (ARS)]	72
Annexe 2 : Echelle du risque cognitif lié aux atropiniques [Anticholinergic Cognitive Burden(ACB)].....	73
Annexe 3 : Echelle des médicaments atropiniques [Anticholinergic Drug Scale (ADS)]	74
Annexe 4 : Comparaison des niveaux atropiniques des médicaments de notre étude avec les échelles ARS et ACB.	75
Annexe 5 : Liste française de M-L Laroche des médicaments potentiellement inappropriés chez les personnes de 75 ans et plus.....	78
Annexe 6 : Liste des médicaments atropiniques retenus pour notre étude et poids atropinique de chaque médicament	83
Annexe 7 : Répartition des médicaments de notre liste par classe ATC de niveau 184	
Annexe 8 : Caractéristiques des prescripteurs	87
Annexe 9 : Autres classes ATC prescrites	88
Annexe 10 : Médicaments atropiniques prescrits dans l'étude avec leur poids, le nombre de fois où ils ont été prescrits et leur pourcentage du nombre total d'atropiniques prescrits	89
Annexe 11 : Comparaison des niveaux atropiniques de notre échelle avec l'échelle actualisée de Duran et al.....	90
Annexe 12 : Médicaments de notre liste présentant un faible potentiel atropinique dans plusieurs échelles mais non retrouvés dans Martindale® et pourcentage de ces médicaments dans notre étude.....	94

Liste des abréviations

AAS : Activité Anticholinergique du Sérum

ACB : Anticholinergic Cognitive Burden

ADS : Anticholinergic Drugs Scale

AI : Anti-inflammatoires

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARS : Anticholinergic Risk Scale

ATC : (classification) Anatomique Thérapeutique Chimique

ATD : Antidépresseur

BPCO : Broncho-pneumopathie Chronique Obstructive

BZD : Benzodiazépine

DCI : Dénomination Commune Internationale

GI : Gastro-Intestinal

MMSE : Mini Mental State Examination

NL : Neuroleptique

PAQUID : Personnes Agées Quid

PMF : Prescription Médicale Facultative

PMO : Prescription Médicale Obligatoire

SRA : Système Rénine Angiotensine

VR : Voies Respiratoires

Introduction

Un médicament est dit atropinique lorsqu'il est capable d'antagoniser les récepteurs muscariniques de l'acétylcholine.

Ces propriétés atropiniques sont exploitées en thérapeutique comme antispasmodiques urinaires et gastrointestinaux, bronchodilatateurs, mydriatiques et antiparkinsoniens.

Ces propriétés atropiniques peuvent aussi représenter des effets indésirables et gênants pour de nombreux médicaments appartenant à des classes pharmaco-thérapeutiques variées : antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques, antihistaminiques H1, antiémétiques, antalgiques... Ces effets indésirables se manifestent sur de nombreux organes et fonctions. Ils peuvent causer une détérioration de l'état tant physique que mental des patients exposés à ces médicaments.

De plus, l'association de plusieurs médicaments atropiniques entraîne une addition des effets indésirables. Si certains médicaments ont un faible potentiel atropinique, d'autres peuvent induire d'importants effets indésirables s'ils sont coprescrits avec d'autres atropiniques. On parle alors de charge atropinique ou d'« atropinic burden » en anglais.

De nombreux médicaments dotés de propriétés atropiniques sont communément prescrits en France. Les effets atropiniques classiques de diminution des sécrétions, ralentissement de la motilité intestinale, vision trouble, intolérance à la chaleur, tachycardie et possible état confusionnel transitoire vont représenter une simple gêne chez un sujet jeune et en bonne santé. Ces effets peuvent être désastreux chez les personnes âgées plus sensibles aux effets atropiniques du fait des changements physiologiques et/ou pathologiques accompagnant le processus du vieillissement. Chez les patients âgés, même les effets périphériques les plus communément relevés comme la sécheresse buccale, la constipation ou la mydriase peuvent avoir des conséquences dramatiques avec perte d'autonomie et augmentation des comorbidités. Les effets centraux augmentent le risque de déclin cognitif, l'apparition de délire aigu et sont aussi associés à une augmentation de la mortalité [1].

Ce travail de thèse a donc pour objectif l'étude de la charge atropinique des ordonnances chez des patients ambulatoires, toutes classes d'âge confondues dans une officine française pendant l'hiver 2013. Nous développerons ce travail en quatre parties.

Dans une première partie, nous développerons les principaux effets indésirables atropiniques expliqués d'un point de vue pharmacologique et leurs conséquences en particulier chez les patients à risque. Puis, nous définirons la notion de charge atropinique. Nous justifierons par la suite notre choix d'échelle de

médicaments atropiniques pour estimer la charge atropinique à laquelle les patients sont exposés.

Notre deuxième partie décrira nos objectifs. Nous avons analysé la charge atropinique des ordonnances et les médicaments atropiniques impliqués en utilisant l'échelle ADS (Anticholinergic Drug Scale) enrichie des médicaments ayant des propriétés atropiniques de la liste de M-L Laroche. Nous développerons ici la méthode utilisée pour réaliser notre étude.

Dans une troisième partie, nous observerons les résultats obtenus.

Enfin, nous tenterons d'analyser et d'expliquer nos résultats. Nous nuancerons nos données en mettant en lumière les limites et les forces de notre travail, avant de conclure sur les implications pratiques et les perspectives de recherches futures.

Partie 1 : Les médicaments atropiniques

1.1 Les transmissions cholinergiques

Les transmissions cholinergiques sont assurées par l'acétylcholine qui est un neuromédiateur du système nerveux central mais aussi à la périphérie du système nerveux végétatif, dans sa composante parasympathique [2].

1.1.1 L'acétylcholine

1.1.1.1 Métabolisme

L'acétylcholine résulte de l'acétylation de la choline, d'origine exogène par l'alimentation et endogène par synthèse à partir de la glycine, par la choline-acetyl-transférase. L'acétylcholine est stockée dans les terminaisons nerveuses des neurones cholinergiques. Dès sa libération, l'acétylcholine subit une hydrolyse en acétate et choline par une acétylcholinestérase présente dans la fente synaptique.

1.1.1.2 Localisation centrale

Au niveau central, les synapses cholinergiques se retrouvent dans l'hippocampe, le cortex et le thalamus. L'acétylcholine a alors un rôle excitateur en activant les récepteurs cholinergiques nicotiques et un rôle modulateur en activant les récepteurs cholinergiques muscariniques.

1.1.1.3 Localisation périphérique

En périphérie, l'acétylcholine assure la transmission :

- ❖ Des voies motrices aboutissant aux muscles squelettiques (jonction neuro musculaire) ;
- ❖ Ganglionnaire des voies sympathiques et parasympathiques ;
- ❖ Post ganglionnaire des voies parasympathiques.

1.1.2 Diversité des récepteurs cholinergiques

1.1.2.1 Les récepteurs muscariniques

Ils sont au nombre de 5 tous couplés aux protéines G. Les récepteurs M1, M3 et M5 sont couplés aux protéines Gq/11. Les récepteurs M2 et M4 sont couplés par des protéines Gi adénylates cyclases III, V, VI et IX qu'ils inhibent.

Les réponses des récepteurs muscariniques sont lentes et peuvent être excitatrices ou inhibitrices sur les neurones ou induire diverses réponses sur les autres types cellulaires.

1.1.2.1.1 Réponses muscariniques centrales

Les 5 sous types de récepteurs muscariniques sont présents dans le système nerveux central. La stimulation des récepteurs muscariniques neuronaux

peut avoir un effet modulateur de la stimulation neuronale assurée par l'acétylcholine. Pour les récepteurs couplés à Gi, cette modulation peut avoir lieu au niveau somato-dendritique avec modification du potentiel d'action engendré par les médiateurs excitateurs, ou au niveau des extrémités axonales, généralement en diminuant l'exocytose du médiateur. Pour les récepteurs couplés à Gq, la réponse neuronale est en général une dépolarisation membranaire.

1.1.2.1.2 Réponses muscariniques périphériques

En périphérie, M1 se retrouve dans les ganglions sympathiques et parasympathiques, et M1, M2 et M3 sur les organes innervés par les voies parasympathiques.

Sur les muscles lisses, bronchiques, intestinaux, vasculaires, iriens, les principaux récepteurs sont M2 et M3 dont la stimulation détermine une contraction. Cependant, une stimulation parasympathique faisant intervenir le monoxyde d'azote et les récepteurs couplés à Gq, notamment M1, entraîne une vasodilatation de nombreux territoires vasculaires.

Les glandes sécrétrices sont principalement stimulées via des récepteurs M3.

La sécrétion acide de l'estomac est activée par stimulation parasympathique faisant intervenir les récepteurs M1, principalement par l'intermédiaire de l'augmentation de la sécrétion d'histamine par les cellules ECL (Entero Chromaffin Like) de l'estomac.

Le rythme cardiaque est diminué par activation parasympathique des récepteurs M2 avec couplage des protéines Gi aux canaux potassiques K_{Ach} . La force de contraction cardiaque est diminuée par la stimulation parasympathique liée à la baisse de l'AMPc (Adénosine Monophosphate cyclique) engendrée par la stimulation des récepteurs M2.

1.1.2.2 Les récepteurs nicotiniques

Ce sont des canaux ioniques cationiques de structure pentamérique dont l'activation provoque une réponse rapide (milliseconde) sous forme d'augmentation de perméabilité sodique, dépolarisation et excitation. Ils sont au nombre de 10. Il existe deux types de récepteurs nicotiniques, des récepteurs de type musculaires et des récepteurs de type neuronaux.

La stimulation des récepteurs nicotiniques musculaires entraîne une contraction des muscles squelettiques.

La stimulation des récepteurs nicotiniques neuronaux situés au niveau des synapses ganglionnaires du système nerveux autonome conduit à une exocytose des neuromédiateurs.

1.1.3 Les antagonistes cholinergiques et leurs indications

1.1.3.1 Les antagonistes nicotiniques

Les antagonistes des récepteurs nicotiniques peuvent avoir une action au niveau de la plaque motrice (atracurium, tubocurarine, α -conotoxine...) comme une action ganglioplégique (hexaméthonium, mecamlamine...) ou au niveau du système nerveux central (α -conotoxines...).

Leur utilisation en clinique est réduite à l'anesthésiologie comme paralysants musculaires (curares).

1.1.3.2 Les antagonistes muscariniques

Les antagonistes des récepteurs muscariniques sont non seulement des alcaloïdes naturels (atropine ou scopolamine) mais aussi des dérivés synthétiques et semi-synthétiques de ces alcaloïdes (ipratropium, tiotropium, tolterodine...).

1.1.3.3 Utilisation des antagonistes muscariniques compétitifs

Cette partie concerne uniquement les antagonistes compétitifs muscariniques, prescrits en thérapeutique comme bronchodilatateurs, antispasmodiques urinaires ou gastrointestinaux, mydriatiques, antiparkinsoniens, etc.

1.1.3.3.1 Alcaloïdes naturels : atropine et scopolamine

L'atropine sous forme injectable est un médicament d'urgence. Elle est indiquée :

- ❖ En pré-anesthésie notamment, pour diminuer les sécrétions digestives ;
- ❖ Dans la protection des manifestations vagales ;
- ❖ Dans l'infarctus du myocarde, dans certains troubles de la conduction (bloc auriculo-ventriculaire) ;
- ❖ Dans les troubles fonctionnels aigus du tube digestif, des voies biliaires ou des voies urinaires ;
- ❖ Comme antidote des intoxications par les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase.

Sous forme de collyre, l'atropine est utilisée comme mydriatique dans l'examen du fond de l'œil.

La scopolamine est indiquée en dispositif transdermique (Scopoderm TTS®) contre le mal des transports, et sous forme injectable (Scoburen®) comme spasmolytique du tube digestif, des voies biliaires et urinaires et du col utérin.

1.1.3.3.2 Analogues non sélectifs d'un sous-type de récepteur muscarinique

Les analogues de ces alcaloïdes comportant une amine quaternaire, l'ipratropium (Atrovent®) et l'oxitropium (AMM abrogée en France) ne passent pas la barrière hémato-encéphalique. Ils sont ainsi administrés par inhalation avec comme indication de choix, la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO).

Les antiparkinsoniens atropiniques trihexyphénidyle (Artane®, Parkinane®, Trihexy®), bipéridène (Akineton®) et tropatepine (Lepticur®) sont surtout actifs sur les tremblements, faiblement sur l'hypertonie, et sans action sur l'akinésie.

Enfin les autres antagonistes muscariniques compétitifs utilisés pour leurs effets antispasmodiques sont la dihexyvéline (Spasmodex®) et le tiemonium (Visceralgine®).

1.1.3.3.3 Utilisation des antagonistes compétitifs sélectifs d'un sous-type de récepteur muscarinique

Divers antagonistes compétitifs sélectifs de l'un ou l'autre des récepteurs muscariniques sont commercialisés. Il s'agit de la solifénacine (Vesicare®), antagoniste M3, indiquée dans l'incontinence urinaire par hypertonie vésicale, du tiotropium (Spiriva®), antagoniste M3, indiqué comme bronchodilatateur dans la BPCO. Le tropicamide (Mydriaticum®) possède une action préférentielle M4 : il est indiqué comme collyre mydriatique pour des applications diagnostiques (fond de l'œil) et pré-opératoires.

Si l'effet atropinique des médicaments cités précédemment est exploité en thérapeutique, d'autres médicaments présentent également des effets indésirables atropiniques gênants et parfois graves.

Ainsi, les effets indésirables des médicaments que nous allons explorer résultent en réalité du seul blocage des effets muscariniques de l'acétylcholine. Nous qualifierons donc ces effets d'atropiniques [3].

1.2 Le syndrome atropinique

1.2.1 Les effets indésirables atropiniques : des effets méconnus

Les effets atropiniques se manifestent sur de nombreux organes et fonctions. Ils peuvent causer une détérioration de l'état tant physique que mental des patients exposés à ces médicaments. Ils sont parfois mineurs, temporaires ou surviennent comme conséquence d'une condition préexistante au patient. Cependant, pris dans leur ensemble, ils peuvent avoir des conséquences graves sur l'état de santé des patients. Ces effets étant non spécifiques, ils peuvent ne pas être identifiés comme effets indésirables atropiniques mais comme symptômes. Cette confusion entraîne l'utilisation de médicaments supplémentaires pour traiter ces symptômes au lieu de chercher à diminuer les doses des médicaments atropiniques à l'origine de ces troubles [4]. Ces effets atropiniques peuvent ainsi être confondus avec les effets du vieillissement ou des maladies relatives à l'âge. Les effets atropiniques sont particulièrement concernés puisqu'ils appartiennent aux effets indésirables médicamenteux les plus recensés parmi les personnes âgées en maison de retraite ou hospitalisées [5].

Il est donc indispensable de mieux connaître les effets indésirables atropiniques, tout particulièrement chez les personnes âgées. Il faut bien avoir en tête qu'il est possible qu'une sécheresse buccale, une constipation ou une vision trouble peuvent être d'origine médicamenteuse.

1.2.2 Des effets atropiniques périphériques

1.2.2.1 Les effets indésirables atropiniques périphériques

- ❖ Mydriase, vision trouble liée à un trouble de l'accommodation, crise de glaucome aigu par fermeture de l'angle irido-cornéen ;
- ❖ Xérophtalmie ;
- ❖ Bouche sèche (xérostomie) ;
- ❖ Diminution des sécrétions bronchiques ;
- ❖ Diminution de la motilité intestinale : nausées, constipation ;
- ❖ Diminution des sécrétions gastriques ;
- ❖ Reflux gastro-œsophagien ;
- ❖ Difficultés à uriner (dysuries) ;
- ❖ Diminution de la transpiration, dérèglement de la thermorégulation avec hyposudation ;
- ❖ Tachycardie [6].

Si ces effets périphériques peuvent ne pas paraître graves, ils risquent cependant de mener à une pléthore de complications médicales [7].

1.2.2.2 Conséquences des effets atropiniques périphériques

La mydriase perturbe la capacité d'accommodation de l'œil. Cela entraîne des troubles de la vision, qui exposent à un important risque de chutes, sources d'une détérioration de la qualité de vie et d'une autonomie réduite [4]. Enfin, cette dilatation de la pupille peut être une cause d'exacerbation ou de précipitation d'un glaucome aigu par fermeture de l'angle irido-cornéen évoluant en quelques jours vers la cécité en l'absence de traitement [8].

La sécheresse oculaire est également un effet indésirable très gênant et impliquant l'utilisation pluriquotidienne de larmes artificielles pour pallier cette insuffisance.

La diminution de la salivation, en plus d'entraîner des difficultés d'élocution, et donc d'entraver les capacités de communication des patients avec leur entourage, constitue un facteur de risque de pathologies bucco-dentaires. Cette sécheresse buccale peut causer des caries dentaires, des ulcérations gingivales ou des mycoses buccales. Ces effets compromettent le port de prothèses dentaires et entraînent des difficultés à mâcher, à avaler et à percevoir les goûts et les textures des aliments exposant à un risque de malnutrition [4].

La diminution des sécrétions bronchiques peut se compliquer par une obstruction des petites voies aériennes par le mucus. Cette complication concerne particulièrement les patients asthmatiques ou atteints de bronchite et expose à un risque majoré d'infections bronchiques. Cependant, ces complications respiratoires restent rares.

La diminution de la motilité intestinale mène à une constipation causant des douleurs abdominales, une atonie intestinale voire un fécalome ou exceptionnellement une occlusion intestinale. Cette constipation peut accroître la consommation de laxatifs [9].

La diminution des sécrétions gastriques peut altérer l'absorption des médicaments pris concomitamment [4].

Les difficultés à uriner peuvent entraîner une rétention aiguë d'urine et des infections des voies urinaires, fréquemment à l'origine de confusion. Les hommes atteints d'adénome de la prostate sont d'autant plus à risque de développer une rétention urinaire aiguë s'ils sont exposés à des médicaments atropiniques [4].

En inhibant la sudation, les atropiniques entravent la perte de chaleur. Ils dérèglent la thermorégulation avec une augmentation de la température corporelle pouvant conduire à une hyperthermie mortelle. Selon une étude effectuée aux Etats-Unis, l'utilisation de médicaments aux effets atropiniques triplerait le risque de succomber à un coup de chaleur ou à une autre cause durant les canicules [10].

En provoquant une tachycardie les atropiniques peuvent empirer les symptômes d'un angor préexistant ou le compliquer en infarctus du myocarde [4].

1.2.3 Des effets centraux

1.2.3.1 Les effets indésirables atropiniques centraux

- ❖ Confusion ;
- ❖ Désorientation spatio-temporelle ;
- ❖ Hallucinations visuelles ;
- ❖ Agitation ;
- ❖ Troubles du comportement, irritabilité, agressivité ;
- ❖ Délires ;
- ❖ Troubles mnésiques [6].

Les médicaments ayant des propriétés atropiniques ont été largement associés à l'apparition d'une confusion mentale chez le sujet âgé de plus de 65 ans et représentent une des causes réversibles les plus fréquentes de ce syndrome, particulièrement chez les sujets déments. De plus, les patients recevant régulièrement un atropinique ont un risque majoré de présenter des troubles cognitifs tels que des altérations de la mémoire. En effet, les patients âgés prenant régulièrement des médicaments atropiniques ont un risque de 80% de développer ces troubles à 1 an, contre 35% dans une population non exposée aux médicaments atropiniques [11]. Ces troubles mnésiques peuvent évoluer vers une démence authentique. Un épisode de délire peut être causé par le blocage au niveau central des récepteurs muscariniques. Les médicaments avec une activité atropinique sont reconnus comme la cause la plus fréquente de delirium induit par la prise de médicaments. Dans une population de patients âgés hospitalisés pour cause de démence avec agitation, une étude américaine a montré que les patients présentant un delirium reçoivent significativement plus de médicaments atropiniques que les patients ne présentant pas de delirium [12]. Ces médicaments sont donc une importante cause de délires et d'états confusionnels chez les patients déments et agités. Le delirium causé par les atropiniques est une urgence médicale. Il se caractérise par une hyperthermie, la peau sèche, des sécrétions de mucus diminuées, les pupilles dilatées, une absence de bruits intestinaux et une tachycardie [7].

1.2.3.2 Conséquences des effets atropiniques centraux

L'antagonisme direct des récepteurs muscariniques M1 conduit à un déclin des fonctions cognitives. L'utilisation de médicaments atropiniques s'associe à un déclin cognitif [1]. Cette diminution des fonctions cognitives concourt à induire ou augmenter un état de dépendance chez ces patients. Cette perte d'autonomie a pour conséquence une augmentation de la charge pour les aidants ainsi que des coûts de santé publique, une diminution de la qualité de vie et des facultés à effectuer les tâches et activités de la vie quotidienne [9].

De plus, les délires potentiellement induits par les atropiniques, entraînent de sérieuses conséquences en termes de mortalité et de morbidité. Le delirium et les états de confusion sont communs chez les personnes âgées démentes. Ce sont d'importants contributeurs à l'apparition de symptômes comportementaux. Ils augmentent de façon significative les taux de mortalité et de morbidité. Le delirium a un taux de mortalité associé de 40% et est présent chez 10 à 20 % des

personnes âgées hospitalisées [9]. Le blocage des récepteurs muscariniques centraux peut également amplifier la progression des symptômes type Alzheimer [1].

1.2.4 Solutions

Quand les effets indésirables atropiniques se produisent et que le médicament ne peut être arrêté, il existe des solutions pour diminuer l'impact de ces effets atropiniques sur le patient [4].

1.2.4.1 Traitements symptomatiques

L'inconfort de la bouche sèche peut-être diminué par l'administration de petites gorgées d'eau répétitives ou en mâchant des chewing gum sans sucre pendant que des larmes artificielles peuvent-être utilisées contre les yeux secs [4].

La constipation peut être réduite par un régime riche en fibres, en augmentant les quantités de liquides administrées et la mobilité du patient [4].

1.2.4.2 Utilisation d'agonistes cholinergiques

Les agonistes cholinergiques pourraient être utilisés en théorie mais peuvent causer eux-mêmes des trémulations, des diarrhées ou des crampes. De plus, le traitement d'un effet indésirable par un autre médicament n'est pas une bonne pratique [4].

1.2.4.3 Eviction des médicaments atropiniques

Le changement d'un médicament à haut potentiel atropinique par un médicament à potentiel atropinique plus faible ou absent doit se faire avec précaution. En effet, ce changement de médicament peut exposer à un risque de « rebond cholinergique ». Ce « rebond cholinergique » se manifeste par des nausées, vomissements, perte d'appétit, malaises, diarrhées, rhinorrhées ou excès de transpiration. On retrouve également insomnie, anxiété, agitation et mouvements désordonnés de types dyskinésie, akathisie et syndrome parkinsonien. Cet effet rebond doit également être connu puisqu'il pourrait être considéré comme effet indésirable du médicament nouvellement introduit remplaçant le médicament à haut potentiel atropinique [4].

1.2.4.4 Utilisation discontinue

Une utilisation de façon discontinue des médicaments atropiniques pourrait permettre de diminuer l'impact et la survenue des effets indésirables atropiniques. Le risque de développer une démence ou une maladie d'Alzheimer est significativement plus élevé chez les utilisateurs continus d'atropiniques mais pas chez les utilisateurs discontinus. Ainsi, les utilisateurs chroniques sont à plus haut risque de développer une démence que les non utilisateurs ou les patients avec une prise discontinue. Lors d'une administration discontinue d'atropinique le déclin cognitif induit semble réversible à l'arrêt du médicament [13].

L'utilisation chronique d'atropiniques s'associe à un déclin de la mémoire visuelle et des fonctions exécutives chez l'homme. Chez la femme, l'utilisation chronique d'atropiniques s'associe significativement à une diminution de la fluence

verbale avec des effets plus ciblés sur la vitesse de transmission des informations que sur le processus de recherche d'informations. De plus, les effets sur la cognition globale sont plus sévères chez la femme [13]. L'étude PAQUID (Personnes Agées QUID) confirme que l'utilisation courante d'atropiniques s'associe significativement à de faibles performances cognitives (risque multiplié par 1,8) parmi une communauté ambulatoire de personnes âgées de plus de 70 ans [14].

Ainsi, la prescription de médicaments à haut potentiel atropinique doit absolument se faire de manière raisonnée, après étude de toutes les alternatives disponibles.

1.2.5 Sujets à risques

1.2.5.1 Les personnes âgées

Les personnes âgées de plus de 65 ans sont particulièrement vulnérables aux effets indésirables des médicaments atropiniques pour deux raisons principales :

- ❖ Premièrement, les sujets âgés sont plus exposés aux médicaments atropiniques du fait de leurs polypathologies. Toutes ces pathologies sont exagérées par l'usage de médicaments à propriétés atropiniques. Ces polypathologies conduisent à une polymédication, résultant à la fois de la prescription médicale mais aussi de l'automédication [15]. Le nombre de médicaments reçus par les personnes âgées augmente de façon importante. Par exemple, aux Etats Unis en 2001, le nombre moyen de médicaments pris par les personnes âgées de 85 ans est compris entre 8 et 10 sans compter les médicaments sans prescription [9]. En France, en ambulatoire, la consommation médicamenteuse moyenne est de 3,3 médicaments différents pour les personnes âgées de 65-74 ans, de 4,0 pour les 75-84 ans et de 4,6 pour les 85 ans et plus [16].
- ❖ Deuxièmement, les personnes âgées sont plus sensibles aux effets indésirables atropiniques, du fait du vieillissement physiologique. En effet, le vieillissement s'accompagne d'une altération de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique [9]. Le vieillissement physiologique s'associe également à une déficience dans le métabolisme et dans l'élimination des médicaments. De plus, on observe un déficit des transmissions cholinergiques avec l'âge.

Dans une étude incluant des patients âgés de plus de 65 ans appartenant à 3 villes françaises différentes, les femmes les plus âgées sont à plus haut risque de déclin cognitif global. On retrouve ainsi une relation significative entre l'âge et la vulnérabilité aux atropiniques chez la femme âgée. Cette relation ne se retrouve pas chez l'homme [13].

1.2.5.2 Patients atteints de pathologies préexistantes

Les patients ayant une prédisposition à la rétention urinaire telle qu'une hypertrophie bénigne de la prostate, les patients ayant des troubles du transit intestinal, un angle irido-cornéen étroit ou de l'asthme ainsi que les patients déments sont exposés à un risque d'aggravation de leur pathologie [6]. En effet chez les patients déments, les médicaments atropiniques inhibent d'autant plus les performances cognitives et interfèrent avec les effets bénéfiques des médicaments cholinergiques utilisés pour traiter les déficits cognitifs [12].

1.2.6 La charge atropinique

1.2.6.1 Définition

L'association de plusieurs médicaments à propriétés atropiniques entraîne une addition des effets indésirables atropiniques.

Si chacun des médicaments atropiniques pris séparément peut ne pas causer d'effets indésirables centraux ou périphériques significatifs chez la plupart des patients, de l'association de plusieurs de ces médicaments peut résulter une Activité Anticholinergique du Sérum (AAS) significative associée à un déclin cognitif. L'AAS est une méthode qui mesure l'affinité des médicaments et de leurs métabolites actifs (en équivalent atropine) pour les récepteurs muscariniques. Plus la valeur en équivalent atropine d'un médicament s'élève, plus le médicament posséderait des propriétés atropiniques importantes, comparativement aux médicaments ayant des valeurs plus faibles [15]. L'augmentation de la charge atropinique ne résulte donc pas du fait d'un surdosage en un médicament atropinique mais de l'association de plusieurs médicaments atropiniques [9]. En effet, certains médicaments ont un faible potentiel atropinique mais peuvent induire d'importants effets s'ils sont coprescrits avec d'autres atropiniques.

1.2.6.2. Conséquences de l'augmentation de la charge atropinique

Il est possible que l'addition de médicaments à propriétés atropiniques empire le processus de la démence [9]. Une étude de 2002 chez des patients hospitalisés de plus de 65 ans montre une association significative entre l'augmentation de la charge atropinique et le risque accru de chute chez les femmes âgées [17].

Une étude menée au Royaume-Uni et concernant des patients âgés de plus de 65 ans a montré une corrélation directe entre l'augmentation de la charge atropinique (utilisation de l'échelle ACB : Anticholinergic Cognitive Burden) auquel un patient est exposé et les risques de déclin cognitif et de mortalité. La prise de médicaments atropiniques s'associe à une mortalité à 2 ans augmentée avec un effet dose-réponse lié au score ACB : 20% des patients avec un score ACB ≥ 4 sont décédés contre 7% des patients avec un score nul. Pour chaque augmentation d'un point du score ACB, le risque de mortalité augmente de 26% [1]. Cette étude montre également qu'il existe une relation dose-réponse entre l'augmentation du score ACB et la diminution du MMSE (Mini Mental State

Examination). L'utilisation de médicaments avec un score atropinique de 2 ou 3 s'associe à un plus grand risque de déclin cognitif chez les patients avec une cognition moyenne ou normale alors qu'on ne retrouve pas cette association avec les médicaments atropiniques de score 1, ni chez les patients avec un déficit cognitif préexistant (MMSE<22) [1].

Ainsi, nous parlerons de fort potentiel atropinique à partir d'une charge atropinique d'un médicament ou d'une ordonnance supérieure ou égale à 3. C'est à partir de ce poids que les effets indésirables atropiniques seront les plus marqués.

1.3 Echelles d'évaluation de la charge atropinique

Plusieurs échelles permettant de mesurer l'effet atropinique cumulatif chez les patients ont été élaborées. Le but des échelles est notamment de permettre aux gériatres de connaître la charge atropinique globale pour une personne âgée et de guider leurs interventions. Ces dernières visent à réduire les événements indésirables induits par l'accumulation de ces médicaments.

1.3.1 L'Activité Anticholinergique du Sérum : AAS

Si l'AAS est probablement le meilleur moyen de quantifier la charge atropinique, elle est difficilement mesurable en pratique, d'où l'utilité d'utiliser des échelles. De plus, des substances endogènes pas encore caractérisées semblent contribuer à augmenter l'AAS. Dans ce cadre, l'AAS peut retrouver sa valeur initiale sans modification de la médication atropinique. En effet, l'AAS est toujours élevée lors d'un délire même lorsque ce n'est pas une médication atropinique qui en est à l'origine [18].

Ainsi, une AAS élevée ne nous dit pas quel médicament atropinique enlever afin de diminuer la charge atropinique. Au contraire, une échelle de médicaments atropiniques peut permettre d'identifier le ou les médicament(s) à risque d'effets indésirables atropiniques et guider les cliniciens dans leur intervention [19].

Les échelles les plus utilisées sont l'échelle du risque atropinique [Anticholinergic Risk Scale (ARS)], l'échelle du risque cognitif lié aux atropiniques [Anticholinergic Cognitive Burden (ACB)] et l'échelle des médicaments atropiniques [Anticholinergic Drug Scale (ADS)].

1.3.2 L'échelle du risque atropinique : ARS

L'échelle du risque atropinique [Anticholinergic Risk Scale (ARS)] a été élaborée à partir d'une large revue de littérature et du calcul des constantes de dissociation (pK_i) pour les récepteurs muscariniques de 500 médicaments les plus fréquemment prescrits. Ces médicaments sont placés sur une échelle de 0 (aucune propriété atropinique connue) à 3 (potentiel atropinique élevé, risque majeur) (annexe 1). Cette échelle est basée sur les conséquences cliniques liées à la prise de médicaments atropiniques.

1.3.3 L'échelle du risque cognitif lié aux atropiniques : ACB

L'échelle du risque cognitif lié aux atropiniques [Anticholinergic Cognitive Burden (ACB)] a été élaborée à partir d'une large revue de littérature et du calcul du niveau AAS. Le but de cette échelle est d'identifier la sévérité des effets indésirables des médicaments atropiniques spécifiquement sur la cognition. Une équipe d'experts a attribué à ces médicaments un score de 1 (possible effet atropinique sur la cognition démontré in vitro mais sans preuve clinique pertinente d'effets indésirables cognitifs) à 3 (effet atropinique sévère sur la cognition

clairement établi cliniquement, propriétés à passer la barrière hémato-encéphalique) (annexe 2).

1.3.4 L'échelle des médicaments atropiniques : ADS

L'échelle des médicaments atropiniques [Anticholinergic Drug Scale (ADS)] a été élaborée à partir du niveau anticholinergique du sérum de nombreux médicaments et de l'échelle anticholinergique évaluée par un clinicien à l'aide du dosage radio-immunologique de l'affinité entre les médicaments et les récepteurs muscariniques de rat. Cette échelle se base donc sur des données strictement biologiques. Les médicaments sont notés de manière ordinale de 0 à 3 (annexe 3).

1.3.4.1 Description des niveaux de l'ADS

Il est indispensable de séparer les médicaments atropiniques dans des catégories basées sur leur potentiel atropinique plutôt que de séparer simplement les médicaments atropiniques des non atropiniques [19].

- ❖ Niveau 0 : pas de propriété atropinique connue ;
- ❖ Niveau 1 : potentiel atropinique démontré in vitro grâce aux études de liaisons aux récepteurs muscariniques ;
- ❖ Niveau 2 : effet atropinique parfois noté, généralement à des doses élevées ;
- ❖ Niveau 3 : potentiel atropinique élevé démontré.

1.3.4.2 Evaluation de la charge atropinique

La somme des scores des différents médicaments permet de déterminer le score atropinique des médicaments prescrits au patient. L'idéal est de pouvoir identifier tous les médicaments pris par une personne et de leur appliquer un score.

1.3.4.3 Limitations de l'ADS

La principale limitation des échelles est l'absence de prise en compte des doses et que tous les médicaments avec le même poids ne sont pas également atropiniques.

Il existe une grande variabilité de réponses aux atropiniques associée à l'âge avancé, aux multi-morbidités et à la polymédication. L'ADS peut donc avoir un potentiel limité pour prédire les risques cliniques d'effets indésirables atropiniques centraux chez les personnes âgées recevant plusieurs médicaments atropiniques. L'ADS reste un bon facteur prédicteur d'effets indésirables atropiniques périphériques [20].

De plus, l'échelle émet l'hypothèse que l'addition de trois médicaments avec un poids de 1 est égale à l'effet atropinique d'un médicament avec un poids de 3. Or, un médicament avec un poids de 3 aura vraisemblablement plus d'effets atropiniques que les trois médicaments avec un poids de 1 [18].

Malgré ces limitations, le score ADS reste significativement associé à l'AAS, le fait de rajouter le poids et la dose des médicaments atropiniques étudiés n'apporte pas d'amélioration significative dans la prédiction de l'AAS par l'ADS [19].

1.3.4.4 Forces de l'ADS

L'ADS reste donc une méthode facilement applicable aux listes de médicaments utilisés en clinique ou en recherche pour déterminer le poids atropinique de plusieurs médicaments. De plus il s'agit d'une méthode de calcul du poids atropinique qui ne requiert pas de test de laboratoire [19].

1.3.5 Médicaments retenus

1.3.5.1 Choix de l'ADS

Pour élaborer la liste de départ de notre étude, de ces trois échelles, nous nous sommes basés sur la classification ADS.

L'échelle du risque atropinique ARS n'est pas assez complète puisqu'elle n'inclue pas de nombreux médicaments couramment prescrits notamment en gériatrie. De plus, l'ARS exclut les formes à usages externes pourtant à risque de passage systémique ce qui peut sous-estimer l'utilité du score ARS dans la prédiction des effets indésirables atropiniques reportés [21].

L'échelle du risque cognitif lié aux atropiniques (ACB) est très proche de l'échelle ADS mais quelques différences rendent la classification ADS plus pertinente. L'olanzapine est considérée comme ayant un potentiel atropinique faible selon l'échelle des médicaments atropiniques (ADS=1) alors qu'elle est considérée comme étant un médicament à fort effet atropinique selon l'échelle du risque cognitif (ACB=3). Cependant son apparente activité anti muscarinique in vivo semble avoir été surestimée. La paroxétine est également classée niveau 1 selon l'échelle ADS et niveau 3 selon l'échelle ACB. Ses effets atropiniques sont bien réels mais beaucoup moins fréquemment observés qu'avec les antidépresseurs imipraminiques, il semble donc plus logique d'utiliser l'échelle ADS qui classe la paroxétine en niveau 1 plutôt que l'ACB qui attribue à la paroxétine les mêmes effets atropiniques que les antidépresseurs tricycliques en les notant tous deux à 3 (annexe 4) [22].

1.3.5.2 Enrichissement de l'ADS par la liste de M-L Laroche

La classification ADS étant issue de la pratique médicale anglo-saxonne, nous l'avons enrichie pour notre étude des médicaments ayant des propriétés atropiniques de la liste de M-L Laroche des médicaments potentiellement inappropriés chez les personnes âgées, adaptée à la pratique médicale française [23]. Nous avons attribué un poids atropinique de 2 ou 3 à chaque médicament ajouté car leurs propriétés atropiniques sont reconnues.

La liste de M-L Laroche a été publiée en France en 2006. Elle est adaptée à la pratique médicale française chez les malades de plus de 75 ans. Cette liste a été réalisée par quinze experts français répartis sur le territoire (cinq gériatres, cinq pharmacologues, deux médecins généralistes, deux pharmaciens et un pharmacoépidémiologiste) en suivant la méthode de Delphi à deux tours. Un premier tour a permis l'établissement d'une première liste en fonction d'une synthèse de la littérature internationale et en fonction des propositions de chaque expert. Un deuxième tour a mis au point les critères finaux et propose des alternatives thérapeutiques (annexe 5). Les médicaments sont classés en trois catégories : médicaments avec un rapport bénéfice/risque défavorable, médicaments avec une efficacité discutable, médicaments avec un rapport bénéfice/risque défavorable et une efficacité discutable. Cette liste comporte trente-quatre critères dont vingt-neuf médicaments ou classes médicamenteuses et cinq situations cliniques particulières (hypertrophie de la prostate, glaucome par fermeture de l'angle, incontinence urinaire, démence, constipation chronique). Cette liste reste donc un outil d'aide à la prescription et doit être adaptée au cas par cas et souvent réactualisée.

Les médicaments de la liste de M-L Laroche retenus dans notre étude appartiennent aux médicaments avec un rapport bénéfice/risque défavorable chez la personne âgée concernant les antidépresseurs imipraminiques, les neuroleptiques phénothiaziniques, les hypnotiques, les antihistaminiques H1, les antispasmodiques. Les antinauséeux, antitussifs, antirhinites, antivertigineux retenus appartiennent quant à eux aux médicaments avec un rapport bénéfice/risque défavorable et une efficacité discutable.

1.3.5.3 Liste finale

Notre liste finale comporte 92 médicaments dont 48 avec un poids atropinique de 1, 12 avec un poids de 2, 32 avec un poids de 3 (annexe 6).

Nous avons adapté la liste ADS à la pratique française. Ainsi, nous avons remplacé la cortisone de la liste de départ commercialisée en France sous forme de prednisone (déhydro-1,2 cortisone).

Nous n'avons pas pris en compte les 25 médicaments suivants :

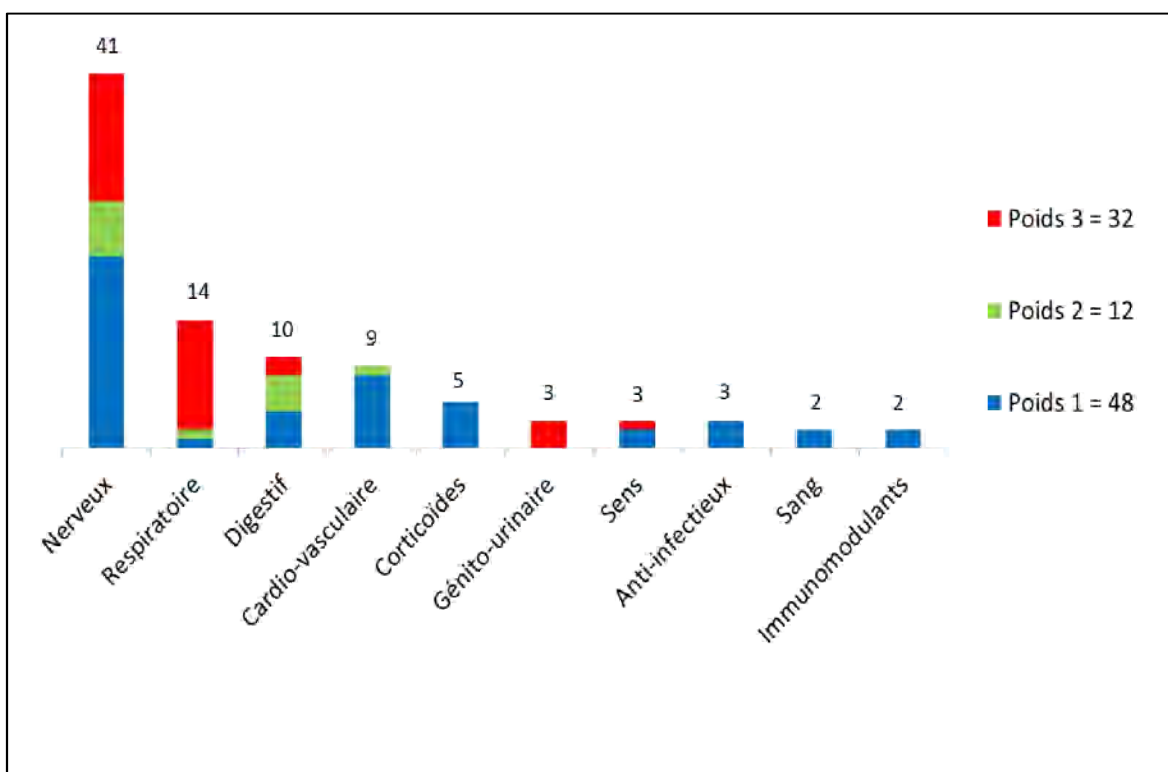
- ❖ Supprimés, retirés du marché ou dont la commercialisation a été arrêtée (8 médicaments): céphalotine, pancuronium, perphénazine, triazolam, buclizine, carbinoxamine, désipramine, pyriline ;
- ❖ Appartenant à la réserve hospitalière (3 médicaments): céfotixime, midazolam, vancomycine ;
- ❖ Non commercialisés en France (14 médicaments): flurazepam, hydralazine, phénelzine, thiothixène, cyclobenzaprine, méthotriméprazine, benztropine, clémastine, dicyclomine, hyoscyamine, nortriptyline, orphénadrine, procyclidine, propanthéline.

Après traduction de toutes les DCI (Dénomination Commune Internationale) en princeps avec prise en compte des formes à usage externe, nous arrivons

donc à un total de 246 spécialités dans notre liste. Nous avons attribué à chaque médicament son code ATC (Anatomique Thérapeutique Chimique) correspondant (annexe 7).

Ainsi, les systèmes les plus concernés sont le système nerveux central, le système respiratoire, puis les systèmes digestifs et métaboliques et le système cardiovasculaire. La figure 1 représente la répartition des médicaments de notre liste par groupe anatomique principal qui correspond au niveau 1 de la classification ATC. Les médicaments de chaque classe ATC sont regroupés par poids atropinique.

Figure 1 : Nombre de médicaments par classes ATC de niveau 1 dans la liste des médicaments atropiniques retenus pour notre étude.



La classe ATC du système nerveux central comprend 41 médicaments (21 poids 1, 6 poids 2, 14 poids 3) tous listés et remboursés. Ces médicaments sont de prescription médicale obligatoire (PMO). Elle se décompose au niveau 2 de la classification ATC en :

- ❖ 7 médicaments analgésiques (ex : Tramadol, poids 1) ;
- ❖ 4 médicaments utilisés dans le traitement de l'épilepsie (ex : Acide valproïque, poids 1) ;
- ❖ 3 médicaments antiparkinsoniens atropiniques (ex : Trihéxyphénidyl, poids 3) ;
- ❖ 16 médicaments psycholeptiques (benzodiazépines et neuroleptiques) (ex : Alprazolam, poids 1 ; Hydroxyzine, poids 3) ;

- ❖ 11 médicaments psychoanaleptiques (antidépresseurs) (ex : Fluoxétine, poids 1).

La classe du système respiratoire a un profil différent. Elle comprend 14 médicaments (1 poids 1, 1 poids 2, 12 poids 3) dont seulement un tiers sont listés et la moitié sont remboursés. Cette classe comprend donc plusieurs médicaments de prescription médicale facultative (PMF) notamment des antihistaminiques H1 sédatifs (Doxylamine, poids 3 ; Chlorphéniramine, poids 3).

La classe du système digestif et métabolisme contient 10 médicaments (4 poids 1, 4 poids 2, 2 poids 3) (ex: Ranitidine, poids 2 ; Lopéramide, poids 1).

La classe du système cardio-vasculaire contient 9 médicaments (8 poids 1, 1 poids 2) (ex: Furosémide, poids 1).

La classe des préparations systémiques hormonales, à l'exclusion des hormones sexuelles et insulines contient 5 médicaments. Elle se réduit ici aux corticoïdes qui sont les seuls médicaments de cette classe présents dans notre liste. (ex: Prednisone, poids 1). Sont également regroupés ici les corticoïdes à usage dermatologique (ex : Hydrocortisone, poids 1).

La classe du système génito-urinaire et organes sexuels contient 3 médicaments (ex: Solifénacine, poids 3).

La classe des organes sensoriels contient 3 médicaments (2 poids 1, 1 poids 3) (ex: Dexaméthasone à usage ophtalmologique ou otologique, poids 1) Cette classe contient également l'Atropine de poids 3 car majoritairement délivrée sous forme de collyre à l'officine.

La classe des anti-infectieux contient 3 médicaments (ex: Ampicilline, poids 1).

La classe sang et organes hématopoïétiques contient 2 médicaments (ex: Warfarine, poids 1).

La classe antinéoplasiques et agents immunomodulants contient 2 médicaments (ex: Azathioprine, poids 1).

Partie 2 : Matériel et méthodes

2.1 Objectifs

L'objectif principal de notre étude est l'analyse de la charge atropinique des ordonnances **contenant au moins un atropinique** dans une pharmacie de quartier en France en 2013.

En second lieu, nous ferons une analyse descriptive des atropiniques prescrits sur ces ordonnances atropiniques. Puis, nous chercherons s'il existe des facteurs associés au poids atropinique d'une ordonnance atropinique.

2.2 Lieu

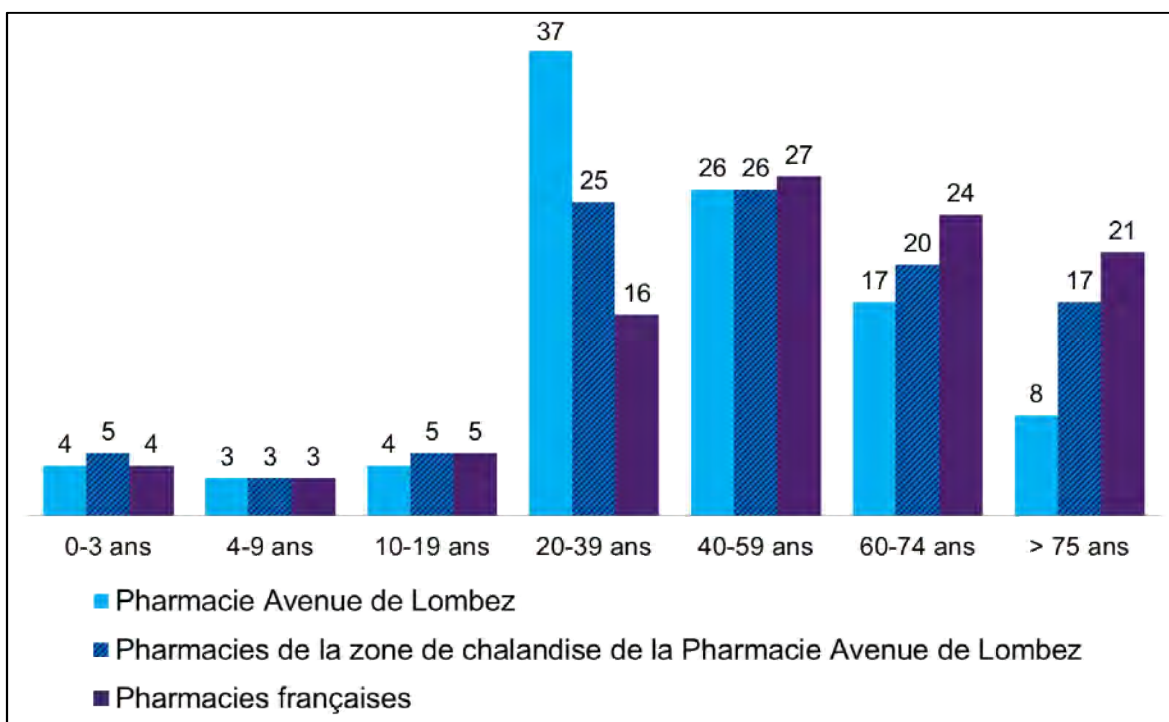
La pharmacie de l'étude est la pharmacie Avenue de Lombez, située à Toulouse en Haute-Garonne. Elle est installée depuis 8 ans dans ce quartier récent en pleine évolution. En effet de nombreux immeubles se sont construits depuis l'installation de la pharmacie et se construisent encore. Sa situation géographique lui confère un environnement médical particulier car elle se trouve en face de la clinique Pasteur. Dans un rayon de 100m sont également présents 2 médecins généralistes. Dans un rayon de 500m, on retrouve au total 6 médecins généralistes.

La pharmacie emploie trois pharmaciens et deux préparatrices, l'équipe est renforcée de janvier à août par un étudiant en stage de 6^{ème} année de pharmacie. La fréquentation moyenne de l'officine est de 170 patients par jour.

La répartition en nombre de facturations est de 53% pour les ordonnances et de 47% pour les ventes directes sans ordonnance. L'officine effectue plus d'actes sur ordonnances que les 20 autres officines de sa zone géographique proche (zone de chalandise). En effet, les officines de sa zone de chalandises se répartissent entre 51% pour les ordonnances et 49% pour les ventes directes. Cependant à l'échelle nationale, notre officine effectue moins d'actes sur ordonnances que la moyenne de 13891 officines françaises. Celles-ci se répartissent entre 56% pour les ordonnances et 44% pour les ventes directes [24].

L'officine a une répartition par tranches d'âge des patients différente de la répartition moyenne des officines françaises. La clientèle de l'officine est plus jeune que la clientèle moyenne des officines en France (Figure 2). En effet, 37% des ordonnances délivrées par notre officine concerne la population des 20-39 ans. Sur la France, cette population des 20-39 ans est concernée par seulement 16% des ordonnances. Par ailleurs, la population de plus de 60 ans est moins représentée dans notre officine. En effet seulement 25% des ordonnances de notre officine concernent cette classe d'âge. En France, 45% des ordonnances concernent pourtant les plus de 60 ans.

Figure 2 : Répartition en pourcentage des ordonnances par tranches d'âge des patients en France en avril 2013 d'après ims-pharmastat. Rapport mensuel sur les données d'avril 2013 de la Pharmacie Avenue de Lombez



Notre étude portera sur tous les patients se présentant à la pharmacie de manière ambulatoire avec une ordonnance ou envoyant un de leur proche chercher leur traitement.

2.3 Recueil

Le recueil des ordonnances s'est effectué au jour le jour et a nécessité la participation de toute l'équipe officinale. Il s'est effectué du lundi 28 janvier 2013 au samedi 06 avril 2013.

Toutes les ordonnances correspondant à une primo délivrance (première fois que le patient se présente à la pharmacie avec une ordonnance donnée) ont été mises de côté, soit par conservation des duplicatas d'ordonnance s'ils existaient, soit par impression sur papier libre des médicaments délivrés. Cette dernière méthode nous expose au risque de passer à côté de médicaments prescrits mais non délivrés.

Les ordonnances contenant seulement une prescription non médicamenteuse (articles de pansement, matériel médical, contention) ainsi que les renouvellements (ordonnances encore valables mais déjà délivrées une fois ou plus) ont été exclus du recueil.

Dans une première phase, les ordonnances ne contenant aucun médicament atropinique ont été éliminées. Le critère d'inclusion dans notre étude étant la prescription d'au moins un médicament à propriétés atropiniques sur l'ordonnance.

Chaque ordonnance retenue a été répertoriée dans un classeur Excel®. Nous avons choisi de composer la base sur six feuillets.

Le premier feuillet concerne la prescription au sens strict et contient les informations suivantes :

- ❖ Médicaments prescrits atropiniques ou non ;
- ❖ Nombre total de médicaments par ordonnance ;
- ❖ Durées de traitement ;
- ❖ Nombre de prises par jour ;
- ❖ Nombre de renouvellements par lignes d'ordonnances.

Pour chaque ordonnance, les numéros d'ordonnances, les numéros patients et les numéros médecins sont rappelés.

Le second feuillet concerne le patient avec relevé de l'âge et du genre.

Le troisième feuillet concerne le prescripteur avec sa spécialité et son code postal.

Le quatrième feuillet répertorie les spécialités des prescripteurs, chacune associée à un code numérique.

Le cinquième feuillet recense les 92 médicaments atropiniques étudiés en DCI et leurs 246 princeps correspondants.

Enfin, le sixième feuillet recense tous les médicaments non atropiniques prescrits sur les ordonnances atropiniques relevées.

2.4 Analyse statistique

Pour l'analyse descriptive, les variables quantitatives sont décrites par l'effectif, la moyenne, et les extrêmes (minimum et maximum). Les variables qualitatives sont décrites en effectif et pourcentage.

Pour l'étude des facteurs de risques associés au poids atropinique des ordonnances nous avons utilisé les tests statistiques suivants :

- ❖ Le Test Z (lorsque le facteur est une variable qualitative à deux modalités) ;
- ❖ Le Test F de l'ANOVA (lorsque le facteur est une variable qualitative à plus de deux modalités) ;
- ❖ Le Test de corrélation de Pearson (lorsque le facteur est une variable quantitative).

Nous avons choisi un seuil à 5% pour la significativité des tests.

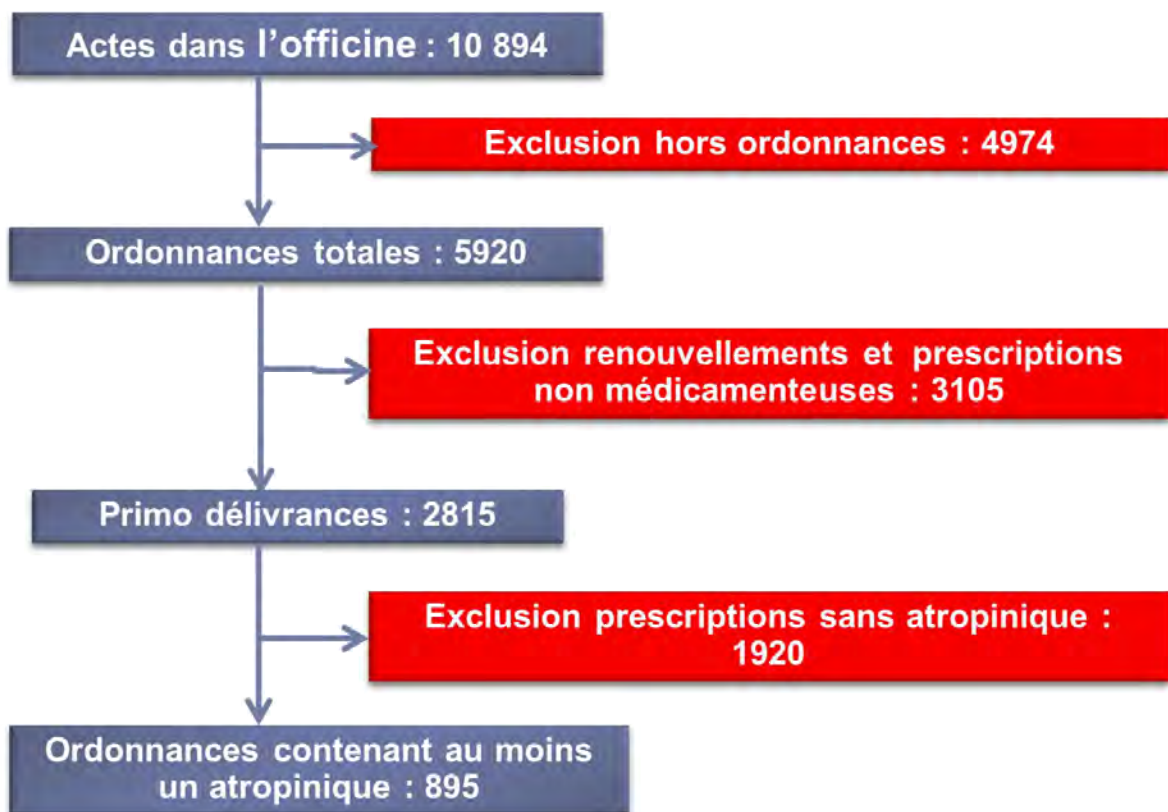
Partie 3 : Analyse des résultats

3.1 Résultats généraux

Sur cette période l'officine a effectué 10894 actes, dont 5920 (54,3%) ordonnances. Sur ces 5920 ordonnances 2815 (47,6%) étaient des primo délivrances. Parmi ces 2815 primo délivrances étudiées 895 (31,8%) contenaient au moins un atropinique et 1920 (68,2%) ne contenaient pas d'atropinique. On compte 3105 renouvellements et prescriptions non médicamenteuses.

Le diagramme de flux suivant (Figure 3) résume notre méthodologie et les premiers résultats.

Figure 3 : Diagramme de flux de notre étude



3.1.1 Caractéristiques de la population

Dans notre étude du 28 janvier au 06 avril 2013, 10894 personnes sont venues à la pharmacie. Nous avons retenu **895 ordonnances** avec au moins un atropinique sur les 2815 traitées durant ces 10 semaines.

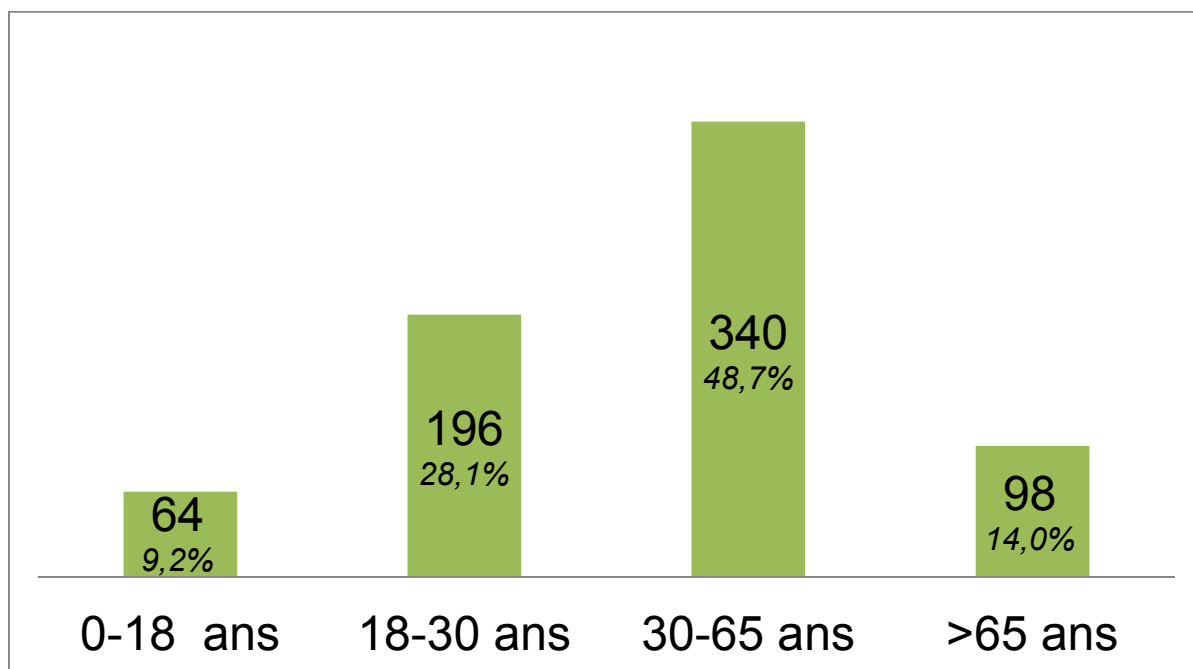
Ces 895 ordonnances atropiniques concernent **698 patients** différents. En effet, un patient peut être venu plusieurs fois à l'officine avec des ordonnances différentes pendant la période de l'étude. C'est pourquoi le nombre d'ordonnances est supérieur au nombre de patients.

L'âge moyen de nos patients faisant l'objet d'une prescription d'atropiniques est de $40,6 \pm 20,4$ ans. L'âge minimum à la date de la prescription est de 22 jours (méquitazine, anti histaminique H1 de poids 3) et l'âge maximum est de 91,6 ans.

La répartition de nos patients par classes d'âge se fait de la façon suivante (Figure 4) :

- ❖ 64 de nos 698 patients ont entre 0 et 18 ans (soit 9,2%),
- ❖ 196 patients ont entre 18 et 30 ans (soit 28,1%),
- ❖ 340 patients ont entre 30 et 65 ans (soit 48,7%),
- ❖ 98 patients ont plus de 65 ans (soit 14,0%).

Figure 4 : Effectifs par classes d'âge des patients avec ordonnances atropiniques dans notre étude

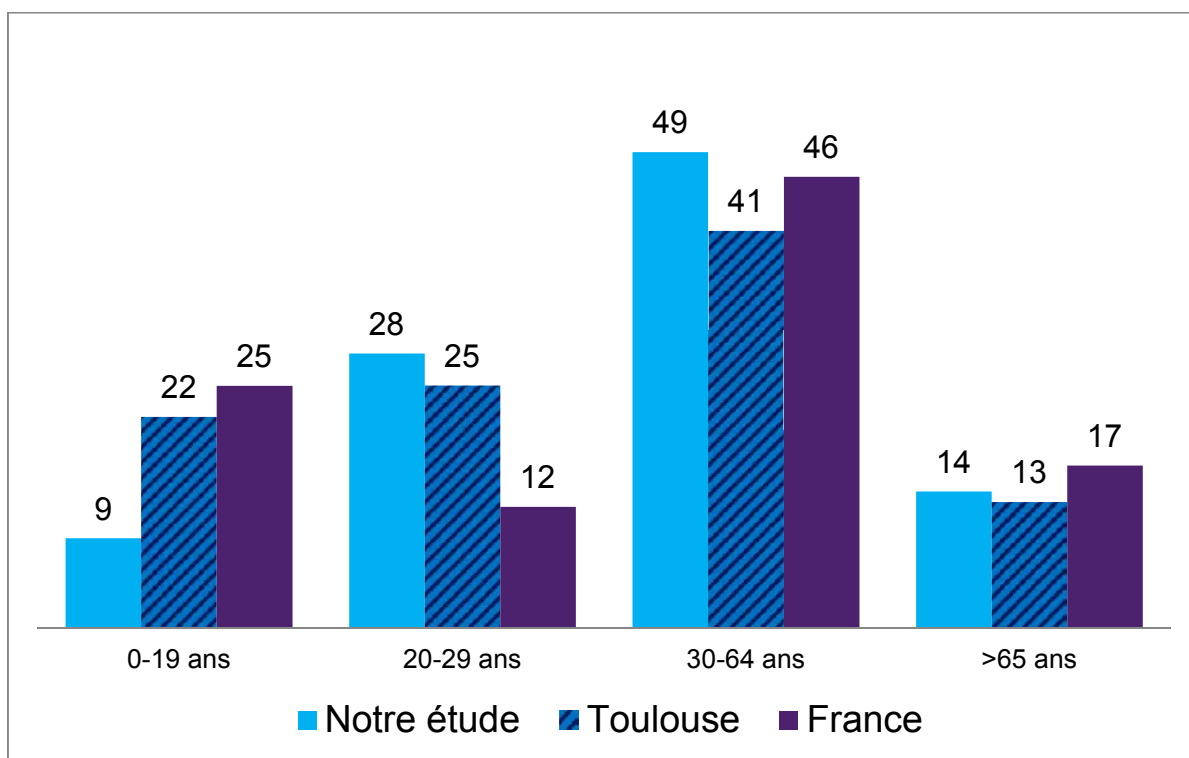


La figure 5 montre que la répartition par tranches d'âge de notre population prenant au moins un atropinique reste proche de la répartition de la population toulousaine globale en 2009. Une différence majeure se retrouve parmi la classe des 0 à 19 ans, sous représentée dans notre étude. En effet, cette classe

représente 9% de la population de notre étude contre 22% de la population Toulousaine. L'autre différence est la population des 30-64 ans qui représente 49% de la population atropinique contre 41% de la population toulousaine. Ainsi, la classe d'âge la plus concernée par la prescription d'atropiniques semble être celle des 30-64 ans.

Par ailleurs, la population recevant des atropiniques se différencie de la population Française en 2009 par sa population de 0 à 19 ans sous-représentée et sa population de 20 à 29 ans sur-représentée. En effet, 25% de la population française a entre 0 et 19 ans en France contre 9% dans notre étude et 12% de la population française a entre 20 et 29 ans contre 28% dans notre étude.

Figure 5 : Répartition en pourcentage de la population recevant des atropiniques par tranches d'âge par rapport aux populations toulousaines et françaises en 2009 [25-26]



Sur ces 698 patients, nous comptons 379 femmes (54,3%) et 319 hommes (45,7%) soit un sexe ratio de 0,84.

L'âge moyen des femmes est de $44,5 \pm 20,9$ ans, celui des hommes de $38,5 \pm 18,9$ ans. L'âge moyen des patients est significativement différent entre les hommes et les femmes (test Z, $p < 0,0001$). Les femmes sont en moyenne plus âgées que les hommes (Tableau 1).

Tableau 1 : Age des patients en fonction du genre

Genre	N	Moyenne (Ecart-type)	[Min-Max]	P-value
F	379	44,5 (20,9)	[0,7-91,6]	<0,0001
M	319	38,5 (18,9)	[0,06-86,1]	

3.1.2 Caractéristiques des ordonnances

Sur les 2815 ordonnances traitées, 895 contenaient au moins un atropinique. Ainsi **31,8% des primo délivrances contiennent au moins un atropinique.**

Durant l'étude, en tout, **3560 médicaments** atropiniques et non atropiniques ont été prescrits sur ces ordonnances atropiniques. Nous obtenons une moyenne de $4 \pm 2,3$ médicaments par ordonnance avec un minimum de 1 médicament par ordonnance pour 12,3% des ordonnances (110 ordonnances) et un maximum de 16 médicaments ne concernant qu'une seule ordonnance.

Les ordonnances ont été prescrites par **197 prescripteurs** concernant 18 spécialités différentes (annexe 8). Les médecins généralistes, (au nombre de 110) représentent 55,8% des prescripteurs. Les psychiatres, (au nombre de 24) représentent 12,2% des prescripteurs. Les 16 autres spécialités représentent 63 prescripteurs, soit 32,0%.

Sur ces 197 prescripteurs, 136 (69,0%) exercent en ville. Ces 136 prescripteurs exerçant en ville sont à l'origine de 80,4% des ordonnances contenant au moins un atropinique.

Nous relevons deux prescripteurs majoritaires à l'origine de 41,9% des ordonnances contenant au moins un atropinique. Ces prescripteurs majoritaires sont des médecins généralistes exerçant dans le quartier de la pharmacie de l'étude.

3.2 Objectif principal

3.2.1 Prévalence des médicaments atropiniques

Parmi les 3560 médicaments prescrits, 1173 (33,0%) sont atropiniques.

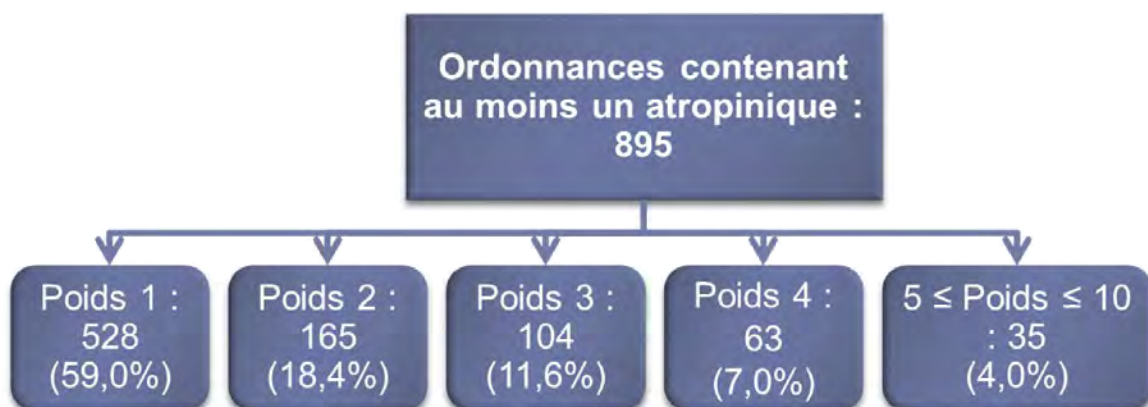
Chaque ordonnance contient en moyenne $1,3 \pm 0,6$ médicaments atropiniques. Nous avons relevé au minimum 1 médicament atropinique par ordonnance puisqu'il s'agit de notre critère d'inclusion des ordonnances et au maximum 5 médicaments atropiniques par ordonnance. Ce dernier chiffre ne concerne qu'une seule ordonnance.

3.2.2 Poids atropinique des ordonnances

Le poids atropinique moyen des ordonnances est de $1,8 \pm 1,3$. Le poids atropinique minimum relevé est de 1. Ce poids correspond à la présence sur l'ordonnance d'un seul médicament atropinique (critère d'inclusion) de poids atropinique égal à 1. Le poids atropinique maximum relevé est de 10. Ce poids atropinique de 10 peut correspondre à plusieurs associations possibles avec au maximum 5 médicaments atropiniques.

Parmi nos 895 ordonnances, 202 (22,6%) ont un poids atropinique supérieur ou égal à 3. Ainsi, 22,6% des ordonnances contenant au moins un médicament atropinique ont un fort potentiel atropinique.

Figure 6 : Nombre d'ordonnances par poids atropinique



3.2.3 Poids atropinique des médicaments prescrits

Sur les 3560 médicaments prescrits, la majorité ne possède pas de potentiel atropinique (67,0%). Cependant près de 5,0% (159) des médicaments ont un potentiel atropinique élevé (Tableau 2).

Tableau 2 : Effectifs des médicaments prescrits par poids atropinique

Poids atropinique	3	2	1	0
Effectif (pourcentage)	159 (4,5%)	145 (4,1%)	869 (24,4%)	2387 (67,0%)

3.2.4 Nombre de médicaments atropiniques de poids atropinique 2 et 3 par ordonnance

Parmi nos 895 ordonnances :

- ❖ 122 (13,6%) ordonnances ont au moins un médicament de poids 2, dont 23 ordonnances (2,6%) avec deux médicaments de poids 2 ;
- ❖ 147 (16,4%) ordonnances ont au moins un médicament de poids 3, dont 12 (1,3%) avec deux médicaments de poids 3.

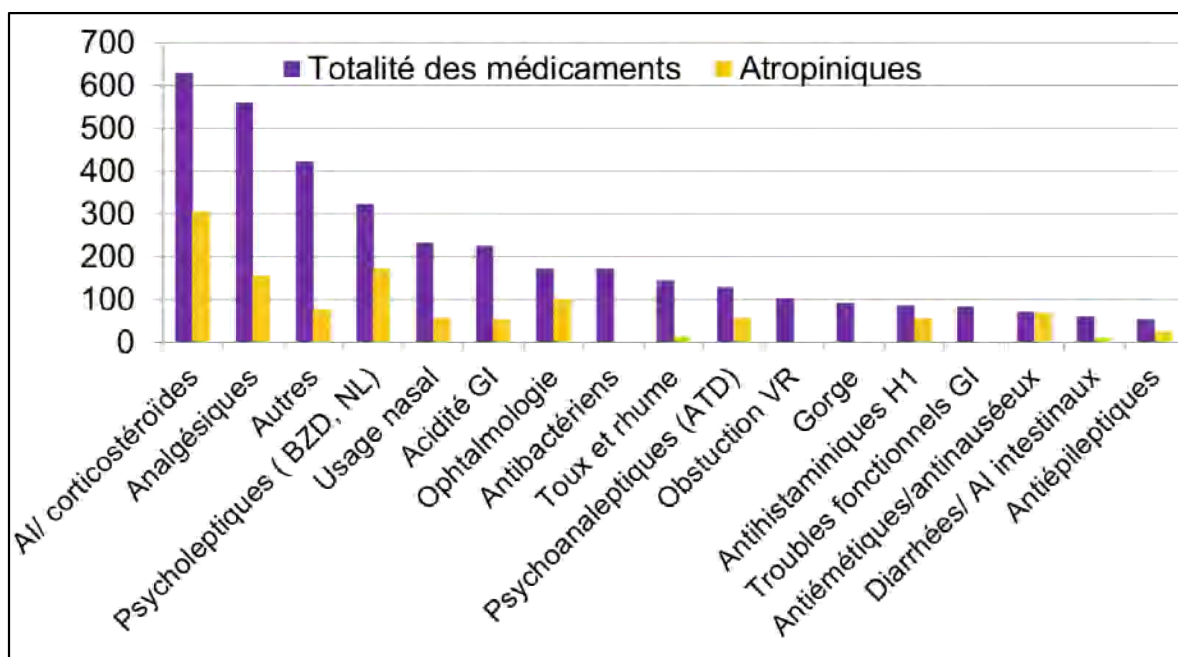
Ainsi, 16,4% de nos ordonnances comprennent un ou plusieurs médicaments à potentiel atropinique élevé et sont particulièrement à risque de provoquer des effets indésirables atropiniques.

3.3 Objectifs secondaires

3.3.1 Descriptif des médicaments

Figure 7 : Répartition des effectifs de médicaments par classe ATC

AI = Anti-inflammatoires
ATD = Antidépresseurs
BZD = Benzodiazépines
GI = Gastro-Intestinal
NL = Neuroleptiques
VR = Voies respiratoires



La figure 7 montre la répartition des médicaments par classe ATC. La partie violette représente la totalité des médicaments prescrits qu'ils soient atropiniques ou non. La partie jaune représente la répartition des médicaments atropiniques parmi ces classes ATC majoritaires.

Par exemple, la classe ATC anti-inflammatoires et corticostéroïdes contient environ 600 médicaments dont 300 médicaments atropiniques. La classe de médicaments antibactériens, ne contient aucun médicament atropinique. La classe des antiémétiques et antinauséeux ne contient que des médicaments atropiniques puisque la quantité totale de médicaments est égale à la quantité de médicaments atropiniques.

3.3.1.1 Classes ATC les plus représentées

Les classes ATC les plus représentées parmi la totalité des médicaments prescrits atropiniques et non atropiniques sont :

- ❖ Les corticostéroïdes (629 médicaments soit 17,7%) ;
- ❖ Les analgésiques (559 médicaments soit 15,7%) ;
- ❖ Les psycholeptiques (322 médicaments soit 9,0%) ;
- ❖ Les médicaments à usage nasal (233 médicaments soit 6,5%) ;
- ❖ Les médicaments pour le traitement de l'acidité gastrique (224 médicaments soit 6,3%) ;
- ❖ Les médicaments à visée ophtalmologique (172 médicaments soit 4,8%) ;
- ❖ Les antibactériens (171 médicaments soit 4,8%) ;
- ❖ Les médicaments pour le traitement de la toux et du rhume (146 médicaments soit 4,1%) ;
- ❖ Les psychoanaleptiques (129 médicaments soit 3,6%) ;
- ❖ Les médicaments pour les maladies obstructives des voies respiratoires (102 médicaments soit 2,9%) ;
- ❖ Les médicaments pour la gorge (92 médicaments soit 2,6%) ;
- ❖ Les antihistaminiques H1 (87 médicaments soit 2,4%) ;
- ❖ Les médicaments utilisés en cas de problèmes fonctionnels gastro-intestinaux (84 médicaments soit 2,4%) ;
- ❖ Les antiémétiques et antinauséeux (72 médicaments soit 2,0%) ;
- ❖ Les antidiarrhéiques (62 médicaments soit 1,7%) ;
- ❖ Les antiépileptiques (54 médicaments soit 1,5%).

Les autres classes non citées représentent 422 médicaments, soit 11,9% du total des médicaments prescrits (annexe 9).

Les classes ATC les plus représentées parmi les médicaments atropiniques sont :

- ❖ Les corticostéroïdes (308 médicaments soit 8,7% de la totalité des médicaments prescrits) ;
- ❖ Les psycholeptiques (174 médicaments soit 4,9% de la totalité des médicaments prescrits) ;
- ❖ Les analgésiques (156 médicaments soit 4,4% de la totalité des médicaments prescrits) ;
- ❖ Les médicaments à visée ophtalmologique (101 médicaments soit 2,8% de la totalité des médicaments prescrits) ;
- ❖ Les antiémétiques et antinauséeux (72 médicaments soit 2,0% de la totalité des médicaments prescrits) ;
- ❖ Les psychoanaleptiques (59 médicaments soit 1,7% de la totalité des médicaments prescrits) ;
- ❖ Les médicaments à usage nasal (58 médicaments soit 1,6% de la totalité des médicaments prescrits) ;
- ❖ Les antihistaminiques H1 (56 médicaments soit 1,6% de la totalité des médicaments prescrits) ;
- ❖ Les médicaments pour le traitement de l'acidité (54 médicaments soit 1,5% de la totalité des médicaments prescrits) ;
- ❖ Les antiépileptiques (28 médicaments soit 0,8% de la totalité des médicaments prescrits) ;

- ❖ Les médicaments pour le traitement de la toux et du rhume (15 médicaments soit 0,4% de la totalité des médicaments prescrits) ;
- ❖ Les antidiarrhéiques (12 médicaments soit 0,3% de la totalité des médicaments prescrits) ;
- ❖ Les médicaments utilisés en cas de problèmes fonctionnels gastro-intestinaux (2 médicaments soit 0,1% de la totalité des médicaments prescrits).

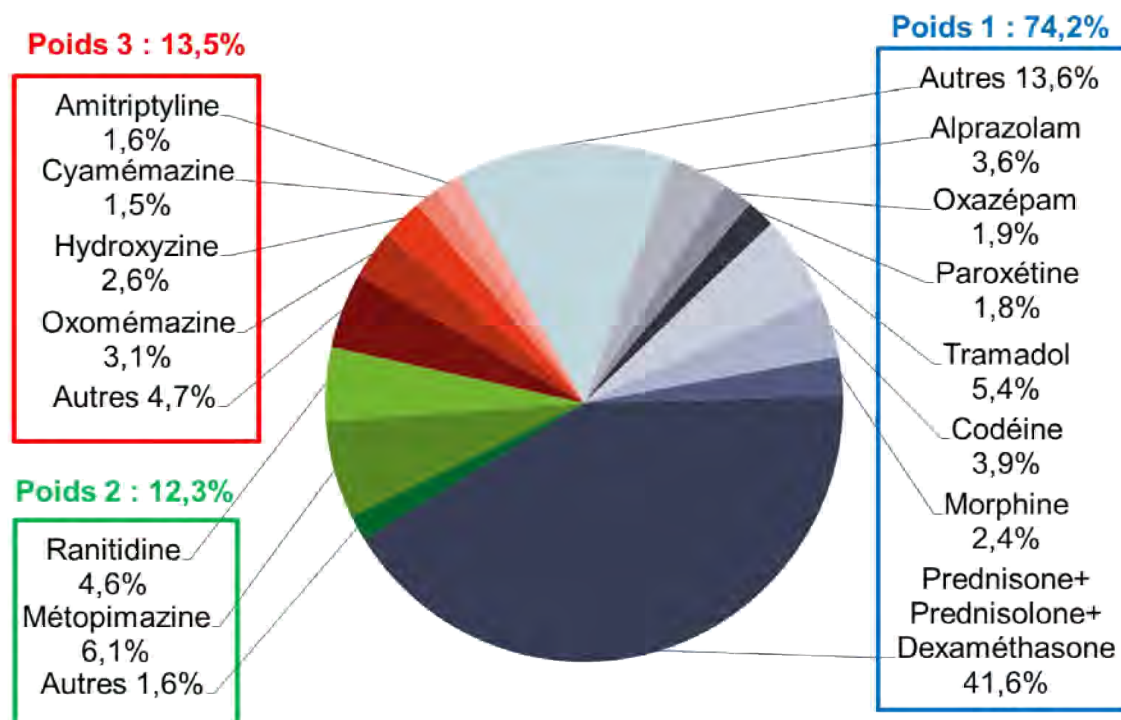
3.3.1.2 Description détaillée des médicaments atropiniques prescrits

La majorité des médicaments atropiniques soit 80,1% (940 médicaments) des médicaments atropiniques prescrits est représentée par 15 médicaments regroupés dans 7 classes ATC.

La figure 8 présente le détail en effectif des médicaments atropiniques les plus fréquemment retrouvés dans l'étude. Les médicaments sont regroupés par poids atropinique :

- ❖ Les médicaments de poids atropinique 3 représentent 13,5% (159 médicaments) des médicaments atropiniques prescrits ;
- ❖ Les médicaments de poids atropinique 2 représentent 12,3% (145 médicaments) des médicaments atropiniques prescrits ;
- ❖ Les médicaments de poids atropinique 1 représentent 74,2% (869 médicaments) des médicaments atropiniques prescrits.

Figure 8 : Atropiniques prescrits



Les médicaments atropiniques les plus prescrits de poids atropinique égal à 1 appartiennent à 4 classes ATC différentes :

- ❖ Des corticostéroïdes à usage systémique mais également ophtalmologique, dermatologique et topique pour les douleurs articulaires et musculaires (41,6% du total des médicaments atropiniques prescrits soit 488 médicaments) : on regroupe la Prednisone (19,4% soit 227 occurrences), la Prednisolone (13,2% soit 155 occurrences) et la Dexaméthasone (9% soit 106 occurrences) ;
- ❖ Des analgésiques (11,7% du total des médicaments atropiniques prescrits soit 137 médicaments) : on retrouve le Tramadol (5,4% soit 63 occurrences), la Codéine (3,9% soit: 46 occurrences) et la Morphine (2,4% soit 28 occurrences) ;
- ❖ Des psycholeptiques benzodiazépines (5,5% du total des médicaments atropiniques prescrits soit 64 médicaments), l'Alprazolam (3,6% soit 42 occurrences) et l'Oxazepam (1,9% soit 22 occurrences) ;
- ❖ Des psychoanaleptiques antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (1,8% du total des médicaments atropiniques prescrits soit 21 occurrences) : la Paroxétine.

Les médicaments atropiniques les plus prescrits de poids atropinique égal à 2 appartiennent à 2 classes ATC différentes:

- ❖ Des antiémétiques et antinauséeux (6,1% du total des médicaments atropiniques prescrits soit 72 occurrences) : la Métopimazine ;
- ❖ Des médicaments liés à des problèmes d'acidité gastro-intestinale (4,6% du total des médicaments atropiniques prescrits soit 54 occurrences) : la Ranitidine.

Les médicaments atropiniques les plus prescrits de poids atropinique égal à 3 appartiennent à 3 classes ATC différentes:

- ❖ Des psycholeptiques neuroleptiques (4,1% du total des médicaments atropiniques prescrits soit 49 médicaments) : l'Hydroxyzine (2,6% soit 31 occurrences) et la Cyamémazine (1,5% soit 18 occurrences) ;
- ❖ Des antihistaminiques H1 systémiques (3,1% du total des médicaments atropiniques prescrits soit 36 occurrences) : l'Oxomémazine ;
- ❖ Des psychoanaleptiques antidépresseurs imipraminiques (1,6% du total des médicaments atropiniques prescrits soit 19 occurrences) : l'Amitriptyline.

Parmi les 92 médicaments atropiniques en DCI recherchés, 52 (56,5%) ont été retrouvés lors de cette étude (annexe 10).

3.3.1.3 Pourcentages d'atropiniques par classe ATC

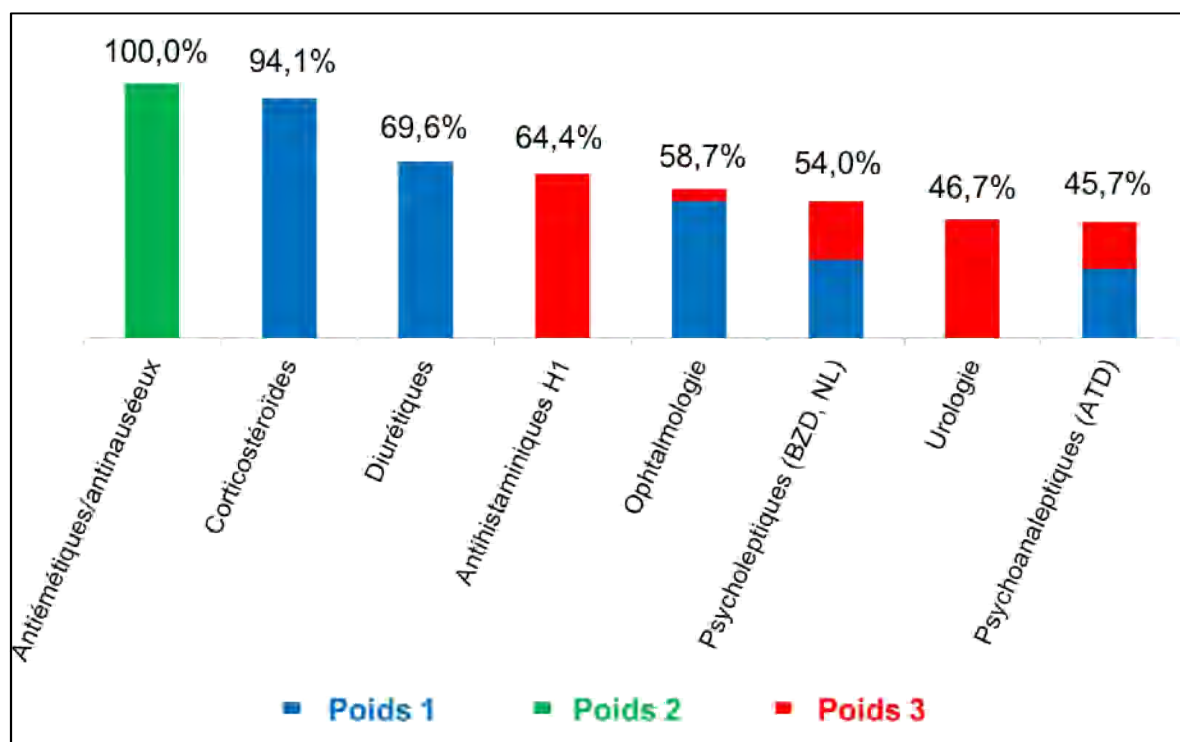
La figure 9 représente les classes ATC pour lesquelles le pourcentage d'atropinique est le plus important. Pour chaque classe ATC, le poids atropinique des médicaments concernés est précisé par un code couleur.

Figure 9 : Classes ATC contenant plus de 45% d'atropiniques

BZD = Benzodiazépines

NL = Neuroleptiques

ATD = Antidépresseurs



Certaines classes ATC sont massivement représentées par des atropiniques :

- ❖ Les antiémétiques et antinauséeux contiennent 100% de médicaments atropiniques, tous de poids 2 ;
- ❖ Les corticostéroïdes et les diurétiques contiennent respectivement 94,1% et 69,6% de médicaments atropiniques, tous de poids 1 ;
- ❖ Les antihistaminiques H1 et les médicaments d'urologie contiennent respectivement 64,4% et 46,7% de médicaments atropiniques, tous de poids 3 ;
- ❖ Les médicaments à usage ophtalmologique, les psycholeptiques et les psychoanaleptiques contiennent respectivement 58,7%, 54,0% et 45,7% de médicaments atropiniques. Les médicaments atropiniques concernés par ces classes sont de poids 1 et de poids 3. En ophtalmologie les médicaments de poids 1 (dexaméthasone) représentent 54,0% des médicaments totaux et les poids 3 (atropine) représentent 4,7%. Dans la classe des psycholeptiques, 30,7% des médicaments sont des atropiniques

de poids 1 et 23,3% sont des atropiniques de poids 3. Dans la classe des psycholeptiques, 27,1% des médicaments sont des atropiniques de poids 1 et 18,6% sont des atropiniques de poids 3

3.3.1.4 Médicaments renouvelables

Parmi nos 895 ordonnances, 10,6% (95 ordonnances) comportent au moins un médicament renouvelable qu'il soit atropinique ou non.

Plusieurs médicaments atropiniques sont à renouveler plus de 3 fois. Si un médicament est renouvelable 3 fois, cela signifie que le patient peut prendre ce médicament sur une durée d'au moins 4 mois, sans être réévalué par son médecin pendant cette période.

Parmi les médicaments atropiniques de poids 1 :

- ❖ Renouvelés 3 fois : Alprazolam, Oxazepam, Tramadol, Dexaméthasone cutanée, Triamcinolone nasal ;
- ❖ Renouvelés 4 fois : Prednisolone, Prednisone, Paroxétine ;
- ❖ Renouvelés 5 fois : Fluoxétine.

Parmi les médicaments atropiniques de poids 2, nous retrouvons la Ranitidine renouvelée 3 fois.

Parmi les médicaments atropiniques de poids 3 :

- ❖ Renouvelée 3 fois : Cyamemazine ;
- ❖ Renouvelés 4 fois : Hydroxyzine, Amitriptyline.

3.3.1.5 Mode de prescription

Sur nos ordonnances atropiniques, 71,5% des médicaments atropiniques sont prescrits en princeps. La prescription en DCI est donc minoritaire bien que préférable puisqu'elle donne des indications sur la classe des médicaments grâce aux suffixes.

3.3.1.6 Date d'AMM

Le délai entre la date de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) des médicaments et la date de prescription est en moyenne de $22,7 \pm 7,8$ ans. L'AMM des médicaments atropiniques date de $22,4 \pm 6,9$ ans. L'AMM des médicaments non atropiniques date de $22,8 \pm 8,3$ ans (Tableau 3).

Ainsi, tous les médicaments prescrits sur nos ordonnances sont des médicaments plutôt anciens. En effet, le délai moyen entre la date d'AMM et la date de prescription n'est pas significativement différent entre les atropiniques et les non atropiniques (Test Z, $p=0,16$).

Tableau 3 : Délai entre la date d'AMM et la prescription des médicaments

Délai AMM	N	Moyenne (Ecart-type)	[Min-Max]	P-value
Atropiniques	117 3	22,4 (6,9)	[2,4-36,2]	0,16
Non atropiniques	238 7	22,8 (8,3)	[1,7-36,2]	

3.3.1.7 Listes des médicaments

Les médicaments qui appartiennent aux listes des substances vénéneuses doivent obligatoirement faire l'objet d'une prescription médicale. Ce sont des médicaments à prescription médicale obligatoire (PMO). En effet, ils présentent des risques de divers ordres pour la santé des patients. Il existe deux listes, la liste II et la liste I. Les médicaments de la liste I ont un risque plus élevé. Les médicaments qui appartiennent à la liste des stupéfiants sont susceptibles d'entraîner des toxicomanies. Les médicaments non listés sont dits de prescription médicale facultative (PMF).

Tableau 4 : Effectif des médicaments totaux par liste

Liste	Nombre de médicaments	Pourcentage
Non listés	847	23,8
I	1771	49,8
II	880	24,7
Stupéfiants	62	1,7

Parmi les 3560 médicaments prescrits sur nos ordonnances atropiniques, 76,2% (soit 2713 médicaments) sont des médicaments listés (Tableau 4). De plus, seulement 7,0% (59 médicaments) des médicaments non listés prescrits sont atropiniques. Par ailleurs, 26,8% (236 médicaments) des médicaments de liste II, 46,1% (816 médicaments) des médicaments de liste I et 100% (62 médicaments) des médicaments stupéfiants de nos ordonnances sont atropiniques.

3.3.1.8 Remboursement

Parmi les 3560 médicaments prescrits sur nos ordonnances atropiniques, 94,2% (3354 médicaments) sont remboursés par la sécurité sociale.

Les médicaments atropiniques représentent 34,3% (1152 médicaments) des médicaments remboursés contre seulement 10,2% (21 médicaments) des médicaments non remboursés. Ainsi les médicaments atropiniques prescrits sont majoritairement remboursés.

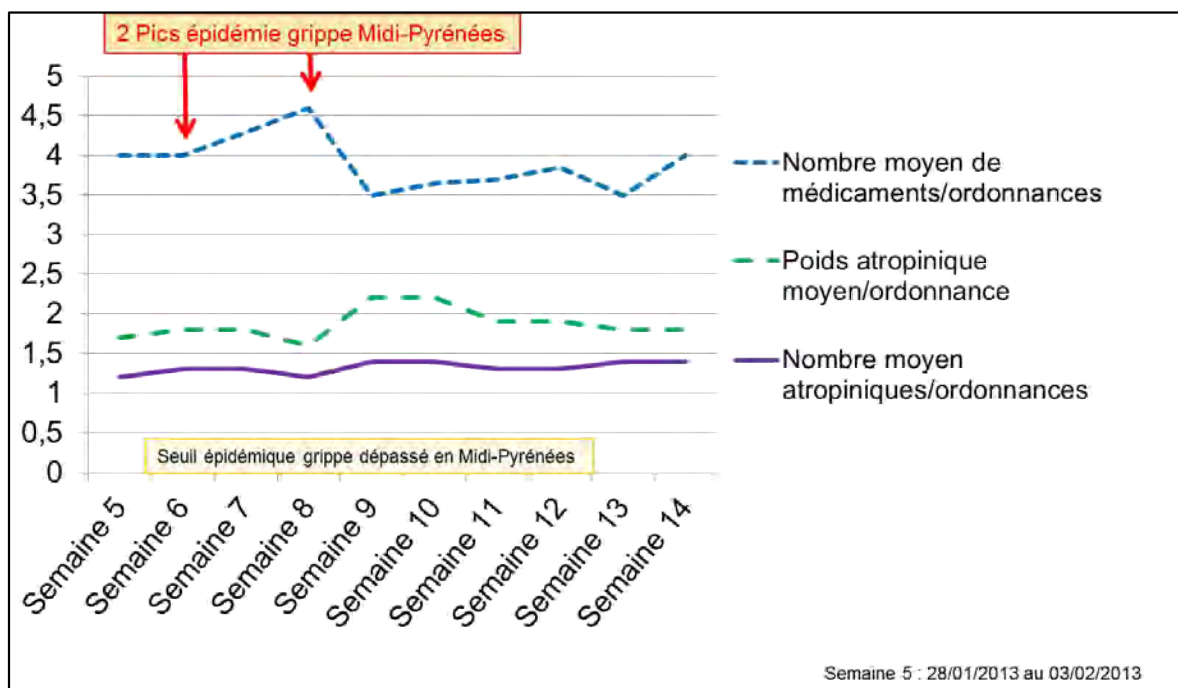
En effet, les médicaments de PMO sont presque tous remboursés aux assurés sociaux [27]. Cette répartition résulte de ce que les pathologies graves, et prises en charge par les régimes d'assurance maladie, sont traitées par des médicaments impliquant obligatoirement une prescription médicale.

3.3.1.9 Evolution des délivrances atropiniques

Pendant la durée de notre étude, le nombre moyen de médicaments totaux par ordonnances a connu plusieurs variations corrélées aux pics épidémiques hebdomadaires (semaine 6 et semaine 8) de grippe saisonnière en Midi-Pyrénées [28]. En effet, nous observons une augmentation du nombre moyen de médicaments par ordonnances de la semaine 6 jusqu'à la semaine 8 (Figure 10). Le seuil épidémique de la grippe saisonnière en Midi-Pyrénées a été dépassé de la semaine 6 à la semaine 12. Durant ces 7 semaines, la région a donc subi une épidémie de grippe.

Cette épidémie de grippe durant notre étude semble avoir eu un impact seulement sur la prescription de médicaments non atropiniques. En effet, le nombre moyen de médicaments atropiniques par ordonnances est resté stable. De même, pour le poids atropinique moyen des ordonnances.

Figure 10 : Evolution des délivrances au cours de notre étude



Nous n'avons pas fait la même comparaison avec la gastro-entérite virale, car la région Midi-Pyrénées est restée en dessous du seuil épidémique pendant toute la durée de l'étude.

3.3.2 Facteurs de risques

3.3.2.1 Genre

Le poids atropinique moyen des ordonnances est de $1,7 \pm 1,2$ pour les hommes. Il est de $1,9 \pm 1,4$ pour les femmes. Le poids atropinique moyen par ordonnance n'est pas significativement différent entre les genres (test Z, $p=0,05$).

Tableau 5 : Poids atropinique et genre

Genre	N	Moyenne (Ecart-type)	[Min-Max]	P-value
M	411	1,7 (1,2)	[1-9]	0,05
F	484	1,9 (1,4)	[1-10]	

3.3.2.2 Age

Le poids atropinique moyen des ordonnances est de $1,8 \pm 0,9$ pour les patients âgés de 0 à 18 ans et de $1,8 \pm 1,4$ pour les patients âgés de plus de 65 ans. Pour les patients âgés de 18 à 30 ans il est de $1,7 \pm 1,0$. Enfin, pour les patients âgés de 30 à 65 ans, le poids atropinique moyen est de $1,9 \pm 1,5$.

Le poids atropinique moyen par ordonnance n'est pas significativement différent entre les classes d'âge (test F de l'ANOVA, $p=0,16$)

Tableau 6 : Poids atropinique et tranches d'âge

Age	N	Moyenne (Ecart-type)	[Min-Max]	P-value
[0-18] ans	73	1,8 (0,9)	[1-4]	0,16
]18-30] ans	226	1,7 (1,0)	[1-6]	
]30-65] ans	470	1,9 (1,5)	[1-10]	
> 65 ans	126	1,8 (1,4)	[1-6]	

3.3.2.3 Type de médecin

Le poids atropinique moyen des ordonnances prescrites par un psychiatre est de $3,5 \pm 2,1$. Il est de $1,8 \pm 1,2$ si la prescription est effectuée par un médecin généraliste. Si le prescripteur appartient à une autre spécialité, le poids atropinique moyen est de $1,6 \pm 1,2$.

Le poids atropinique moyen par ordonnance est significativement différent entre les types de médecins (test F de l'ANOVA, $p < 0,0001$). Il est plus élevé lorsque la prescription est effectuée par un psychiatre.

Tableau 7 : Poids atropinique et spécialité du prescripteur

Type médecin	N	Moyenne (Ecart-type)	[Min-Max]	P-value
Autres	177	1,6 (1,1)	[1-5]	<0,0001
Médecin généraliste	688	1,8 (1,2)	[1-9]	
Psychiatre	50	3,5 (2,1)	[1-10]	

3.3.2.4 Hôpital/ville

Le poids atropinique moyen par ordonnance est de $1,9 \pm 1,3$ lorsque le prescripteur exerce en ville. Il est de $1,7 \pm 1,2$ lorsque le prescripteur exerce dans une structure hospitalière (hôpital ou clinique).

Le poids atropinique moyen par ordonnance n'est pas significativement différent en fonction du lieu d'exercice du prescripteur (test Z, $p = 0,07$)

Tableau 8 : Poids atropinique et lieu d'exercice du prescripteur

Lieu d'exercice	N	Moyenne (Ecart-type)	[Min-Max]	P-value
Ville	720	1,9 (1,3)	[1-10]	0,07
Hôpital	175	1,7 (1,2)	[1-6]	

3.3.2.5 Nombre de médicaments par ordonnance

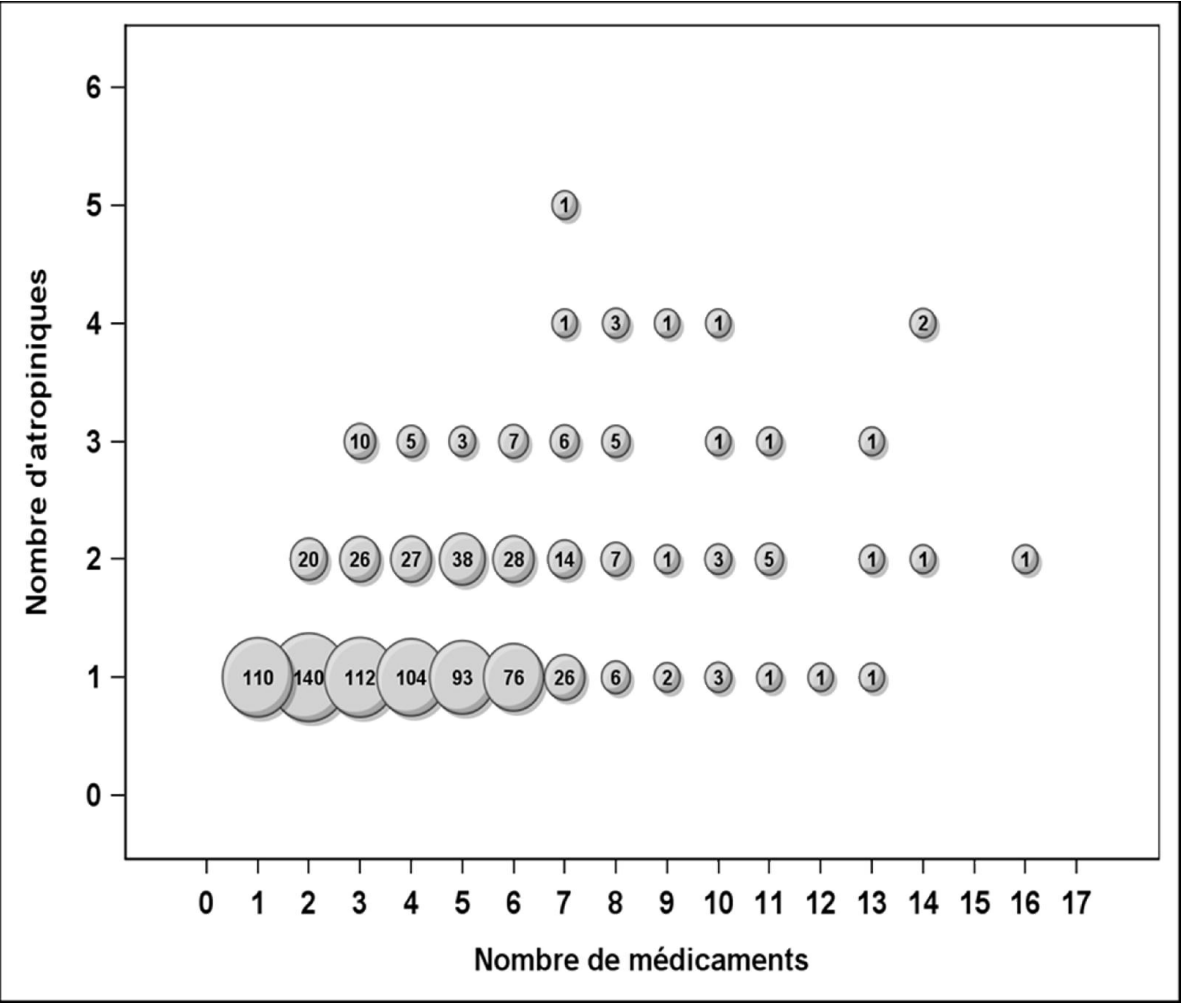
La figure 11 exprime le nombre d'atropiniques par ordonnance en fonction du nombre de médicaments totaux sur ces ordonnances. Le nombre d'ordonnances concernées est visualisé par la grandeur des cercles et reporté à l'intérieur de chaque cercle. Ainsi, la majorité des ordonnances, soit 140 ordonnances, comportent deux médicaments dont un atropinique.

Ce graphique rappelle le nombre maximal d'atropiniques par ordonnance : il est de 5 et ne concerne qu'une seule ordonnance qui contient en tout 7 médicaments. Nous retrouvons également le nombre maximal de médicaments par ordonnance qui est de 16. Ce nombre ne concerne qu'une seule ordonnance qui contient 2 atropiniques parmi ces 16 médicaments.

Il n'y a pas de corrélation statistiquement significative entre le nombre d'atropiniques et le nombre de médicaments prescrits (test de Pearson : $p = 0,40$). Ainsi, un nombre croissant de médicaments sur une ordonnance atropinique

n'expose pas à plus de risques d'avoir plusieurs médicaments atropiniques associés.

Figure 11 : Poids atropinique et nombre de médicaments par ordonnance



Partie 4 : Discussion

4.1 Principaux résultats

Cette étude en officine a permis d'obtenir des informations sur la prescription de médicaments atropiniques en France.

Au sein des primo délivrances, 31,8% contiennent au moins un atropinique. Le tiers (33,0%) des médicaments prescrits sur ces ordonnances ont des propriétés atropiniques. Le poids atropinique moyen des ordonnances est de $1,3 \pm 0,6$.

Plus d'une ordonnance atropinique sur cinq expose en théorie à un risque important d'effets indésirables. En effet, 22,6% des ordonnances possèdent un fort potentiel atropinique (poids atropinique ≥ 3).

Les médicaments de poids 3 sont particulièrement représentés parmi les antihistaminiques H1, les psycholeptiques, psychoanaleptiques et les médicaments d'urologie. Par ailleurs, tous poids confondus, les atropiniques les plus prescrits appartiennent aux classes pharmacothérapeutiques des corticostéroïdes, psycholeptiques, analgésiques, médicaments à visée ophtalmologique, antiémétiques et antinauséeux, psychoanaleptiques et antihistaminiques H1.

Le poids atropinique est plus élevé si la prescription a été effectuée par un psychiatre.

Le poids atropinique des ordonnances n'est pas influencé par le genre et l'âge du patient, le lieu d'exercice du prescripteur ou le nombre de médicaments par ordonnances. Ainsi, hommes et femmes, enfants et personnes âgées sont exposés de la même manière aux médicaments atropiniques.

4.2 Explications possibles de nos résultats

4.2.1 Une importante proportion de médicaments psychotropes dans notre liste

Notre liste contient une proportion importante de médicaments psychotropes : 27 (soit 29,3%) sur les 92 médicaments étudiés. Cela peut expliquer le fait que les psychiatres soient les 2^{èmes} prescripteurs majoritaires de notre étude. Nous pouvons ainsi émettre l'hypothèse qu'en psychiatrie le choix des médicaments est plutôt restreint à des atropiniques. Cette hypothèse expliquerait notre résultat d'un poids atropinique plus élevé si la prescription est effectuée par un psychiatre.

4.2.2 Explication des classes pharmaco-thérapeutiques les plus concernées dans notre étude

4.2.2 1 Comparaison avec deux études françaises

Nous allons rappeler dans cette partie les résultats de 2 études françaises qui peuvent expliquer en partie les classes pharmaco-thérapeutiques auxquelles appartiennent les atropiniques les plus consommés dans notre étude.

La première étude, menée en ambulatoire sur 6912 personnes âgées de plus de 65 ans, en France de 1999 à 2001 indique que 7,5% de ces patients prennent un atropinique. Parmi ces patients prenant un atropinique, 6,9% en prenaient 2 simultanément, et 1,5% prenaient 3 atropiniques [13]. Les classes médicamenteuses les plus concernées sont les psychoanaleptiques (1,6%), les antispasmodiques urinaires ou gastro-intestinaux (2,9%), les antihistaminiques H1 (1,0%), les psycholeptiques (1,2%), les médicaments du système cardiovasculaire (0,5%), les antiépileptiques (0,5%), les antiasthmatiques (0,1%), les antiparkinsoniens atropiniques (0,1%).

Ces résultats corroborent ceux de notre étude pour 3 classes médicamenteuses. En effet, les psycholeptiques atropiniques représentent 4,9 % de la totalité des médicaments prescrits, les psychoanaleptiques atropiniques 1,7% et les antihistaminiques H1 atropiniques 1,6%.

Cependant, les antispasmodiques, les antiépileptiques, les antiasthmatiques et les antiparkinsoniens atropiniques sont peu représentés dans notre étude. Par ailleurs, cette étude ne met pas en évidence les corticostéroïdes, les analgésiques et les antiémétiques très représentés dans notre étude (voir Figure 7 et Annexe 9).

La seconde étude menée en ambulatoire sur 1780 personnes âgées de plus de 70 ans, en France de 1988 à 2003 indique que 13,5% de ces patients prennent au moins un atropinique et 6,6% en prennent deux ou plus simultanément [14]. Les classes médicamenteuses les plus fréquemment reportées dans cette étude sont les psycholeptiques (4,5%), les antihistaminiques

H1 (3,2%), les psychoanaleptiques (3,0%) puis les antispasmodiques (2,9%), les bronchodilatateurs (0,7%), les antiémétiques (0,2%), les antiparkinsoniens atropiniques (0,2%).

Cette étude confirme les résultats de la précédente quant au fait que les psycholeptiques, psychoanaleptiques et antihistaminiques H1 semblent être les classes pharmaco-thérapeutiques les plus concernées par la prescription de médicaments atropiniques. Cependant, dans notre étude, l'importante proportion de médicaments atropiniques appartenant aux classes des corticostéroïdes et des analgésiques reste donc un résultat inattendu.

4.2.2.2 Comparaison avec les ventes de médicaments en France

Il existe 2400 substances actives commercialisées à l'officine dont 1500 PMO et 1075 PMF [26]. Ces 2400 substances actives sont commercialisées sous forme de 9550 spécialités. Notre étude concerne 246 spécialités et 92 substances actives.

Parmi les 30 substances actives (37,2%) les plus vendues en ville en quantités en 2012 on retrouve 5 atropiniques :

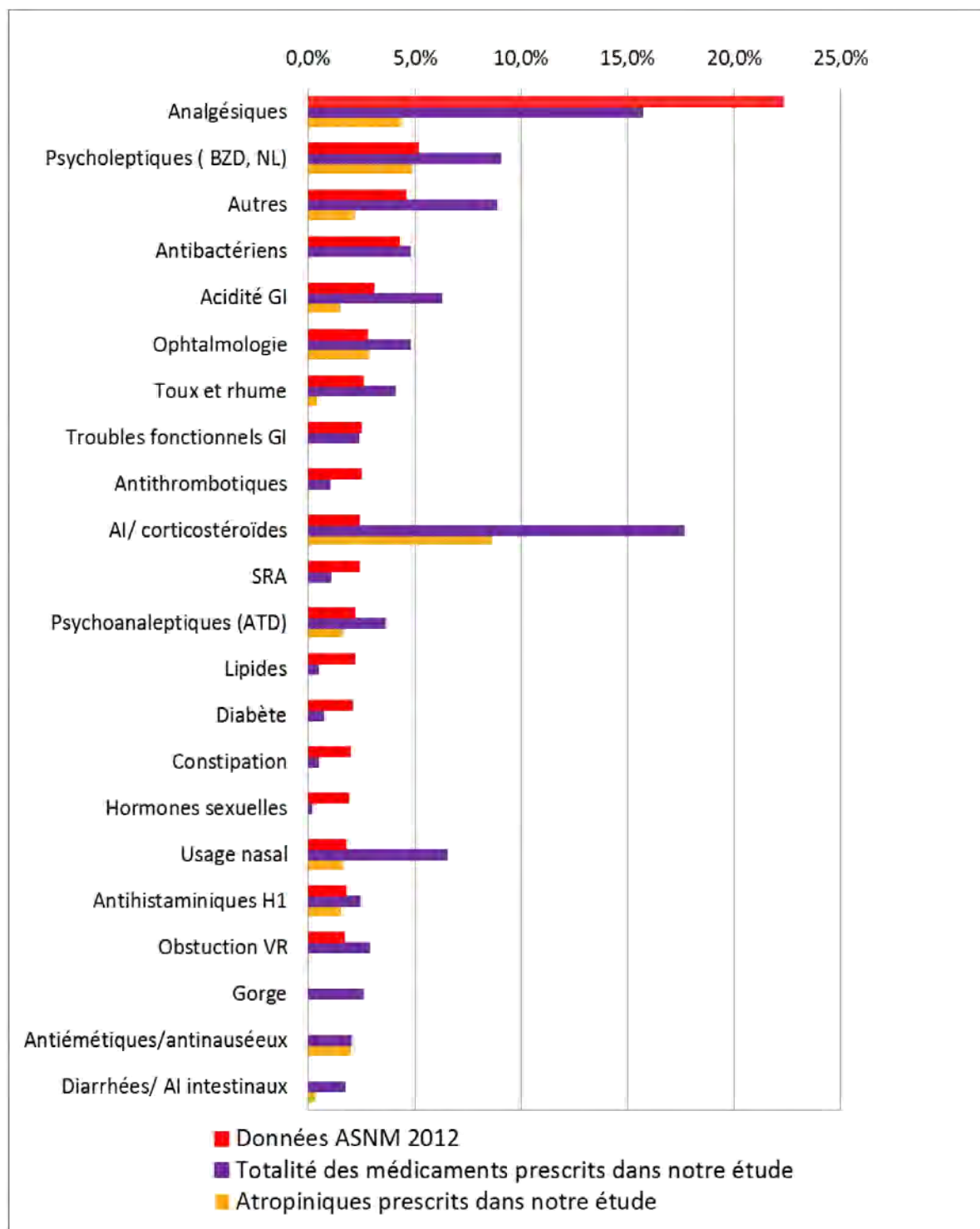
- ❖ Codéine en association avec le paracétamol (2^{ème} place PMO ou PMF selon dosages en substances actives ou taille du conditionnement) ;
- ❖ Tramadol en association avec le paracétamol (7^{ème} place PMO) ;
- ❖ Alprazolam (17^{ème} place PMO) ;
- ❖ Furosemide (18^{ème} place PMO) ;
- ❖ Prednisolone (22^{ème} place PMO).

Ces 5 médicaments sont effectivement parmi les atropiniques les plus prescrits sur nos ordonnances atropiniques.

Par ailleurs, les classes ATC les plus vendues en France en 2012 correspondent aux classes ATC les plus retrouvées dans notre étude pour les analgésiques, les psycholeptiques et les psychoanaleptiques. Cependant, les corticoïdes restent une classe sur-représentée dans notre étude (Figure 12).

Figure 12 : Comparaison des classes ATC les plus vendues en officine en 2012 avec les classes ATC les plus représentées sur nos ordonnances atropiniques.

AI = Anti-inflammatoires
 ATD = Antidépresseurs
 BZD = Benzodiazépines
 GI = Gastro-Intestinal
 NL = Neuroleptiques
 SRA = Système Rénine Angiotensine
 VR = Voies respiratoires



4.3 Considérations méthodologiques et limites

4.3.1 Méthode

4.3.1.1 Critères d'inclusion et d'exclusion

Notre étude est le reflet de la prescription atropinique chez toutes les classes d'âge dans une officine à un instant t. Cependant, elle connaît un certain nombre de limites et nous ne pouvons donc pas généraliser les résultats obtenus à l'ensemble des prescriptions nationales.

Tout d'abord, nous n'avons étudié en détail que les ordonnances contenant au moins un atropinique. Le relevé de l'ensemble des prescriptions permettrait d'étudier la prescription atropinique par patient. En effet, nous pourrions ainsi voir quelle proportion de la population totale est exposée aux atropiniques. En particulier, nous pourrions étudier la proportion de patients de chaque tranche d'âge exposée aux atropiniques.

Cependant, cette démarche représente un volume d'informations à traiter manuellement non compatible avec les délais impartis. En effet, l'officine traite 90 ordonnances par jour. Ainsi, faute de temps, il nous était impossible de réaliser cette démarche lors de cette étude. En outre, l'exclusion des renouvellements entraîne une perte de données.

4.3.1.2 Période d'inclusion

Notre étude s'est effectuée sur 10 semaines pendant la période hivernale. C'est une période durant laquelle les prescriptions notamment de corticoïdes et d'antibiotiques sont accrues en réponse aux pathologies hivernales. En effet, le seuil épidémique de la grippe a été dépassé durant 7 semaines de l'étude. De plus, dans notre étude, les corticoïdes représentent 41,6% des médicaments atropiniques prescrits. Nous pouvons imaginer des proportions plus faibles lors d'autres saisons.

La réalisation de l'étude sur une période plus longue permettrait de comparer la prescription atropinique en fonction des saisons.

De plus, la réalisation de l'étude sur une période d'au moins trois mois permettrait d'inclure plus certainement les patients ayant des traitements chroniques en conditionnements de 3 mois. Ces patients ne se sont pas forcément présentés à l'officine lors des 10 semaines de l'étude.

4.3.1.3 Choix de la liste de médicaments atropiniques

Le choix de la liste ADS enrichie par la liste de M-L Laroche (annexes 3,5,6) semble très pertinent. Il existe cependant d'autres échelles, variant tant par la sélection des médicaments atropiniques que par l'évaluation de leur charge atropinique.

C'est pourquoi, Duran, Azermi et Vander Stichele ont publié en Septembre 2013 dans l'European Journal of Clinical Pharmacology une échelle actualisée du risque atropinique chez les personnes âgées [29]. Cette échelle inclue l'étude de 7 échelles du risque atropinique et de 225 substances actives différentes. Les médicaments ont été regroupés par potentiel atropinique en fonction de leur place commune dans les différentes échelles. En cas de désaccord parmi les échelles, The Complete Drug Reference® de Martindale a permis de trancher. Il s'agit d'un ouvrage de référence mondiale en pharmacologie clinique.

Dans l'étude de Duran et al., les niveaux de potentiel atropinique ont été simplifiés. En effet, les médicaments sont répartis en seulement trois niveaux de potentiel atropinique différents : les médicaments seront donc de fort ou de faible potentiel atropinique, ou sans potentiel atropinique reconnu. Habituellement, les échelles atropiniques répartissent les médicaments en quatre niveaux : le niveau 0 pour les médicaments sans potentiel atropinique, le niveau 1 pour les médicaments à potentiel atropinique démontré, le niveau 2 pour les médicaments à effet atropinique observé à doses élevées, le niveau 3 pour les médicaments à potentiel atropinique élevé.

Les médicaments de fort potentiel de la nouvelle liste actualisée de Duran et al. sont ceux avec un score 3 dans deux échelles ou plus, ou ceux avec un score 3 dans une échelle et un score 2 dans une échelle ou plus. Le Martindale® a été utilisé pour qualifier les médicaments avec un score 3 dans au moins une échelle et un score différent, 0 (pas de potentiel atropinique démontré) ou non cités dans une autre échelle.

Les médicaments de faible potentiel de cette nouvelle liste actualisée sont ceux avec un score 2 ou 1 dans deux échelles ou plus, ou ceux avec un score 2 dans une échelle et un score 1 dans une échelle ou plus. Le Martindale® a été utilisé pour qualifier les médicaments avec un score 2 ou 1 dans au moins une échelle et un score différent, 0 (pas de potentiel atropinique démontré) ou non cités dans une autre échelle.

Ainsi, la liste actualisée des médicaments atropiniques contient 100 médicaments avec des propriétés atropiniques prouvées cliniquement. Parmi ces 100 médicaments, 47 ont un fort potentiel atropinique, dont 30 sont issus d'un accord entre les échelles et 17 sélectionnés après consultation du Martindale®. Cette liste contient 53 médicaments avec un faible potentiel atropinique, dont 20 sont issus d'un accord entre les échelles et 33 sélectionnés après consultation du Martindale®.

Nous avons comparé notre liste à cette liste actualisée de Duran et al. L'annexe 10 explicite pour chaque médicament de notre liste s'il est absent de la liste actualisée, ou quel potentiel lui a été attribué s'il est présent dans la liste actualisée. Ainsi, 46 médicaments de notre liste sont en accord avec la liste actualisée. Parmi ces 46 médicaments, 17 sont de poids 1, 8 de poids 2 et 21 de poids 3. Ces 46 médicaments représentent 34,1% des effectifs de médicaments atropiniques prescrits lors de notre étude.

Notre liste est en désaccord avec la liste actualisée concernant 34 médicaments (54,0% des effectifs de médicaments atropiniques prescrits lors de notre étude):

- ❖ Un médicament de poids 1 (Fluphénazine) et un médicament de poids 2 (Cyproheptadine) de notre liste sont classés comme fort potentiel atropinique dans la liste actualisée. Ces deux médicaments représentent chacun 0,1% des effectifs d'atropiniques prescrits lors de notre étude ;
- ❖ Deux médicaments de poids 3 de notre liste sont classés comme faible potentiel dans la liste actualisée : Alimémazine (0,9% des effectifs) et Dosulépine (non prescrite dans notre étude) ;
- ❖ Trois médicaments de poids 1 (Nifédipine, Sertraline et Warfarine) de notre liste sont classés comme n'ayant aucun potentiel atropinique reconnu (0,4% des effectifs) ;
- ❖ Vingt-deux médicaments présentaient un faible potentiel atropinique dans plusieurs échelles mais n'ont pas été retrouvés dans Martindale® (annexe 11). Ces médicaments ont tous un poids 1 dans notre étude. Nous retrouvons notamment les corticoïdes (Prednisolone, Prednisone et Dexaméthasone représentant 41,6% de nos effectifs), l'Oxazepam, l'Acide valproïque, la Triamcinolone et le Lorazepam ;
- ❖ Cinq médicaments présentaient un haut potentiel atropinique dans une échelle (score 3 dans l'échelle Ancelin 2006 France) mais n'ont pas été confirmés par Martindale®. Nous retrouvons quatre médicaments de poids 1 dans notre étude : Alprazolam (3,6% des effectifs), Clorazepate (0,8% des effectifs), Digoxine et Furosemide (1,4% des effectifs) et un médicament de poids 2 : Amoxapine.

Douze médicaments de notre liste ne sont pas mentionnés dans la liste actualisée (11,9% des effectifs retrouvés dans notre étude) :

- ❖ 1 de poids 1: Gentamicine ;
- ❖ 2 de poids 2: Alizapride, Métopimazine (6,1% des effectifs) ;
- ❖ 9 de poids 3: Cyamémazine (1,5% des effectifs), Doxylamine, Méquitazine (0,6% des effectifs), Oxomémazine (3,1% des effectifs), Piméthixène, Phéniramine, Propériciazine, Solifénacine (0,6% des effectifs), Triprolidine.

Tous ces médicaments sauf la Gentamicine sont issus de la liste adaptée à la pratique médicale française de M-L Laroche. Hors, la liste actualisée de Duran et al. est d'origine Anglo-Saxonne. L'absence de ces médicaments dans la liste actualisée peut donc s'expliquer simplement par une différence des pharmacopées françaises et anglo-saxonnes.

Ainsi, les médicaments de notre liste non rapportés dans la liste actualisée de Duran et al., (en particulier les corticoïdes) peuvent nous faire penser que nous avons surestimé le poids atropinique des ordonnances.

Au contraire, d'autres médicaments, présents dans la liste actualisée de Duran et al. mais absents dans notre liste peuvent mener à une sous-estimation du poids atropinique de nos ordonnances :

- ❖ Sur les 47 médicaments à fort potentiel de la liste actualisée, 24 sont absents de notre liste, dont 5 commercialisés en France : Ipratropium, Tropatepine, Flavoxate, Homatropine et Pyrilamine (= Mepyramine commercialisation à compter du 2 Avril 2013) ;
- ❖ Sur les 53 médicaments à faible potentiel de la liste actualisée, 26 ne figurent pas dans notre liste, dont 15 commercialisés en France : Baclofène, Cétirizine, Citalopram, Domperidone, Entacapone, Fexofenadine, Haloperidol, Ketorolac, Lithium, Loratadine, Méthadone, Methocarbamol, Mirtazapine, Quétiapine, Risperidone. La Méthadone est la 19^{ème} substance active la plus vendue en quantité en France en 2012. La Domperidone est à la 24^{ème} place [27].

Ainsi, ces vingt médicaments dont nous n'avons pas tenu compte dans notre étude sont pourtant des médicaments couramment utilisés dans la pratique médicale française. Il serait intéressant de refaire une étude similaire à la nôtre en utilisant cette liste actualisée.

4.3.1.4 Données non disponibles

Il aurait pu être intéressant d'avoir davantage de données sur la population étudiée. Nous n'avons pas eu l'information sur les types d'affections de longues durées (ALD) pour les patients présentant des ordonnances bizonales, le contexte clinique, la totalité des médicaments associés qu'ils soient de prescription médicale ou d'automédication.

Il aurait également été intéressant d'exploiter les données de dosages, posologies et durées de traitement. Cependant, ces données ne sont pas toujours mentionnées sur les ordonnances. Parfois, les prescripteurs se contentent de simplement mentionner le médicament et son dosage ou sa forme d'administration avec la mention « à la demande », « si besoin », « quantité suffisante pour un nombre de jours » sans préciser le nombre de prises par jour.

4.3.2 Lieu

Pour avoir une notion plus juste de la prescription atropinique, il serait souhaitable de réaliser la même étude dans plusieurs officines issues de plusieurs quartiers différents, de zones urbaines et de zones rurales.

En effet, la réalisation de notre étude dans une seule officine implique des biais liés aux particularités des patients fréquentant l'officine et de l'environnement médical.

Par exemple, la population de notre officine est plus jeune que la population moyenne des officines en France puisqu'elle est représentée majoritairement par des patients de 20 à 39 ans alors que les patients de plus de 60 ans sont peu représentés. De plus, la pharmacie est située en face d'une grande clinique toulousaine ce qui implique une importante population de passage et des prescriptions de médecins spécialistes accrues.

4.3.3 Définition de la charge atropinique

Pour évaluer la charge atropinique d'une ordonnance, nous avons additionné les poids atropiniques individuels de chaque médicament présent. C'est ainsi que les échelles de poids atropiniques sont utilisées.

Cependant, nous pouvons nous interroger sur la linéarité entre l'addition des poids atropiniques et l'addition des effets indésirables atropiniques. Est-ce que la prise de trois médicaments de poids 1 à potentiel atropinique démontré in vitro est aussi délétère que la prise d'un médicament de poids 3 avec un fort potentiel atropinique démontré en clinique ?

La littérature permet seulement d'affirmer que le score ADS reste significativement associé à l'AAS, le fait de rajouter le poids et la dose des médicaments atropiniques étudiés n'apporte pas d'amélioration significative dans la prédiction de l'AAS par l'ADS [19]. Ainsi, les échelles atropiniques demeurent des outils de travail intéressants pour évaluer la charge atropinique des patients. Elles ne doivent pas se substituer au jugement clinique.

Par ailleurs, en dehors du risque atropinique, l'augmentation du nombre de médicaments par ordonnance augmente le risque d'interactions médicamenteuses et la iatrogénie.

4.4 Points forts

Malgré les biais cités précédemment, notre étude présente un certain nombre de points forts.

Premièrement, il s'agit à notre connaissance, de la seule étude réalisée mondialement sur la prescription de médicaments atropiniques en officine.

Deuxièmement, elle présente l'avantage de cibler la population ambulatoire, trop peu étudiée en particulier concernant les personnes âgées. La plupart des autres études effectuées sur la charge atropinique se déroulaient dans des structures hospitalières ou en maison de retraite. En effet, peu d'études sont réalisées en milieu officinal de nos jours. Le pharmacien commence pourtant à avoir un rôle central dans l'éducation thérapeutique du patient avec la récente mise en place des entretiens pharmaceutiques des patients sous anti-vitamines K (AVK). Il est donc intéressant de se préoccuper du bon usage du médicament, et d'une prescription la mieux adaptée possible.

Troisièmement, notre étude prend en compte, en plus des formes à usage général, les formes à usage local peu considérées dans les autres études. Ces formes à usage local exposent à un risque de passage systémique et correspondent à 15% des médicaments vendus [26]. Ainsi, leur prise en compte dans cette étude permet de minimiser les risques de sous-estimation de l'exposition atropinique des patients.

4.5 Perspectives

Au vu du nombre de médicaments atropiniques et de la place prépondérante de certains d'entre eux dans la pratique médicale française, il est important de continuer à faire connaître ces médicaments et leurs effets indésirables potentiels afin de contribuer à changer les pratiques de prescription.

Premièrement, une étude pourrait cibler certaines classes d'âge, notamment les patients âgés. En effet, la population âgée de plus de 65 ans est particulièrement à risque d'effets atropiniques graves jusqu'à une accélération du processus de démence et une augmentation de la mortalité. Cela permettrait d'étudier le nombre de patients âgés exposés aux atropiniques et à quelle charge atropinique ils sont exposés.

De plus, deux patients ont moins de six mois dans notre étude, dont un âgé de vingt-deux jours et déjà exposé à un antihistaminique H1 de fort potentiel atropinique, la méquitazine (Primalan®). Les enfants peuvent également souffrir de rétention urinaire aigüe, de sécheresse buccale, confusion et agitation. De plus, chez le nouveau-né de femmes exposées en fin de grossesse à un médicament de fort potentiel atropinique, il existe des risques de distension abdominale, de retard à l'émission du méconium, d'ileus méconial, de difficulté de la mise en route de l'alimentation, de tachycardie ou de troubles neurologiques. Ainsi, il serait intéressant d'explorer l'exposition des nouveau-nés aux atropiniques et les conséquences de cette exposition.

Deuxièmement, certaines pathologies telles l'hypertrophie bénigne de la prostate (qui prédispose à la rétention urinaire), les troubles du transit intestinal, un angle iridocornéen étroit ou l'asthme sont aggravées par la prise d'atropiniques. Il serait intéressant d'étudier la prescription d'atropiniques chez les patients atteints de ces pathologies. La prescription d'atropiniques associée à ces pathologies étant inappropriée, nous n'espérerions trouver ces médicaments qu'en cas de dernier recours, une fois toutes les alternatives thérapeutiques explorées.

Troisièmement, des médicaments de fort potentiel atropinique sont très largement vendus en officine pour les insomnies occasionnelles ou le rhume. En effet, la doxylamine (Donormyl®), antihistaminique H1 de fort potentiel atropinique et indiquée dans l'insomnie occasionnelle est à la 15^{ème} place des médicaments de PMF les plus vendus en France en 2012 [26]. Ainsi, une étude de ces médicaments de PMF, délivrés sous conseil du pharmacien ou suite à une demande spontanée du patient, semble indispensable. En effet, ces médicaments peuvent être pris à l'insu du médecin traitant et provoquer des effets délétères si l'interrogatoire du pharmacien n'a pas été suffisant ou simplement si le patient méconnaît sa pathologie et a omis des informations de façon non intentionnelle.

Conclusion

Le syndrome atropinique comporte cliniquement des signes périphériques : mydriase, sécheresse buccale, rétention urinaire, hyposudation et des signes centraux : troubles mnésiques, hallucinations, agitation. De nombreux médicaments, dont certains vendus sans ordonnance peuvent être à l'origine d'un tel syndrome. Ces médicaments atropiniques, au nombre de 92, sont particulièrement délétères chez les personnes âgées de plus de 65 ans, population dans laquelle ils augmentent le déclin cognitif et la mortalité.

L'objectif principal de notre étude était donc l'analyse de la charge atropinique des ordonnances contenant au moins un atropinique dans une pharmacie de quartier en France en 2013.

Quelques notions ont émergé de cette étude, nous permettant d'établir un état des lieux des prescriptions atropiniques. Près d'un tiers des délivrances contiennent au moins un atropinique. De plus, parmi ces ordonnances atropiniques, plus d'un cinquième ont un fort potentiel atropinique.

Au vu des effets indésirables de ces médicaments, ces valeurs nous paraissent encore trop élevées. De plus, les personnes âgées, particulièrement à risques d'effets indésirables atropiniques graves, sont autant touchées par la prescription atropinique que les autres classes d'âge.

Ainsi, cette étude nous rappelle à quel point le médicament est un outil à la fois bénéfique mais aussi dangereux, à utiliser avec précaution. A chaque ligne de prescription, le rapport bénéfice/risque du médicament doit être évalué ainsi que les alternatives possibles. Des listes, comme celle utilisée, constituent des aides à la prescription à adapter à la situation clinique du patient pour prévenir la iatrogénie médicamenteuse.

Une prise en charge optimale du patient passe par une bonne communication entre professionnels de santé. Ceci est tout l'enjeu de l'éducation thérapeutique des patients. Dans cette démarche, le pharmacien pourrait jouer un rôle central du fait de sa proximité avec les patients. Il se doit de rapporter à un Centre Régional de Pharmacovigilance tous les effets indésirables évoqués par les patients ou détectés par lui-même. Il doit également informer les patients sur le médicament, qu'il soit sur prescription médicale ou non, afin de permettre un usage du médicament le plus optimal possible.

Pour ceci, une actualisation des connaissances est indispensable au quotidien. En effet, de nouveaux médicaments arrivent sur le marché, d'autres sont réévalués, d'autres encore changent de statut lorsqu'une substance est délistée et se retrouve alors sur le marché des PMF. Pour la sécurité de ses patients, le pharmacien se doit d'être vigilant à tous ces changements.

Bibliographie

- [1] Fox C, Richardson K, Maidment ID, et al. Anticholinergic medication use and cognitive impairment in the older population: the medical research council cognitive function and ageing. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:1477-83.
- [2] Landry Y, Gies JP. Pharmacologie : des cibles vers l'indication thérapeutique, 2^{ème} édition. Paris : Dunod 2009 ;273-97.
- [3] Montastruc J-L, Durrieu G, Sommet A, et al. Anticholinergics, antimuscarinics or atropinics? About the words in pharmacology. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 69:561-62.
- [4] Mintzer J, Burns A .Anticholinergic side-effects of drugs in elderly people. *J R Soc Med* 2000;93:457-62.
- [5] Feinberg M. The problems of anticholinergic adverse effects in older patients. *Drugs Aging* 1993;3:335-48.
- [6] La revue prescrire décembre 2012; tome 32 n°350:532.
- [7] Lieberman JA. Managing anticholinergic side effects. *Prim care Companion J Clin Psychiatry* 2004 ;6(Suppl 2):20-3.
- [8] Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie. Glaucome aigu par fermeture de l'angle. [En ligne, consulté le 04 septembre 2013 <http://www.chups.jussieu.fr/polys/ophtalmo/POLY.Chp.15.3.2.3.html>].
- [9] Tune LE. Anticholinergic effects of medication in elderly patients. *J Clin Psychiatry* 2001;62(suppl 21):11-4.
- [10] Gauthier J, Morais JA, Mallet L. Impact des vagues de chaleur en gériatrie et risques associés aux médicaments. *Pharmactuel* 2005;38:123-33.
- [11] Ancelin ML, Artero S, Porter F et al. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergics drugs: longitudinal cohort study. *Br Med J* 2006;332(7539):455-59.
- [12] Tune L, Carr S., Hoag E., et al. Anticholinergic effects of drugs commonly prescribed for the elderly: potential means for assessing risk of delirium. *Am J Psychiatry* 1992;149:1393-4.
- [13] Carriere I, Fourrier-Reglat A, Dartigues JF, et al. Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population, the 3-city study. *Arch Intern Med* 2009;169:1317-24.
- [14] Lechevallier-Michel N, Molimard M, Dartigues JF, et al. Drugs with anticholinergic properties and cognitive performance in the elderly : results from the PAQUID study. *Br J Clin Pharmacol* 2005;59(2):143-51.

[15] Mulsant BH, Pollock BG, Kirshner M, et al. Serum anticholinergic activity in a community based sample of older adults. Arch Geneneral Psychiatry 2003;60:198-203.

[16] DGS/GTND0, Consommation médicamenteuse chez le sujet âgé. 2003 . [En ligne, consulté le 15 octobre 2013 http://www.eps-polelorraine.fr/actions/S0004/docs/observation_locale/rapport_gtndo.pdf].

[17] Aizenberg D., Sigler M., Weizman A., et al. Anticholinergic burden and the risk of falls among elderly psychiatric inpatients: a 4-year case control study. Int Psychogeriatr 2002;14:307-10.

[18] Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, et al. The relationship of an anticholinergic rating scale with serum anticholinergic activity in elderly nursing home residents. Psychopharmacol Bull 2002;36:14-9.

[19] Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, et al. The anticholinergic drug scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: association with serum anticholinergic activity. J. Clin Pharmacol 2006;46:1481-86.

[20] Kersten H, Molden E, Willumsen T, et al. Higher anticholinergic drug scale (ADS) scores are associated with peripheral but not cognitive markers of cholinergic blockade. Cross sectional data from 21 Norwegian nursing homes. Br J Clin Pharmacol 2012;75:842-49.

[21] Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC et al. The anticholinergic risk scale and anticholinergics adverse effects in older persons. Arch Intern Med 2008;168:508-13.

[22] Mebarki S, Trivalle C. Echelles d'évaluation de l'effet anticholinergique des médicaments. Neurol Psychiatr Gériatr 2012;12:131-38.

[23] Laroche ML, Bouthier F, Merle L, et al. Médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées : intérêt d'une liste adaptée à la pratique médicale française. Rev Med Interne 2009 ;7:592-601.

[24] IMS/PHARMASTAT. Rapport mensuel de la pharmacie Avenue de Lombez. Avril 2013.

[25] INSEE. Evolution et structure de la population en France. [En ligne, consulté le 25 octobre 2013 http://www.statistiques-locales.insee.fr/FICHES/DL/FE/DL_FE1.pdf].

[26] INSEE. Evolution et structure de la population à Toulouse. [En ligne, consulté le 25 octobre 2013 http://www.statistiques-locales.insee.fr/FICHES/DL/DEP/31/COM/DL_COM31555.pdf].

[27] ANSM. Analyse des ventes de médicaments en France en 2012. Juillet 2013; 16-23. [En ligne consulté en octobre 2013 http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7b8a53c5219badcd6d0c100edc891a8c.pdf].

[28] Réseau Sentinelles/INSERM/UPMC. [En ligne consulté en septembre 2013 <http://websenti.u707.jussieu.fr/sentiweb/>].

[29] Duran CE, Azermai M, Vander Stichele RH. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. Eur J Clin Pharmacol.2013;69:1485-96.

Annexes

Annexe 1 : Echelle du risque atropinique [Anticholinergic Risk Scale (ARS)]

Selon Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC et al. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. Arch Intern Med 2008;168:512.

Tableau 1 Échelle du risque anticholinergique (Anticholinergic Risk Scale [ARS]).		
3 points	2 points	1 point
Amitriptyline	Amantadine	Carbidopa-levodopa
Atropine	Baclophène	Entacapone
Benztrapine mésylate	Cetirizine	Halopéridol
Chlorphéniramine	Cimetidine	Méthocarbamol
Chlorpromazine	Clozapine	Métoclopramide
Cyproheptadine	Cyclobenzaprine	Mirtazapine
Dicyclomine	Désipramine	Paroxétine
Diphenhydramine	Lopéramide	Pramipexole
Fluphénazine	Loratadine	Quiétapine
Hydroxizine	Nortriptyline	Ranitidine
Hyocamine	Olanzapine	Risperidone
Imipramine	Prochlorpérazine	Sélégiline
Méclizine	Pseudoéphédrine	Trazodone
Oxybutinine	Triprolone	Ziprazidone
Perphénazine	Tolterodine	
Prométhazine		
Thioridazine		
Thiothixène		
Tizanidine		
Trifluopérazine		

Annexe 2 : Echelle du risque cognitif lié aux atropiniques [Anticholinergic Cognitive Burden(ACB)]

Selon Boustani MA, Campbell NL, Munger S, et al. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. Aging Health 2008;4:311-20.

Tableau 2 Échelle du risque cognitif lié aux anticholinergiques (Anticholinergic Cognitive Burden [ACB]).		
Score 1	Score 2	Score 3
Alimémazine	Amantadine	Amitriptyline
Alprazolam	Belladonna alcaloïdes	Amoxapine
Alvérine	Carbamazépine	Atropine
Aténolol	Cyclobenzaprine	Benztropine
Bromphéniramine	Cyproheptadine	Bromphéniramine
Bupropion	Loxapine	Carbinoxamine
Captopril	Mépididine	Chlorphéniramine
Chlorthalidone	Méthotrimeprazine	Chlorpromazine
Cimetidine hydrochloride	Molindone	Clémastine
Clorazepate	Oxcarbazépine	Clomipramine
Codéine	Péthidine hydrochloride	Clozapine
Colchicine	Pimozide	Darifenacin
Dextropropoxyphène		Désipramine
Diazepam		Dicyclomine
Digoxine		Dimenhydrinate
Dipyridamole		Diphénhydramine
Disopyramide		Doxépine
Fentanyl		Flavoxate
Fluvoxamine		Hydroxyzine
Furosémide		Hyoscyamine
Halopéridol		Imipramine
Hydralazine		Méclizine
Hydrocortisone		Nortriptyline
Isosorbide		Olanzapine
Lopéramide		Orphénadrine
Métoprolol		Oxybutynin
Morphine		Paroxétine
Nifédipine		Perphénazine
Prednisone/Prednisolone		Procyclidine
Quinidine		Promazine
Ranitidine		Prométhazine
Risperidone		Propenthéline
Théophylline		Pyrilamine
Trazodone		Quétiapine
Triamterène		Scopolamine
Warfarine		Thioridazine
		Toltérodine
		Trifluopérazine
		Trihexyphénidyl
		Trimipramine

Annexe 3 : Echelle des médicaments atropiniques [Anticholinergic Drug Scale (ADS)]

Selon Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, et al. The relationship of an anticholinergic rating scale with serum anticholinergic activity in elderly nursing home residents. Psychopharmacol Bull 2002;36:14-9.

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

Annexe 4 : Comparaison des niveaux atropiniques des médicaments de notre étude avec les échelles ARS et ACB.

Echelle des médicaments Atropiniques [Anticholinergic Drug Scale (ADS) et liste française des médicaments ayant des propriétés anticholinergiques de M-L Laroche*].		
	ARS	ACB
Niveau 1 : potentiel atropinique démontré		
Acide valproïque	absent	Absent
Alprazolam	absent	1
Amantadine	2	2
Ampicilline	absent	Absent
Azathioprine	absent	Absent
Bromocriptine	absent	Absent
Captopril	absent	1
Chlordiazépoxyde	absent	Absent
Chlorthalidone	absent	1
Clindamycine	absent	Absent
Clonazépam	absent	Absent
Clorazépatate	absent	1
Codéine	absent	1
Cyclosporine	absent	Absent
Déxaméthasone	absent	Absent
Diazépam	absent	1
Digoxine	absent	1
Diltiazem	absent	Absent
Dipyridamole	absent	1
Famotidine	absent	Absent
Fentanyl	absent	1
Fluoxétine	absent	Absent
Fluphénazine	3	Absent
Fluvoxamine	absent	1
Furosémide	absent	1
Gentamicine	absent	Absent
Hydrocortisone	absent	Absent
Isosorbide	absent	1
Lopéramide	2	1
Lorazépam	absent	Absent
Méthylprednisolone	absent	Absent
Morphine	absent	1
Nifédipine	absent	1
Nizatidine	absent	Absent
Olanzapine	2	3
Oxazépam	absent	Absent
Oxycodone	absent	absent
Paroxétine	1	3
Pipéracilline	absent	Absent

Prednisolone	absent	1
Prednisone	absent	1
Sertraline	absent	Absent
Témazépam	absent	Absent
Théophylline	absent	1
Tramadol	absent	Absent
Triamcinolone	absent	Absent
Triamtérène	absent	1
Warfarine	absent	1
Niveau 2 : effet atropinique habituellement observé à dose élevée		
Alizapride*	absent	Absent
Amoxapine*	absent	3
Carbamazépine	absent	2
Cimétidine	2	1
Cyproheptadine	3	2
Disopyramide	absent	1
Loxapine	absent	2
Mépéridine	absent	2
Métopimazine*	absent	Absent
Oxcarbazépine	absent	2
Pimozide	absent	2
Ranitidine	1	1
Niveau 3 : potentiel atropinique élevé		
Alimémazine*	absent	1
Amitriptyline	3	3
Atropine	3	3
Bromphéniramine	absent	3
Chlorphéniramine	3	3
Chlorpromazine	3	3
Clomipramine	absent	3
Clozapine	2	3
Cyamémazine*	absent	Absent
Dexchlorphéniramine*	absent	Absent
Dimenhydrinate	absent	3
Diphenhydramine	3	3
Dosulepine*	absent	Absent
Doxépine	absent	3
Doxylamine*	absent	Absent
Hydroxyzine	3	3
Imipramine	3	3
Lévomépromazine*	absent	Absent
Méclozine	3	3
Méquitazine*	absent	Absent
Oxomémazine*	absent	Absent
Oxybutinine	3	3
Piméthixène*	Absent	Absent
Phéniramine*	Absent	Absent
Prométhazine	3	3

Propériciazine*	absent	Absent
Scopolamine	absent	3
Solifénacine*	absent	Absent
Toltérodine	2	3
Trihéxyphénidyl	absent	3
Trimipramine	absent	3
Tripolidine*	absent	Absent

Annexe 5 : Liste française de M-L Laroche des médicaments potentiellement inappropriés chez les personnes de 75 ans et plus

Selon Laroche ML, Bouthier F, Merle L, et al. Médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées : intérêt d'une liste adaptée à la pratique médicale française. Rev Med Interne 2009 ;7:594-98.

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

<i>Anxiolytiques, hypnotiques</i> 10	Benzodiazépines et apparentés à longue demi-vie (≥ 20 heures) : bromazépam, diazépam, chlordiazépoxide, prazépam, clobazam, nordazépam, loflazépate, nitrazépam, flunitrazépam, clorazépate, acéprométazine, estazolam	Lexomil[®], Valium[®], Novazam[®], Gé, Librax[®], Lysanxia[®], Urbanyl[®], Nordaz[®], Victan[®], Mogadon[®], Rohypnol[®], Tranxene[®], Noctran[®], Nuctalon[®]	Action plus marquée des benzodiazépines à longue demi-vie avec l'âge : augmentation du risque d'effets indésirables (sommolence, chute...)	Benzodiazépines ou apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire, à dose inférieure ou égale à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune
	<i>Antihypertenseurs</i> 11	Antihypertenseurs à action centrale : méthildopa, clonidine, moxonidine, rilménidine, guanfacine	Aldomet[®], Catapressan[®], Physiotens[®], Hyperium[®], Estulic[®]	Autres anti-anthypertenseurs, sauf inhibiteurs calciques à libération immédiate et réserpine
	12	Inhibiteurs calciques à libération immédiate : nifédipine, nicardipine	Adalate[®], Loxen[®] 20 mg	Autres anthypertenseurs, sauf anthypertenseurs à action centrale et réserpine
	13	Résérpine	Tensionorme[®]	Tous autres anti-anthypertenseurs, sauf inhibiteurs calciques à libération immédiate et anthypertenseurs à action centrale
<i>Antiarythmiques</i> 14	Digoxine $> 0,125$ mg/j ou digoxine avec concentration plasmatique $> 1,2$ ng/ml		Personnes âgées plus sensibles à l'action de la digoxine. Il est plus juste de considérer une dose de digoxine qui conduirait à une concentration plasmatique supérieure à 1,2 ng/ml comme inappropriée ; à défaut de cette information, la dose moyenne de 0,125 mg/j est recommandée pour minimiser le risque d'effet indésirable	Digoxine $\leq 0,125$ mg/j ou digoxine avec concentration plasmatique entre 0,5 et 1,2 ng/ml
	15	Disopyramide	Isorhythm[®], Rhythmodan[®]	Aniodarone, autres anti-arythmiques
	<i>Antiagrégant plaquettaire</i> 16	Ticlopidine	Ticlid[®]	Clopidogrel, aspirine
	<i>Médicaments gastro-intestinaux</i> 17	Cimétidine	Tagamet[®], Stomédine[®]	Inhibiteurs de la pompe à protons, éventuellement autres anti-H2 (ranitidine, famotidine, nizatidine) ayant moins d'interactions médicamenteuses. Laxatifs osmotiques
18	Laxatifs stimulants : bisacodyl, docosate, huile de ricin, picosulfate, laxatifs anthracéniques à base de cascara, sennosides, bourdaine, séné, aloès du Cap...	Contalax[®], Dulcolax[®], Prépacol[®], Janylène[®], Fructines[®]	Exacerbation de l'irritation colique	

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

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

Anxiolytiques, hypnotiques

27

Dose de benzodiazépines et apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire supérieure à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune : lorazépam > 3 mg/j, oxazépam > 60 mg/j, alprazolam > 2 mg/j, triazolam > 0,25 mg/j, témozépam > 15 mg/j, clonazépam > 5 mg/j, loprazolam > 0,5 mg/j, lormétazépam > 0,5 mg/j, zolpidem > 5 mg/j, zopiclone > 3,75 mg/j

Témesta® > 3 mg/j, Equitam® > 3 mg/j, Séresta® > 60 mg/j, Xanax® > 2 mg/j, Halcion® > 0,25 mg/j, Normison® > 15 mg/j, Vératein® > 5 mg/j, Havlane® > 0,5 mg/j, Noctamide® > 0,5 mg/j, Stilnox® > 5 mg/j, Ivadal® > 5 mg/j, Imovane® > 3,75 mg/j

Pas d'amélioration de l'efficacité et plus de risque d'effets indésirables lors de l'augmentation de la dose journalière au-delà la demi-dose proposée chez l'adulte jeune

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

Médicaments gastro-intestinaux

28

Méprobamate

Antispasmodiques gastro-intestinaux

aux propriétés anticholinergiques :

tiémonium, scopolamine, clidinium

bromure-chlordiazépoxide,

dibexyvérine, belladone en

association, diphenoxylate-atropine

Kaolgeais®

Viscéralgine®, Scopoderm®,

Scoburen®, Librax®, Spasmodex®,

Gélumaline®, Suppomaline®,

Diarsed®

Somnolence, confusion

Pas d'efficacité clairement

démontrée, des effets indésirables

anticholinergiques

Phloroglucinol, mébévérine

Autres médicaments aux propriétés anticholinergiques

30

Antinauséux, antirrhinite, antitussif,

antivertigineux ayant des propriétés

anticholinergiques : buclizine,

diméthylhydrate, diphényldramine,

métopimazine, alizapride, méclozine,

piméthixène, prométhazine,

oxomémazine, phéniramine,

diphényldramine en association,

triprolidine en association,

chlorphénamine...

Aphilan®, Dramamine®, Mercalm®,

Nausicalm®, Nautamine®,

Vogalène®, Vogalib®, Plitican®,

Agyrax®, Calmixène®, Rhinathiol®,

Prométhazine®, Fluiscédal®,

Transmer®, Tussisédal®, Toplexil®,

Fervex®, Actifed® jour et nuit,

Actifed® rhume, Humex® rhume,

Rhinofébral®...

Pas d'efficacité clairement

démontrée, syndromes

anticholinergiques, confusions et

sédation

Pour les rhinites : abstention, sérum

physiologique,

Pour les nausées : dompéridone,

Pour les vertiges : bétahistine,

acétyl-leucine,

Pour les toux : antitussifs non

opiacés, non antihistaminiques

(clobutinol, oléxadine)

Antiagrégant plaquettaire

31

Dipyridamole

Asasantine®, Cléridium®,

Persantine®, Coronarine®,

Protangix®

Moins efficace que l'aspirine, action

vasodilatatrice à l'origine

d'hypotension orthostatique

Antiagrégants plaquettaire sauf

ticlopidine

Antimicrobien

32

Nitrofurantoiné

Furadantine®, Furadoine®,

Microdoine®

Traitement de l'infection urinaire non

compliquée symptomatique de la

personne âgée ; peut être à l'origine

d'insuffisance rénale, de

pneumopathie, de neuropathie

périphérique, de réaction allergique.

En cas d'emploi prolongé, apparition

de résistances

Antibiotique à élimination rénale

adapté à l'antibiogramme

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

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

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

Annexe 6 : Liste des médicaments atropiniques retenus pour notre étude et poids atropinique de chaque médicament

Echelle des médicaments anticholinergiques [Anticholinergic Drug Scale (ADS) et liste française des médicaments ayant des propriétés anticholinergiques de M-L Laroche].		
Niveau 1 : potentiel anticholinergique démontré		
Acide valproïque Alprazolam Amantadine Ampicilline Azathioprine Bromocriptine Captopril Chlordiazépoxyde Chlorthalidone Clindamycine Clonazépam Clorazépate Codéine Cyclosporine Dexaméthasone Diazépam	Digoxine Diltiazem Dipyridamole Famotidine Fentanyl Fluoxétine Fluphénazine Fluvoxamine Furosémide Gentamicine Hydrocortisone Isosorbide Lopéramide Lorazépam Méthylprednisolone Morphine	Nifédipine Nizatidine Olanzapine Oxazépam Oxycodone Paroxétine Pipéracilline Prednisolone Prednisone Sertraline Témazépam Théophylline Tramadol Triamcinolone Triamtèrene Warfarine
Niveau 2 : effet anticholinergique habituellement observé à dose élevée		
Alizapride* Amoxapine* Carbamazépine Cimétidine	Cyproheptadine Disopyramide Loxapine Mépéridine	Métopimazine* Oxcarbazépine Pimozide Ranitidine
Niveau 3 : potentiel anticholinergique élevé		
Alimémazine* Amitriptyline Atropine Bromphéniramine Chlorphéniramine Chlorpromazine Clomipramine Clozapine Cyamémazine* Dexchlorphéniramine* Dimenhydrinate	Diphenhydramine Dosulepine* Doxépine Doxylamine* Hydroxyzine Imipramine Lévomépromazine* Méclozine Méquitazine* Oxomémazine* Oxybutinine	Piméthixène* Phéniramine* Prométhazine Propériciazine* Scopolamine Solifénacine* Toltérodine Trihétéxyphénidyl Trimipramine Triprolidine*

Annexe 7 : Répartition des médicaments de notre liste par classe ATC de niveau 1

Poids 1		Poids 2		Poids 3	
Médicaments	Code ATC	Médicaments	Code ATC	Médicaments	Code ATC
Système nerveux					
Morphine	N02AA01	Méperidine	N02AB02	Prométhazine	N02BE51
Oxycodone	N02AA05	Carbamazépine	N03AF01	Trihétéxyphénidyl	N04AA01
Fentanyl	N02AB03	Oxcarbazépine	N03AF02	Chlorpromazine	N05AA01
Tramadol	N02AX02	Pimozide	N05AG02	Lévomépromazine*	N05AA02
Codéine	N02BE51	Loxapine	N05AH01	Cyamémazine*	N05AA06
Clonazépan	N03AE01	Amoxapine*	N06AA17	Propériciazine*	N05AC01
Acide valproïque	N03AG01			Clozapine	N05AH02
Amantadine	N04BB01			Hydroxyzine	N05BB01
Bromocriptine	N04BC01			Imipramine	N06AA02
Fluphénazine	N05AB02			Clomipramine	N06AA04
Olanzapine	N05AH03			Trimipramine	N06AA06
Diazépan	N05BA01			Amitriptyline	N06AA09
Oxazépan	N05BA04			Doxépine	N06AA12
Clorazépan	N05BA05			Dosulepine*	N06AA16
Lorazépan	N05BA06				
Alprazolam	N05BA12				
Témazépan	N05CD07				
Fluoxétine	N06AB03				
Paroxétine	N06AB05				
Sertraline	N06AB06				
Fluvoxamine	N06AB08				

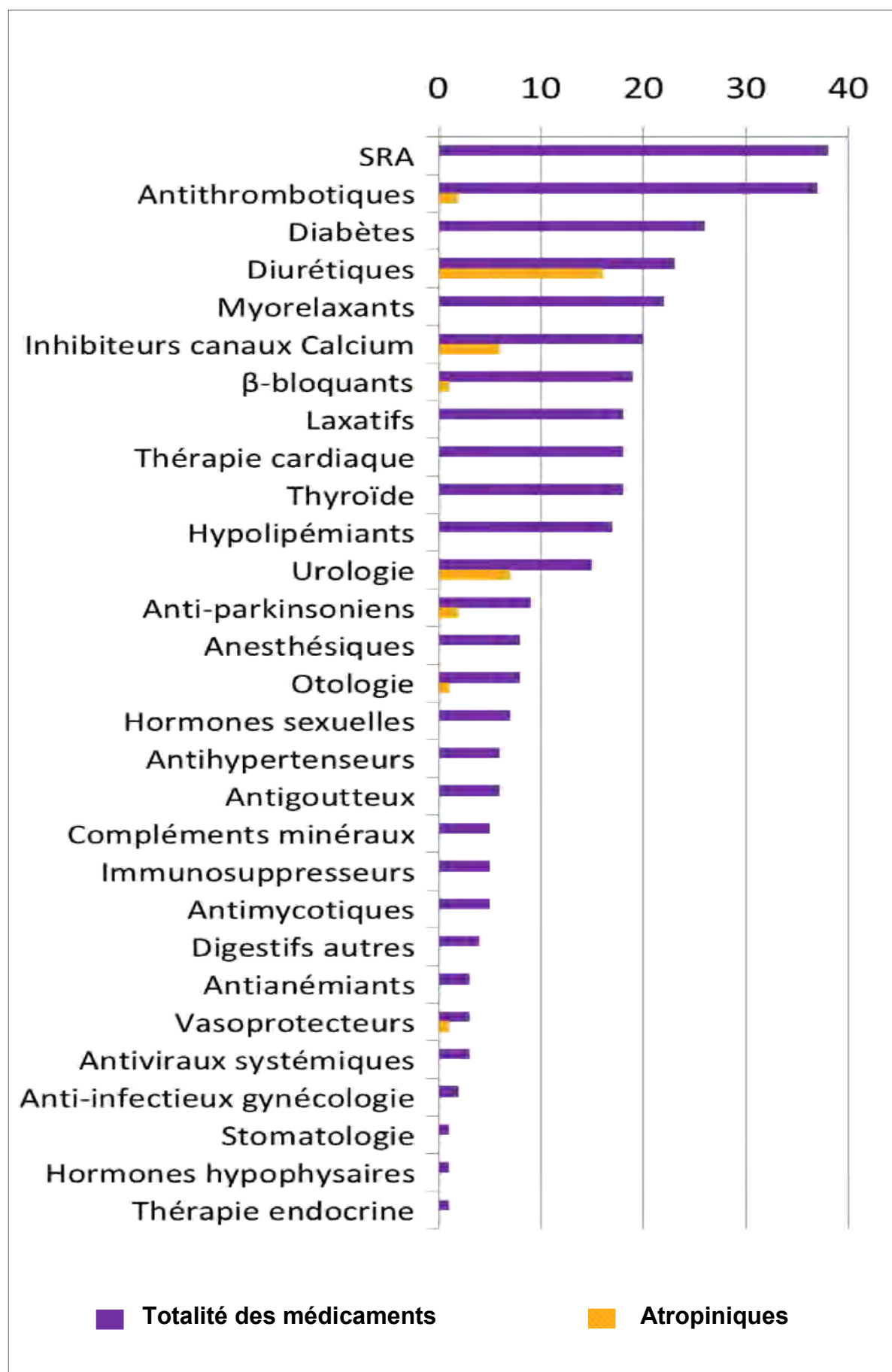
Système respiratoire					
Théophylline	R03DA04	Cyproheptadine	R06AX02	Diphenhydramine	R01BA52
				Triprolidine	R01BA52
				Chlorphéniramine	R05DA20
				Dexchlorphéniramine*	R05DA20
				Phéniramine*	R05X
				Méclozine	R06AE05
				Doxylamine*	R06AA09
				Alimémazine*	R06AD01
				Méquitazine*	R06AD07
				Oxomémazine*	R06AD08
				Piméthixène*	R06AX23
				Bromphéniramine	R06BA01
Système digestif					
Nizatidine	A02BA04	Cimétidine	A02BA01	Dimenhydrinate	A04AD
Famotidine	A02BA53	Ranitidine	A02BA02	Scopolamine	A04AD01
Chlordiazépoxide	A03CA02	Alizapride*	A03FA05		
Lopéramide	A07DA03	Métopimazine*	A04AD05		
Système cardio-vasculaire					
Digoxine	C01AA05	Disopyramide	C01BA03		
Isosorbide	C01DA08				
Triamtérène	C03EA01				
Furosémide	C03EB01				
Chlorthalidone	C07CB03				
Nifédipine	C07FB03				
Diltiazem	C08DB01				
Captopril	C09BA01				

Corticoïdes					
Prednisolone	H02AB06				
Prednisone	H02AB07				
Méthylprednisolone	H02AB04				
Triamcinolone	H02AB08				
Hydrocortisone	D07AB02				
Système génito-urinaire					
				Oxybutynine	G04BD04
				Toltérodine	G04BD07
				Solifénacine*	G04BD08
Sens					
Gentamicine	S01CC			Atropine	S01FA01
Déxaméthasone	S01BA01				
Sang					
Warfarine	B01AA03				
Dipyridamole	B01AC30				
Anti-infectieux					
Ampicilline	J01CR01				
Pipéracilline	J01CR05				
Clindamycine	D10AF01				
Immuno-modulants					
Cyclosporine	L04AD01				
Azathioprine	L04AX01				

Annexe 8 : Caractéristiques des prescripteurs

	N	Pourcentage
Specialité		
Médecin généraliste	110	55,84
Psychiatre	24	12,18
Pneumologue	8	4,06
Ophtalmologiste	7	3,55
Rhumatologue	6	3,05
Gastro-entérologue et hépatologue	6	3,05
Radiothérapeute	5	2,54
Cardiologue	5	2,54
Chirurgien général	4	2,03
Pédiatre	4	2,03
ORL	4	2,03
Chirurgien dentiste	3	1,52
Neurologue	3	1,52
Néphrologue	3	1,52
Anesthésiste	2	1,02
Cancérologue	1	0,51
Urologue	1	0,51
Gériatre	1	0,51
Total	197	100,00

Annexe 9 : Autres classes ATC prescrites



Annexe 10 : Médicaments atropiniques prescrits dans l'étude avec leur poids, le nombre de fois où ils ont été prescrits et leur pourcentage du nombre total d'atropiniques prescrits

Poids 1 : 30 médicaments

Atropinique	Effectifs	Pourcentage
Prednisone	227	19,4%
Prednisolone	155	13,2%
Déxaméthasone	106	9,0%
Tramadol	63	5,4%
Codéine	46	3,9%
Alprazolam	42	3,6%
Morphine	28	2,4%
Oxazépam	22	1,9%
Paroxétine	21	1,8%
Oxycodone	18	1,5%
Fentanyl	16	1,4%
Furosémide	16	1,4%
Diazépam	13	1,1%
Fluoxétine	13	1,1%
Loperamide	12	1,0%
Clonazépam	11	0,9%
Triamcinolone	11	0,9%
Acide valproïque	10	0,9%
Clorazépate	9	0,8%
Diltiazem	6	0,5%
Lorazépam	6	0,5%
Olanzapine	6	0,5%
Hydrocortisone	3	0,3%
Chlordiazépoxide	2	0,2%
Warfarine	2	0,2%
Fluphénazine	1	0,1%
Méthylprednisolone	1	0,1%
Nifédipine	1	0,1%
Sertraline	1	0,1%
Théophylline	1	0,1%

Poids 2 : 6 médicaments

Atropinique	Effectifs	Pourcentage
Métopimazine	72	6,1%
Ranitidine	54	4,6%
Loxapine	9	0,8%
Carbamazépine	5	0,4%
Pimozide	4	0,3%
Cyproheptadine	1	0,1%

Poids 3 : 16 médicaments

Atropinique	Effectifs	Pourcentage
Oxomémazine	36	3,1%
Hydroxyzine	31	2,6%
Amitriptyline	19	1,6%
Cyamémazine	18	1,5%
Alimémazine	11	0,9%
Atropine	8	0,7%
Lévomépromazine	7	0,6%
Méquitazine	7	0,6%
Solifénacine	7	0,6%
Clomipramine	4	0,3%
Clozapine	4	0,3%
Chlorpromazine	2	0,2%
Trihéxyphénidyl	2	0,2%
Dexchlorphéniramine	1	0,1%
Imipramine	1	0,1%
Méclozine	1	0,1%

Annexe 11 : Comparaison des niveaux atropiniques de notre échelle avec l'échelle actualisée de Duran et al.

Selon Duran CE, Azermi M, Vander Stichele RH. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. Eur J Clin Pharmacol.2013;69:1493-95.

Echelle des médicaments Atropiniques [Anticholinergic Drug Scale (ADS) et liste française des médicaments ayant des propriétés anticholinergiques de M-L Laroche*].	
	Liste Duran et al.
Niveau 1 : potentiel atropinique démontré	
Acide valproïque	absent
Alprazolam	absent
Amantadine	Faible potentiel
Ampicilline	absent
Azathioprine	absent
Bromocriptine	Faible potentiel Martindale
Captopril	absent
Chlordiazépoxyde	Faible potentiel
Chlorthalidone	absent
Clindamycine	absent
Clonazépam	Faible potentiel
Clorazépat	absent
Codéine	Faible potentiel Martindale
Cyclosporine	absent
Déxaméthasone	absent
Diazépam	Faible potentiel
Digoxine	absent
Diltiazem	absent
Dipyridamole	absent

Famotidine	absent
Fentanyl	Faible potentiel
Fluoxétine	Faible potentiel
Fluphénazine	Fort potentiel
Fluvoxamine	Faible potentiel
Furosémide	absent
Gentamicine	absent
Hydrocortisone	absent
Isosorbide	absent
Lopéramide	Faible potentiel Martindale
Lorazépam	absent
Méthylprednisolone	absent
Morphine	Faible potentiel Martindale
Nifédipine	absent
Nizatidine	absent
Olanzapine	Faible potentiel
Oxazépam	absent
Oxycodone	Faible potentiel
Paroxétine	Faible potentiel
Pipéracilline	absent
Prednisolone	absent
Prednisone	absent
Sertraline	absent
Témazépam	Faible potentiel
Théophylline	Faible potentiel
Tramadol	Faible potentiel Martindale
Triamcinolone	absent

Triamtérène	absent
Warfarine	absent
Niveau 2 : effet atropinique habituellement observé à dose élevée	
Alizapride*	absent
Amoxapine*	absent
Carbamazépine	Faible potentiel Martindale
Cimétidine	Faible potentiel
Cyproheptadine	Fort potentiel
Disopyramide	Faible potentiel Martindale
Loxapine	Faible potentiel Martindale
Mépéridine	Faible potentiel Martindale
Métopimazine*	absent
Oxcarbazépine	Faible potentiel Martindale
Pimozide	Faible potentiel Martindale
Ranitidine	Faible potentiel
Niveau 3 : potentiel atropinique élevé	
Alimémazine*	Faible potentiel Martindale
Amitriptyline	Fort potentiel
Atropine	Fort potentiel
Bromphéniramine	Fort potentiel Martindale
Chlorphéniramine	Fort potentiel
Chlorpromazine	Fort potentiel
Clomipramine	Fort potentiel
Clozapine	Fort potentiel
Cyamémazine*	absent
Dexchlorphéniramine*	Fort potentiel
Dimenhydrinate	Fort potentiel Martindale

Diphenhydramine	Fort potentiel
Dosulepine*	Faible potentiel Martindale
Doxépine	Fort potentiel
Doxylamine*	absent
Hydroxyzine	Fort potentiel
Imipramine	Fort potentiel
Lévomépromazine*	Fort potentiel
Méclozine	Fort potentiel
Méquitazine*	absent
Oxoméazine*	absent
Oxybutinine	Fort potentiel
Piméthixène*	absent
Phéniramine*	absent
Prométhazine	Fort potentiel Martindale
Propériciazine*	absent
Scopolamine	Fort potentiel
Solifénacine*	absent
Toltérodine	Fort potentiel
Trihéxyphénidyl	Fort potentiel
Trimipramine	Fort potentiel
Triprolidine*	absent

Annexe 12 : Médicaments de notre liste présentant un faible potentiel atropinique dans plusieurs échelles mais non retrouvés dans Martindale® et pourcentage de ces médicaments dans notre étude

D'après Duran CE, Azermai M, Vander Stichele RH. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. Eur J Clin Pharmacol.2013;69:1485-96.

Azathioprine (0,0%)	Isosorbide (0,0%)
Captopril (0,0%)	Lorazepam (0,5%)
Clindamycine (0,0%)	Methylprednisolone (0,1%)
Cyclosporine (0,0%)	Nizatidine (0,0%)
Chlorthalidone (0,0%)	Oxazepam (1,9%)
Déxaméthasone (9,0%)	Piperacilline (0,0%)
Diltiazem (0,5%)	Prednisolone (+ Prednisone) (32,6%)
Dipyridamole (0,0%)	Triamcinolone (0,9%)
Famotidine (0,0%)	Triamterene (0,0%)
Hydrocortisone (0,3%)	Acide valproïque (0,9%)

RESUME en français

De nombreux médicaments ayant des propriétés atropiniques exposent à des effets indésirables périphériques : mydriase, sécheresse buccale et centraux : hallucinations, agitation. De l'association de plusieurs de ces médicaments résulte une augmentation de la charge atropinique et expose à une addition des effets indésirables atropiniques. En nous appuyant sur une liste de 92 médicaments avec des poids atropiniques classés de 1 à 3 nous avons étudié la charge atropinique des ordonnances contenant au moins un atropinique dans une officine toulousaine pendant 10 semaines.

De cette étude, il ressort que presque une délivrance sur trois contient au moins un atropinique. Parmi ces ordonnances, 22,6% sont à fort risque d'effets indésirables atropiniques (poids ≥ 3).

Les personnes âgées de plus de 65 ans, chez qui les médicaments atropiniques accélèrent le déclin cognitif et augmentent la mortalité, sont exposées à une charge atropinique équivalente aux autres classes d'âges moins vulnérables.

TITRE et résumé en anglais

The atropinic burden of the prescriptions: a pharmacoepidemiologic study in a pharmacy in 2013.

Many drugs with atropinic properties expose to unwanted effects either peripheral (visual impairment, urinary hesitancy, dry mouth...) or central (memory impairment, hallucinations, agitation). The toxicity increases with the accumulation of atropinic burden found in various medications and exposes to a sum of atropinic adverse effects. Based on a list of 92 drugs with atropinic potency scored from 1 to 3, we studied the atropinic burden of the prescriptions containing at least one atropinic in a Toulousian pharmacy during 10 weeks.

From this study, it appears that almost one prescription out of three contains at least one atropinic. Among these prescriptions, 22,6 % have a high risk of atropinic adverse effects (atropinic burden ≥ 3).

People over 65, to whom atropinic drugs increase the risk of cognitive impairment and mortality, are exposed to an atropinic burden equivalent to the other less vulnerable age groups.

Keywords: Adverse effects, Atropinic burden, Atropinic drug scale, Atropinic drugs, Drug safety, Pharmacy, France.

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES : Effets indésirables, Charge atropinique, Echelle atropinique, Médicaments atropiniques, Pharmacovigilance, Officine, Pharmacie, France.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

UFR de pharmacie, Université Paul Sabatier TOULOUSE III
35 chemins des maraichers, 31 400 TOULOUSE

Directeur de thèse : MONTASTRUC, Jean-Louis