

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2014

THESE 2014 TOU3 2047

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 02 Juin 2014

Par Sarah ROUANET

**MEDICAMENTS ATROPINIQUES AU COURS DE LA
MALADIE D'ALZHEIMER : UNE ETUDE DANS LA
BASE MIDI-PYRENEES DE PHARMACOVIGILANCE**

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Jean-Louis Montastruc

JURY

Président : Madame le Professeur Anne Roussin
1er assesseur : Madame le Docteur Haleh Bagheri
2ème assesseur : Ghazi Florence
3ème assesseur : Roma Nicolas

RESUME en français

Les médicaments atropiniques exposent à de nombreux effets indésirables que l'on appelle syndrome atropinique. Ces effets peuvent être périphérique : mydriase, bouche sèche, nausées, constipation, rétention urinaire, tachycardie ; et/ou centraux : confusion, désorientation, hallucinations, agitation, irritabilité, troubles mnésiques.

La prise de médicament atropinique chez le patient âgé et notamment chez le patient atteint de la Maladie d'Alzheimer peut aggraver l'état du patient (hallucinations, troubles mnésiques), ou même déclencher une démence.

De plus la co-prescription de médicaments atropiniques et de médicaments de la Maladie d'Alzheimer mène à une interaction médicamenteuse, en effet les mécanismes d'action de ces médicaments sont radicalement opposés.

L'association de plusieurs médicaments atropiniques entraîne l'accumulation des effets indésirables. Il existe différentes échelles permettant de mesurer la charge atropinique des médicaments, elles se basent sur des données biologiques ou bibliographiques. Ainsi il est possible de calculer la charge atropinique globale chez un patient en additionnant les poids de chacun de ses médicaments.

Notre étude s'appuie sur deux échelles atropiniques, la liste ADS (Anticholinergic Drug Scale) et la liste de Duran qui a utilisé sept échelles existantes et les données bibliographique pour en établir une seule. Nous avons étudié les déclarations de la Base Régionale de Pharmacovigilance Midi-Pyrénées contenant un médicament de la Maladie d'Alzheimer entre 1999 et 2013 afin de quantifier la charge atropinique de chaque déclaration.

Il ressort de cette étude que 59,37% des cas contiennent un médicament atropinique et que 18,3% des cas ont un poids atropinique supérieur ou égal à 3 selon la liste ADS. Selon la liste de Duran, 45,05% des cas contiennent un médicament atropinique et 11% ont un poids atropinique supérieur ou égal à 3, c'est-à-dire considéré comme élevé.

Ainsi, notre étude, à son échelle, présente l'avantage de donner une image de la prescription de médicaments atropiniques chez le patient atteint de la Maladie d'Alzheimer. Il serait nécessaire que les prescripteurs soient informés des effets de ces médicaments atropiniques afin de limiter leur prescription et de rechercher une alternative thérapeutique.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : Pharmacologie

MOTS-CLES : Médicaments atropiniques, syndrome atropinique, effets indésirables, charge atropinique, échelle atropinique, Maladie d'Alzheimer, Pharmacovigilance, interaction médicamenteuse, Midi-Pyrénées.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

**Laboratoire de Pharmacologie Médicale et Clinique
Faculté de Médecine de Toulouse**

Directeur de thèse : Professeur Jean-Louis Montastruc

Remerciements

A chacun des membres de mon jury de thèse :

**A mon directeur de thèse, Monsieur le Professeur Jean-Louis Montastruc,
Membre de l'Académie Nationale de Médecine
Professeur de Pharmacologie Médicale à la Faculté de Médecine de Toulouse
Chef du Service de Pharmacologie Médicale et Clinique des Hôpitaux
Universitaires de Toulouse
Directeur du Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de Pharmaco-
épidémiologie et d'Information sur le Médicament
Responsable de l'Antenne Médicale de Prévention du Dopage et des Conduites
Dopantes de Midi-Pyrénées (Centre Pierre-Dumas),**

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger ma thèse.

Pour m'avoir proposé ce projet et l'avoir fait évoluer avec moi.

Pour vos précieux conseils, votre disponibilité, votre sympathie et vos encouragements constants tout au long de ce travail.

Veillez trouver ici le témoignage de mon plus profond respect et de ma plus grande reconnaissance.

**A la présidente du jury, Madame le Professeur Anne Roussin,
Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-
Addictovigilance.**

CHU de Toulouse

Pour votre enseignement durant le cursus des études pharmaceutiques et votre disponibilité.

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

A 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 Madame le Docteur en Pharmacie Florence Ghozi,

Pour m'avoir accueillie dans votre officine pendant ces deux années, votre confiance et votre estime.

Pour m'avoir formée et conseillée pour le présent et le futur.

Vous trouverez ici l'expression de ma reconnaissance, de mon affection et la promesse d'une longue amitié.

A Geneviève,

Pour ta bonne humeur, ta gentillesse et tes conseils.

A Madame le Docteur en Pharmacie Anne Mesplede, et Monsieur le Docteur en Pharmacie Nicolas Roma, pharmaciens à Soorts-Hossegor.

Pour votre accueil, vos enseignements, votre dynamisme et votre vision optimiste du métier de pharmacien.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect et tous mes remerciements.

A l'équipe de la pharmacie du Trinquet,

Pour votre accueil sympathique et votre compétence.

A Madame le Docteur Vanessa ROUSSEAU

Biostatisticienne

Merci pour ta disponibilité et ton aide précieuse. Tu trouveras ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur François MONTASTRUC

Interne des Hôpitaux de Toulouse

Pour vos conseils et votre disponibilité.

Je tiens à dédier cette thèse :

À mes amis d'enfance : Vincent, Marion, Manel, Julie, Mathilde et Pauline, pour tous les bons moments passés ensemble, votre soutien et notre lien indispensable.

À mes amis de la fac et d'ailleurs : Estelle, ma binôme Laetitia, JB, Margaux, Romain et Marion, Pierre et Caro, Sylvain, Diquy, Béa, Juliane, Zabet et Ludo.

À mes parents,

À mon Père, toujours présent dans mon cœur.

À toi Maman, sans qui je n'aurais pas pu faire ces études, pour ton exigence, ton amour et ta motivation.

À Domi, pour ta disponibilité, ton affection et tes conseils.

À ma sœur Solène,

À notre enfance faite de rigolades et d'aventures.

Pour ta présence, ta folie, notre complicité et parce que si tu n'existais pas il faudrait t'inventer.

À Manou,

Pour ton affection, ta bienveillance et ta générosité.

À mes Grands-parents,

Pour votre savoir, votre écoute et votre estime.

À Michelle et Guy

Pour votre culture, votre soutien et la gentillesse dont vous faites preuve à mon égard.

À Laure et Julien,

Pour les bons weekends passés en votre compagnie, votre humour et votre sympathie.

À Romain,

Pour ta patience, la place que tu occupes dans ma vie et tout le bonheur que tu m'apportes.

À notre nouvelle vie, à nos projets et à notre amour.

Table des matières

JURY	1
Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse	3
Liste des figures	9
Liste des annexes	10
Liste des abréviations	10
Introduction	11
Partie 1. Acétylcholine et médicaments atropiniques	13
1.1 Les transmissions cholinergiques	13
1.1.1 L'acétylcholine	13
1.1.2 Les récepteurs cholinergiques	13
1.2 Les antagonistes muscariniques	16
1.2.1 Les alcaloïdes naturels : atropine et scopolamine	16
1.2.2 Les dérivés synthétiques et semi-synthétiques	16
1.3 Le syndrome atropinique.....	17
1.3.1 Les effets indésirables atropiniques	17
1.3.2 Les effets atropiniques périphériques	17
1.3.3 Les effets atropiniques centraux	19
1.3.4 Les sujets à risques	20
1.4 La charge atropinique	22
1.4.1 Définition.....	22
1.4.2 Les échelles d'évaluation de la charge atropinique	22
Partie 2. La Maladie d'Alzheimer	25
2.1 Description de la Maladie	25
2.1.1 Historique	25
2.1.2 Epidémiologie	25
2.1.3 Physiopathologie.....	26
2.2 Les atteintes du Système Nerveux Central.....	27
2.2.1 Les lésions cérébrales	27
2.2.2 Les atteintes des systèmes de neurotransmetteurs.....	28
2.3 Les médicaments de la Maladie d'Alzheimer.....	29
2.3.1 Les anticholinestérasiques	29
2.3.2 Les antagonistes des récepteurs NMDA.....	30
Partie 3. Matériel et méthodes.....	31
3.1 Objectifs.....	31
3.1.1 Objectif principal.....	31
3.1.2 Objectifs secondaires	31
3.1.3 Analyse de sensibilité.....	31
3.2 Recueil	31
3.3 Analyses statistiques	33
Partie 4. Analyse des résultats.....	34
4.1 Résultats généraux.....	34
4.1.1 Caractéristiques de la population	34
4.1.2 Caractéristiques des cas.....	35
4.2 Objectif principal	42
4.2.1 Selon l'échelle ADS	42
4.2.2 Selon l'échelle de Duran.....	45
4.2.3 Comparaison ADS/Duran.....	47
4.3 Objectifs secondaires.....	48

4.3.1	Les facteurs associés à la charge atropinique	48
4.3.2	Effet indésirable observé en rapport avec le médicament atropinique.....	51
4.3.3	Evolution dans le temps.....	58
4.3.4	Différences selon l'effet recherché ou latéral du médicament atropinique	60
4.4	Analyse de sensibilité.....	61
4.4.1	Objectif principal.....	61
4.4.2	Facteurs associés	62
Partie 5.	Discussion.....	63
5.1	Principaux résultats.....	63
5.2	Explications possibles des résultats	64
5.3	Forces et faiblesses de l'étude	65
5.3.1	Limites.....	65
5.3.2	Points forts	66
5.3.3	Discussion de la Cohérence externe.....	67
5.4	Perspectives.....	68
Conclusion	69	
Bibliographie	70	

Liste des figures

Figure 1 : Répartition des patients par classes d'âge en pourcentage	34
Figure 2 : Nombre de médicaments par cas.....	35
Figure 3 : Nombre de médicaments suspects par cas.....	36
Figure 4 : Répartition des médicaments de l'étude par classe ATC	37
Figure 5 : Prescription des médicaments de la Maladie d'Alzheimer dans l'étude.	38
Figure 6 : Répartition des effets indésirables « graves » et « non graves » dans l'étude.....	39
Figure 7 : Proportion des médicaments ayant un fort pouvoir atropinique (poids ≥ 3) par rapport aux médicaments ayant un faible pouvoir atropinique (poids < 3) selon l'échelle ADS	42
Figure 8 : Répartition des médicaments atropiniques selon ADS par classe ATC...	44
Figure 9 : Proportion des médicaments ayant un fort pouvoir atropinique (poids ≥ 3) par rapport aux médicaments ayant un faible pouvoir atropinique (poids < 3) selon l'échelle de Duran.....	45
Figure 10: Répartition des médicaments atropiniques selon ADS et selon Duran.	47
Figure 11 : Répartition des cas ayant une faible ou une forte charge atropinique par tranches d'âge selon ADS.....	48
Figure 12 : Répartition des cas ayant une faible ou une forte charge atropinique par tranches d'âge selon Duran.....	49
Figure 13: Répartition des effets indésirables observés dans l'étude selon la classification SOC.	51
Figure 14 : Répartition du nombre de cas suivant le nombre d'effet(s) indésirable(s) dû(s) au médicament atropinique observé(s) par cas.....	52
Figure 15 : Proportion des effets indésirables dus au médicament atropinique par rapport aux effets indésirables dus à un médicament non atropinique.	53
Figure 16 : Répartition des effectifs suivant le nombre d'effet(s) indésirable(s) atropinique(s) observé(s).....	54
Figure 17 : Proportion des effets indésirables définis comme atropiniques par rapport aux effets indésirables non atropiniques.....	55
Figure 18 : Répartition des cas à forte ou faible charge atropinique selon ADS par rapport à la gravité du cas.....	56
Figure 19 : Répartition des cas à forte ou faible charge atropinique selon Duran par rapport à la gravité du cas.....	57
Figure 20 : Nombre de médicaments atropiniques selon ADS par cas au cours du temps (année de notification).....	58
Figure 21 : Nombre de médicaments atropiniques selon Duran par cas au cours du temps (année de notification).....	59

Liste des annexes

Annexe 1 : Echelle des médicaments atropiniques [Anticholinergic Drug Scale (ADS)]

Annexe 2 : Echelle des médicaments atropiniques de Duran.

Annexe 3 : Liste française de M-L Laroche des médicaments potentiellement inappropriés chez les personnes de 75 ans et plus.

Annexe 4 : Médicaments atropiniques retrouvés dans l'étude.

Liste des abréviations

Ach : Acétylcholine

ADS : Anticholinergic Drug Scale

AMM : Autorisation de mise sur le marché

BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive

BRPV : Banque régionale de Pharmacovigilance

MA : Maladie d'Alzheimer

NO : Monoxyde d'azote

SNC : Système nerveux central

PAQUID : Personne âgée QUID

BRVT : Berkeley rudimentary vision test

MMSE : Mini Mental State Examination

Introduction

On parle de médicament atropinique lorsque celui-ci est capable d'antagoniser les récepteurs muscariniques de l'acétylcholine.

Ces propriétés atropiniques sont utilisées en thérapeutique, pour les antiparkinsoniens, les antispasmodiques ou encore les bronchodilatateurs.

Le plus souvent, l'effet atropinique est latéral, c'est-à-dire qu'il n'est pas attendu, on parle alors d'effet indésirable atropinique. Les classes pharmacothérapeutiques qui vont provoquer ces effets latéraux sont nombreuses et variées : antalgiques, antihistaminique anti-H1, antidépresseurs imipraminiques, antiémétiques. Les effets indésirables atropiniques sont centraux ou périphériques, ils touchent de nombreux organes et fonctions, par exemple constipation, troubles de l'accommodation, rétention urinaire au niveau périphérique et confusion, hallucinations, agressivité au niveau central. Lors de l'apparition de plusieurs effets indésirables atropiniques on parle de syndrome atropinique. Ces effets sont méconnus des prescripteurs. Ainsi, ces médicaments atropiniques sont très souvent prescrits malgré leur caractère inapproprié. Par ailleurs, l'association de plusieurs médicaments atropiniques a pour conséquence l'addition des effets indésirables.

Il existe plusieurs échelles permettant d'évaluer le pouvoir atropinique de chaque médicament et ainsi de quantifier la charge atropinique globale de tous les médicaments d'une prescription.

Chez les personnes déjà sensibles (les personnes âgées, les personnes atteintes de pathologies préexistantes), ces effets atropiniques peuvent provoquer ou aggraver une détérioration physique et/ou mentale : démence, crise de glaucome, rétention urinaire. Les patients atteints de la Maladie d'Alzheimer sont doublement concernés car les médicaments atropiniques ont pour effet d'une part, l'aggravation de la démence du patient, une confusion, désorientation, agitation, d'éventuelles hallucinations. D'autre part, les médicaments atropiniques, s'opposent à l'effet des médicaments de la maladie d'Alzheimer qui sont des anticholinestérasiques. Cette association médicaments atropiniques/médicaments anticholinestérasiques rend inutile le traitement de la Maladie d'Alzheimer.

Ce travail de thèse a donc pour objectif de quantifier la charge atropinique dans les notifications d'effets indésirables médicamenteux contenant un médicament

de la Maladie d'Alzheimer de la Base Régionale de Pharmacovigilance Midi-Pyrénées. Nous rechercherons ensuite les facteurs associés à la charge atropinique, la corrélation entre l'effet indésirable observé et le médicament atropinique, la relation entre la gravité de l'effet et le poids atropinique, l'évolution dans le temps et enfin les différences en fonction de l'effet atropinique recherché ou latéral. Nous avons pu nous servir de la Base Nationale de Pharmacovigilance pour notre étude car elle est représentative de la prescription des médicaments au cours de la Maladie d'Alzheimer [1].

Dans une première partie, nous développerons le fonctionnement du système cholinergique, l'implication de ce système dans le syndrome atropinique puis les différentes méthodes d'évaluation de la charge atropinique choisies pour l'étude.

La deuxième partie décrira brièvement la physiopathologie et les médicaments de la Maladie d'Alzheimer.

En troisième partie, nous définirons les objectifs principaux et secondaires de l'étude puis la méthode utilisée pour réaliser cette étude. Enfin nous tenterons d'analyser et d'expliquer nos résultats. Nous reconsidérerons nos données en essayant de définir les limites et les forces de notre étude.

Partie 1 .Acétylcholine et médicaments atropiniques

1.1 Les transmissions cholinergiques

1.1.1 L'acétylcholine

Les transmissions cholinergiques sont assurées par l'acétylcholine (Ach) et sont retrouvées au niveau du système nerveux central (SNC) et à la périphérie au niveau des plaques motrices, des ganglions végétatifs et des terminaisons neurovégétatives parasympathiques.

1.1.1.1 Métabolisme

L'Ach, est métabolisée par la choline acétyltransférase à partir de la choline qui peut être d'origine exogène (alimentation) ou endogène (synthèse à partir de la glycine). Elle est stockée dans les terminaisons nerveuses des neurones cholinergiques. Dès sa libération dans la fente synaptique, l'Ach est hydrolysée en acétate et en choline par l'acétylcholine estérase.

1.1.1.2 Localisation centrale

Les voies cholinergiques innervent principalement l'hippocampe, le cortex cérébral et l'amygdale, elles jouent donc un rôle dans le processus de mémorisation, d'apprentissage, de contrôle de l'humeur et de régulation du comportement.

1.1.1.3 Localisation périphérique

L'Ach assure la transmission au niveau des fibres pré-ganglionnaires sympathiques, des fibres pré et post-ganglionnaires parasympathiques et des fibres motrices innervant les muscles squelettiques.

1.1.2 Les récepteurs cholinergiques

1.1.2.1 Les récepteurs muscariniques

Les récepteurs muscariniques sont des récepteurs couplés aux protéines G, on en dénombre 5 :

- M1, M3, M5 couplés à une protéine Gq
- M2, M4 couplés à une protéine Gi.

Les réponses des récepteurs muscariniques sont lentes et peuvent être inhibitrices (Gi) ou excitatrices (Gq).

1.1.2.2 Les récepteurs nicotiniques

Les récepteurs nicotiniques sont des canaux ioniques cationiques transmembranaires de structure pentamérique. On compte deux types de récepteurs nicotiniques, musculaires et neuronaux.

L'activation du récepteur provoque une ouverture du canal ionique, permettant une entrée de cation qui entraîne une dépolarisation et donc une excitation de la cellule. Cette réponse est très rapide contrairement à celle des récepteurs muscariniques.

1.1.2.3 Les effets de l'acétylcholine

Sur les récepteurs muscariniques

- M1
 - SNC : Stimulation de la mémoire et de l'apprentissage
 - Tube digestif : Augmentation des sécrétions
 - Bronches : Bronchoconstriction
- M2
 - Cœur : Diminution de la fréquence (bradycardie) et de la conduction auriculo-ventriculaire
 - Muscles lisses : Augmentation de la contraction
- M3
 - Cœur et vaisseaux : vasodilatation par synthèse de NO
 - Muscles lisses (vessie, uretère, intestin, bronches) : constriction
 - Œil : Myosis et diminution de la pression intra-oculaire
 - Glandes : Augmentation de la sécrétion salivaire, sudorale, bronchique, pancréatique.
- M4
 - SNC (lobe frontal) : catalepsie
- M5
 - SNC : dilatation artérielle.

Sur les récepteurs nicotiniques

- Au niveau du muscle strié : contraction
- Au niveau du SNC : exocytose des neuromédiateurs.

Les antagonistes nicotiniques ayant une utilisation clinique très limitée (curares en anesthésiologie), seule l'inhibition des récepteurs muscariniques sera abordée pour cette étude.

1.2 Les antagonistes muscariniques

1.2.1 Les alcaloïdes naturels : atropine et scopolamine

L'atropine injectable utilisée en cas d'urgence dans les situations suivantes :

- Accélération de la fréquence cardiaque lors de bradycardie transitoire ou de certains troubles de la conduction cardiaque ;
- Protection des manifestations vagales ;
- Antidote pour les intoxications aux anticholinestérasiques et aux parasymphomimétiques ;
- Colique hépatique ou néphrétique ;
- En collyre mydriatique pour les examens de 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.

1.2.2 Les dérivés synthétiques et semi-synthétiques

Ils sont utilisés dans plusieurs indications :

- En tant que bronchodilatateurs dans la broncho-pneumopathie chronique obstructive. Ex : ipratopium (Atrovent®), tiotropium (Spiriva®) ;
- Antiparkinsoniens : trihexyphénidyle (Artane®, Parkinane®, Trihexy®), bipéridène (Akineton®), tropatépine (Lepticur®) ;
- Antispasmodiques digestifs : dihexyvéline (Spasmodex®), clidinium (en association avec le chlordiazépoxide dans Librax®), tiemonium (supprimé du marché) ;
- Antispasmodiques urinaires : solifénacine (Vesicare®), oxybutinine (Ditropan®, Driptane®), trospium (Ceris®), flavoxate (Urispas®), toltérodine (Détrusitol®).

Le bloc des effets muscariniques de l'acétylcholine provoque des effets indésirables que l'on appelle effets indésirables atropiniques.

1.3 Le syndrome atropinique

1.3.1 Les effets indésirables atropiniques

De nombreux organes et fonctions sont touchés par les effets atropiniques. Ils peuvent avoir de graves conséquences, notamment chez les sujets sensibles, car ils provoquent une détérioration physique et mentale surtout en cas d'exposition prolongée [2].

Ces effets atropiniques ne sont pas toujours identifiés comme des effets indésirables dus à des médicaments, ils peuvent par exemple être confondus avec les effets du vieillissement [3]. Or, il est particulièrement important de parvenir à identifier ces effets indésirables atropiniques, comme tels pour ne pas les traiter en tant que symptômes.

Les effets indésirables atropiniques sont les effets indésirables médicamenteux les plus recensés en institution et augmentent les risques de mortalité [4], ce qui en fait un problème de santé publique [5].

1.3.2 Les effets atropiniques périphériques

1.3.2.1 Les effets indésirables atropiniques périphériques

- Mydriase, vision trouble liée à un déficit de l'accommodation, risque de crise de glaucome aigu par fermeture de l'angle irido-cornéen
- Bouche sèche
- Nausées, vomissements
- Diminution de la motilité intestinale
- Diminution des sécrétions gastriques [6]
- Rétention urinaire, dysurie
- Diminution de la transpiration
- Diminution des sécrétions bronchiques
- Tachycardie [7]

Ces effets indésirables peuvent conduire à de multiples complications qui peuvent se révéler dramatiques, notamment chez les personnes sensibles.

1.3.2.2 Les complications des effets atropiniques périphériques

La mydriase peut induire une photophobie et provoquer une crise de glaucome par fermeture de l'angle chez des patients prédisposés. Un déficit d'accommodation peut perturber la vision proche et expose donc le patient à un risque d'accident, particulièrement à un risque de chute [6].

La sécheresse de la bouche peut occasionner des caries dentaires, des ulcérations au niveau des gencives [8], des difficultés du langage, une dénutrition car mâcher et avaler deviennent douloureux. Ces complications sont angoissantes et frustrantes pour les patients âgés qui n'arrivent pas à communiquer leur détresse [6].

La diminution de la motilité intestinale peut conduire à une constipation voire un fécalome et peut aller jusqu'à l'occlusion intestinale dans les cas les plus graves. La réduction des sécrétions gastriques peut altérer l'absorption des autres médicaments et donc induire une inefficacité des traitements [6].

Les difficultés à uriner vont provoquer une distension de la vessie et une rétention urinaire [8]. Cette rétention aggrave le risque d'infections urinaires et de pyélonéphrites [6].

En inhibant la sudation, les médicaments atropiniques empêchent la perte de chaleur. Ils perturbent la thermorégulation avec une augmentation de la température corporelle pouvant conduire à une hyperthermie mortelle [6]. Les personnes âgées étant déjà sensibles aux fortes chaleurs, le risque de succomber à un coup de chaleur est exacerbé lorsqu'elles sont exposées aux médicaments atropiniques.

La diminution des sécrétions bronchiques peut conduire à une obstruction des petites voies aériennes par le mucus, notamment chez les patients asthmatiques ou atteints de bronchite [8].

La tachycardie peut provoquer un angor ou un infarctus du myocarde chez des patients déjà sensibles [8].

1.3.3 Les effets atropiniques centraux

1.3.3.1 Les effets indésirables atropiniques centraux

- Confusion
- Désorientation
- Hallucinations visuelles
- Agitation
- Irritabilité
- Délire
- Troubles mnésiques
- Agressivité.

Les médicaments atropiniques ont largement été associés à l'apparition d'une confusion, et de troubles du comportement chez le sujet âgé. La prise régulière d'un médicament ayant des propriétés atropiniques augmente fortement le risque de développer ces effets indésirables. En effet, les patients âgés prenant régulièrement des médicaments atropiniques ont un risque de 80% de développer ce type de troubles à 1 an, contre 35% dans une population non exposée aux médicaments atropiniques [9]. Dans le cas d'une prise prolongée, les troubles mnésiques peuvent évoluer vers une démence authentique. Le blocage des récepteurs muscariniques au niveau central peut déclencher un épisode de délirium. Effectivement les médicaments atropiniques sont reconnus comme la cause la plus fréquente de délirium induit par la prise de médicaments. Plus de 20% des patients âgés de plus de 65 ans admis à l'hôpital développent un épisode de délirium, principalement ceux souffrant de démence et de poly-pathologies [6].

Le délirium induit par les médicaments atropiniques constitue une urgence médicale, il est caractérisé par une diminution des sécrétions (bouche, yeux secs), une mydriase, une absence de bruits intestinaux, une hyperthermie et une tachycardie [8]. Le delirium représente une cause de morbidité et de mortalité importante chez les personnes âgées, et a un énorme impact sur la qualité de vie des patients mais aussi sur l'économie de la santé [10].

1.3.3.2 Les complications des effets atropiniques centraux

L'utilisation de médicaments ayant des propriétés atropiniques provoque une altération des fonctions cognitives [11]. Cette altération peut induire ou aggraver une perte d'autonomie. Celle-ci a pour conséquence une augmentation de la charge pour les aidants ainsi que des coûts, une diminution de la qualité de vie et des facultés à effectuer les tâches et activités de la vie quotidienne.

Chez des patients déjà atteints d'une démence comme la Maladie d'Alzheimer, la prise de médicaments atropiniques aggrave l'état du patient (confusion, hallucinations). De plus, les médicaments atropiniques interagissent avec les médicaments anti-cholinestérasiques de la Maladie d'Alzheimer du fait de l'opposition totale de leur mécanisme d'action [12].

L'étude PAQUID, qui s'est basée sur un échantillon de 1780 sujets âgés d'au moins 70 ans vivant à leur domicile, confirme que l'utilisation régulière de médicaments ayant des propriétés atropiniques est significativement associée à une diminution des performances cognitives [13].

1.3.4 Les sujets à risques

1.3.4.1 Les personnes âgées

Les sujets âgés sont plus sensibles aux effets des médicaments atropiniques pour deux raisons principales :

- Du fait de leurs poly-pathologies les patients de plus de 65 ans sont plus exposés aux médicaments atropiniques. De plus la prise d'atropiniques peut aggraver toutes ces pathologies (démence, pathologie cardiaque, glaucome, prostate). Cette exposition est renforcée par l'automédication, en effet certains médicaments en vente libre ont aussi des propriétés atropiniques [8]. En moyenne, en France, la consommation journalière se monte à 3,6 médicaments par personne âgée de plus de 65 ans. Elle passe de 3,3 médicaments différents par jour pour les 65-74 ans, à 4,0 pour les 75-84 ans, et 4,6 pour les 85 ans et plus. En un mois, 8,6 % des personnes âgées achètent un médicament sans ordonnance et 4% des médicaments acquis par les personnes âgées le sont sans ordonnance [14].

- Les personnes âgées sont plus sensibles aux effets indésirables atropiniques à cause des modifications physiologiques dues à l'âge. Il existe une raréfaction des neurones et des récepteurs cholinergiques dans le cerveau [11], une réduction du métabolisme hépatique et de l'élimination rénale des médicaments, une altération de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique [3].

1.3.4.2 Les patients atteints de pathologies préexistantes

Les patients atteints d'hypertrophie bénigne de la prostate sont prédisposés à la rétention urinaire. Ils sont donc très sensibles aux effets atropiniques sur la vessie. Les patients présentant une démence, des troubles du transit gastro-intestinal, un angle irido-cornéen étroit, un reflux gastro-œsophagien, sont exposés à un risque d'aggravation ou d'exacerbation de leur pathologie [7].

Les patients souffrant de Maladie d'Alzheimer sont doublement sensibles aux médicaments atropiniques. En effet, une des caractéristiques de la Maladie d'Alzheimer est une diminution des voies cholinergiques centrales. La prescription de médicaments atropiniques va aggraver la maladie en inhibant encore plus ces voies cholinergiques. De plus, les médicaments de la Maladie d'Alzheimer qui sont des anti-cholinestérasiques ont un effet réduit lorsqu'ils sont co-prescrits avec des médicaments atropiniques car ce sont des médicaments à effets antagonistes : l'un s'oppose à l'activité de l'acétylcholine sur les récepteurs muscariniques et l'autre augmente le taux d'acétylcholine en empêchant sa dégradation [15].

1.4 La charge atropinique

1.4.1 Définition

L'association de plusieurs médicaments ayant une activité atropinique entraîne une addition des effets indésirables atropiniques. Un médicament atropinique prescrit seul ne va pas toujours déclencher des effets indésirables atropiniques périphériques ou centraux. En revanche, si plusieurs médicaments atropiniques sont administrés chez un même patient, on observe une accumulation de la charge atropinique et donc un risque plus important de présenter des effets indésirables. Il existe donc une corrélation entre la charge (ou le poids) atropinique et la manifestation d'effets indésirables atropiniques [3].

1.4.2 Les échelles d'évaluation de la charge atropinique

Plusieurs échelles aidant à mesurer l'effet atropinique cumulatif chez les patients ont été élaborées. Elles permettent aux médecins de connaître la charge ou le poids atropinique global de la prescription et donc de limiter les événements indésirables dus à une accumulation de ces médicaments.

Dans cette étude, nous avons choisi deux échelles : l'ADS (Anticholinergic Drug Scale) et la liste de Duran.

1.4.2.1 L'Anticholinergic Drug Scale (ADS)

- Description

Cette échelle est basée sur des données biologiques : le niveau anticholinergique du sérum et le dosage radio-immunologique de l'affinité entre chaque médicament et les récepteurs muscariniques de rat. Les médicaments sont classés dans des niveaux de 0 à 3.

- Les niveaux de l'ADS

- Niveau 0 : pas de propriétés atropiniques connues
- Niveau 1 : potentiel anticholinergique démontré « *in vitro* »
- Niveau 2 : effet anticholinergique habituellement observé à dose élevée
- Niveau 3 : potentiel atropinique élevé

La somme des scores des différents médicaments permet d'évaluer la charge atropinique globale de la prescription du patient (annexe 1).

- Les limites de l'ADS

Dans ces échelles, les dosages des médicaments ne sont pas pris en compte, or ils peuvent varier du simple au double. On observe également une grande diversité au sein d'un même niveau, par exemple, deux médicaments de niveau 2 ne vont pas avoir une charge atropinique identique. De plus, il existe une grande variabilité au niveau de la sensibilité aux atropiniques due à l'âge, aux différents degrés de démence et aux co-médications prescrites ou non. En effet les interactions pharmacodynamiques ne sont pas prises en compte dans ces échelles [16].

- Enrichissement de la liste ADS pour l'étude

La liste ADS a été complétée par M-L Laroche pour être adaptée à la pratique médicale française (annexe 3). Nous avons rajouté à cette liste deux médicaments de niveaux 3 : le trospium et le tiotropium.

- Les forces de l'ADS

Cette échelle ne nécessitant pas d'analyses biologiques, elle est très facile d'utilisation et permet de mesurer rapidement le poids atropinique global d'une prescription.

1.4.2.2 La liste de Duran

- Description

Pour élaborer cette liste, sept échelles d'évaluation de la charge atropinique (dont l'ADS) comprenant 225 médicaments ont été comparées. Une recherche sur MEDLINE et les convergences entre les différentes échelles a permis une première sélection. Pour les médicaments qui suscitaient un désaccord, le Martindale (The Complete Drug Reference) a été utilisé pour prendre une décision finale.

Ainsi, 100 médicaments ont été reconnus comme ayant des propriétés atropiniques. Ils ont ensuite été divisés en deux niveaux : ceux ayant un fort potentiel atropinique et ceux ayant un faible potentiel atropinique [17] (annexe 2).

- Les limites

Comme pour l'ADS, les doses, la sensibilité interindividuelle et les interactions pharmacodynamiques entre les médicaments ne sont pas prises en compte.

- Les forces

Puisqu'elle a regroupé les listes de sept échelles préexistantes, cette liste s'avère très complète ce qui a ainsi permis d'uniformiser les données. Elle est facile d'utilisation car elle ne nécessite pas non plus d'analyse biologique pour mesurer la charge atropinique.

Nous avons considéré pour l'étude que le niveau faible potentiel atropinique équivalait à un niveau 1 et qu'un fort potentiel atropinique équivalait un niveau 3. 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.

Partie 2. La Maladie d'Alzheimer

2.1 Description de la Maladie

2.1.1 Historique

La Maladie d'Alzheimer a été identifiée pour la première fois en 1907 par un psychiatre et neuro-pathologiste du même nom. Alzheimer décrit alors les deux types de lésions principales de la maladie : les plaques séniles et les dégénérescences neuro-fibrillaires, après autopsie du cerveau d'une de ses patientes.

La protéine bêta-amyloïde ($A\beta$) a été mise en évidence en 1984 comme étant le constituant majeur des plaques séniles. En 1985, une accumulation de la protéine Tau anormalement phosphorylée au niveau des dégénérescences neuro-fibrillaires est démontrée.

Dans les années 90, plusieurs gènes responsables de la Maladie d'Alzheimer ont été identifiés : APP (Amyloid Protein Precursor), PS1 (Préséniline 1) et PS2 (Préséniline 2) (impliqués dans des formes familiales précoces de la maladie).

2.1.2 Epidémiologie

La prévalence de la Maladie d'Alzheimer varie en fonction de l'âge :

- 0,5 % avant 65 ans
- 2 à 4 % entre 65 et 80 ans
- 15 % après 80 ans.

En France, 860000 personnes souffrent de démence de type Alzheimer et, en 2020 le nombre de malades devrait atteindre 2 millions.

Les femmes sont plus touchées que les hommes avec 1,5 à 2 cas féminins pour 1 cas masculin. De plus, le risque de contracter la maladie augmente si un ou plusieurs apparenté(s) est touché : risque multiplié par trois si un parent au premier degré est atteint, multiplié par sept si deux ou plus le sont [18].

2.1.3 Physiopathologie

La Maladie d'Alzheimer est une maladie neuro-dégénérative de cause primaire inconnue conduisant progressivement et irréversiblement à la perte de la mémoire (amnésie) et des fonctions cognitives (Syndrome aphaso-apraxo-agnosique). L'aphasie désigne un trouble du langage qui affecte l'expression et/ou la compréhension du langage parlé ou écrit. L'apraxie touche les fonctions de coordination et d'adaptation des mouvements volontaires. Le sujet agnosique perçoit les stimuli extérieurs mais il est incapable de les reconnaître et de les traiter, il s'agit d'un déficit de la reconnaissance. Le diagnostic de Maladie d'Alzheimer est confirmé lorsque l'examen neuro-pathologique permet de démontrer la présence de deux types de lésions cérébrales, les plaques amyloïdes et les neurones en dégénérescence neuro-fibrillaire.

2.2 Les atteintes du Système Nerveux Central

2.2.1 Les lésions cérébrales

2.2.1.1 Les plaques amyloïdes

La substance amyloïde de la Maladie d'Alzheimer est constituée d'un polypeptide de 39 à 43 résidus d'acides aminés, appelé peptide amyloïde bêta ($A\beta$). Les dépôts diffus, observés précocement, contiennent essentiellement du peptide $A\beta$ 1-42, tandis que le cœur des plaques amyloïdes est formé de $A\beta$ 1-40. Ces dépôts pré-amyloïdes et amyloïdes envahissent la quasi-totalité du cortex cérébral et la région hippocampique. Le peptide amyloïde bêta s'accumule également, à des taux variables, dans la paroi des artérioles et des capillaires pour former l'angiopathie amyloïde.

2.2.1.2 La dégénérescence neuro-fibrillaire

La dégénérescence neuro-fibrillaire correspond à une accumulation intra-neuronale de fibrilles formées de filaments très caractéristiques constitués par l'assemblage de protéines micro-tubulaires Tau, appelées Paired Helical Filaments (PHF). Dans le neurone normal, les protéines Tau stabilisent les microtubules qui sont des filaments du cytosquelette jouant un rôle prépondérant dans les mécanismes de transport intra-neuronal.

Au cours de la MA, les protéines Tau s'agrègent sous forme de PHF. Ces protéines sont anormalement phosphorylées. La DNF touche préférentiellement la région hippocampique mais aussi d'autres régions cérébrales voisines (pôle temporal, temporal inférieur, temporal moyen). Aux derniers stades de la maladie, la DNF peut envahir la totalité des aires cérébrales et de nombreux noyaux sous-corticaux.

2.2.2 Les atteintes des systèmes de neurotransmetteurs

2.2.2.1 Le système cholinergique

C'est le système le plus précocement atteint. L'activité de l'enzyme de synthèse de l'acétylcholine, la Choline AcétylTransférase, est anormalement basse dans le cerveau des patients Alzheimer, surtout dans les régions affectées par la maladie comme l'hippocampe et le cortex cérébral.

2.2.2.2 Les autres systèmes

La dégénérescence neuro-fibrillaire va s'étendre rapidement à de nombreuses régions corticales et sous-corticales, ce qui explique que de nombreux systèmes de neurotransmetteurs soient atteints (dopaminergique, monoaminergique, GABAergique). On retrouve aussi une altération du système glutamatergique : les plaques amyloïdes se lient aux récepteurs du glutamate, les mGluR5, qui s'agglutinent à cause du manque de mobilité, et forment des domaines responsables d'une élévation de calcium intracellulaire. Cette augmentation de la concentration de calcium a pour conséquence une toxicité synaptique.

2.3 Les médicaments de la Maladie d'Alzheimer

Ces médicaments cherchent seulement à freiner l'évolution de la maladie. En aucun cas, ils ne peuvent permettre de la traiter ou de faire régresser les lésions. Ils sont indiqués dans les formes légères à modérément sévères de la Maladie d'Alzheimer. La commission de la transparence considère que le Service Médical Rendu (SMR) est faible et que l'on ne peut plus attribuer de progrès thérapeutique à ces médicaments dans la prise en charge de la Maladie d'Alzheimer (Amélioration du Service Médical Rendu : ASMR V) [19].

2.3.1 Les anticholinestérasiques

Ils inhibent la dégradation de l'Ach en diminuant l'activité de l'acétylcholinestérase (enzyme qui détruit l'Ach). Leur action favorise donc l'élévation de la concentration d'Ach dans le cerveau.

2.3.1.1 La tacrine

Premier médicament de la Maladie d'Alzheimer, elle est mise sur le marché sous le nom de Cognex ® en 1994, il s'agit d'un inhibiteur non compétitif de l'acétylcholinestérase et de la butyrylcholinestérase. La tacrine passe la barrière hémato-encéphalique et diffuse dans le cortex, l'hippocampe, le thalamus et le striatum. Elle est métabolisée par le foie, notamment par la voie du cytochrome P450 1A2. Présentée sous forme de gélule, elle existait en trois dosages, 10, 20 et 40 mg. Elle est retirée en 2004 du fait de ses effets indésirables hépatiques.

2.3.1.2 Le donépézil

Il est mis sur le marché en 1997 sous le nom d'Aricept® et existe sous deux formes : comprimé et comprimé orodispersible à 5 et 10 mg. Le donépézil est un inhibiteur non compétitif de l'acétylcholinestérase, il se fixe de façon réversible au site anionique de l'enzyme. Il est métabolisé à la fois par le rein et par le foie (cytochrome P450 2D6 et 3A4) [20]. Ses effets indésirables sont surtout digestifs (diarrhées, nausées, anorexie).

2.3.1.3 La rivastigmine

La rivastigmine inhibe à la fois l'acétylcholinestérase et la butyrylcholinestérase de façon non compétitive, la liaison au site catalytique de l'enzyme est lentement réversible. La rivastigmine se lie à l'acétylcholinestérase qui

l'hydrolyse en un produit rapidement métabolisé par le rein [21]. Comme le donépézil ses effets indésirables sont surtout digestifs (nausées, vomissements).

Découverte à partir d'une plante (*Physostigma Venenosum*), elle est commercialisée sous deux formes : la forme gélule (AMM en 1997), qui existe en quatre dosages : 1,5, 3, 4,5 et 6 mg et la forme patch (AMM en 2007), qui présente un intérêt certain dans la Maladie d'Alzheimer, et qui existe en deux dosages : 4,6 mg/24h et 9,5 mg/24h.

2.3.1.4 La galantamine

Synthétisée à partir d'un alcaloïde des Amaryllidacées, elle est mise sur le marché en 2001 sous forme de gélules à libération prolongée dosées à 8, 16 ou 24 mg. La galantamine est un inhibiteur compétitif de l'acétylcholinestérase, elle se lie de façon réversible au site anionique de l'enzyme. En plus de son action anticholinestérasique, la galantamine peut provoquer des modifications alostériques au niveau des récepteurs nicotiniques, potentialisant ainsi l'activité de l'acétylcholine. Elle est métabolisée par le foie (cytochrome P450 2D6) et le rein. Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont : nausées, vomissements, anorexie [22].

2.3.2 Les antagonistes des récepteurs NMDA

Ce médicament est présenté comme inhibant l'activité du système glutamatergique donc diminuant la toxicité synaptique. La mémantine est hydroxylée puis éliminée au niveau du rein. Elle est indiquée dans les formes modérées à sévères de la Maladie d'Alzheimer. La mémantine a été mise sur le marché en 2002 et existe sous forme de comprimés (dosés à 10 et 20 mg) et sous forme de solution buvable (5 mg par pression).

Partie 3. Matériel et méthodes

3.1 Objectifs

3.1.1 Objectif principal

L'objectif principal est de quantifier la charge atropinique dans les notifications d'effets indésirables médicamenteux contenant un médicament de la Maladie d'Alzheimer de la Base Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance (BMPPV).

3.1.2 Objectifs secondaires

- Rechercher les facteurs associés à la charge atropinique ;
- Evaluer si l'effet indésirable observé est en rapport avec le médicament atropinique ;
- Evaluer si la « gravité » de l'effet indésirable est associée à la charge atropinique ;
- Observer l'évolution dans le temps de la prescription de médicaments atropiniques chez les patients atteints de la Maladie d'Alzheimer ;
- Evaluer la proportion de médicaments atropiniques utilisés pour leur indication par rapport aux médicaments atropiniques pour lesquels cet effet est latéral.

3.1.3 Analyse de sensibilité

Nous avons décidé de faire une analyse de sensibilité en excluant les cas contenant la mémantine seule. Ceci car elle a un mécanisme d'action différent des trois autres médicaments de la Maladie d'Alzheimer (donépézil, galantamine et rivastigmine) qui sont des anticholinestérasiques. Seuls l'objectif principal et les facteurs associés seront réévalués selon ADS et selon Duran.

3.2 Recueil

Toutes les déclarations de la Base Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance contenant au moins un médicament de la Maladie d'Alzheimer et ayant été enregistrées entre 1999 et 2013 ont été analysées.

Chaque fiche dense retenue a été répertoriée dans un classeur Excel®. Nous avons choisi de composer la base sur sept feuillets. Sur chaque feuillet, le numéro du cas dans la BMPPV est rappelé afin de faire le lien entre les cas.

Le premier feuillet contient les informations sur le cas :

- Date de notification

- Âge du patient
- Genre
- « Gravité » : un cas est considéré comme « grave » si le patient est hospitalisé, si l'hospitalisation du patient est prolongée du fait de l'effet indésirable, si le pronostic vital est mis en jeu ou si le patient conserve des séquelles dues à l'effet indésirable.
- Décès ou non du patient
- Nombre de médicaments total
- Nombre de médicaments « suspects » : un médicament est considéré « suspect » dans la déclaration de pharmacovigilance s'il est impliqué dans la survenue de l'effet indésirable. Pour chaque médicament « suspect », l'imputabilité est calculée en fonction de la chronologie de l'effet indésirable et de la bibliographie disponible sur les effets indésirables connus provoqués par ce médicament.

Le deuxième feuillet contient les informations sur les effets indésirables :

- Date de survenue de(s) l'effet(s) indésirable(s)
- Dénomination du ou des effet(s) indésirable(s)
- Si l'effet est en rapport ou non avec le(s) médicament(s) atropinique(s)
- Si l'effet est répertorié en tant qu'effet atropinique

Le troisième feuillet concerne le médicament avec la dénomination commune internationale (DCI) et l' « imputabilité » (imputable/non imputable) attribuée dans la notification de pharmacovigilance.

Le quatrième feuillet a permis de trier les médicaments selon les échelles ADS (annexe 1) et Duran (annexe 2). Le poids atropinique (de 1 à 3 pour ADS et haut/faible pour Duran) a été renseigné pour les médicaments étant dans les listes. Afin d'homogénéiser les données, il a été convenu qu'un haut niveau atropinique correspondait à un poids atropinique égal à 3 et un faible niveau atropinique à un poids atropinique égal à 1.

Le cinquième feuillet contient les effets indésirables atropiniques et leur localisation (centrale ou périphérique).

Le sixième feuillet répertorie chaque effet indésirable avec son terme SOC et son terme HLT.

Le septième feuillet contient la classification anatomique, thérapeutique et chimique (classe ATC) de tous les médicaments retrouvés dans l'étude.

3.3 Analyses statistiques

Pour l'étude des caractéristiques des cas, nous avons effectué une analyse purement 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 en pourcentage.

Pour répondre à l'objectif principal, la charge atropinique des cas a été considérée comme une variable qualitative à deux modalités :

- somme des poids atropiniques par cas supérieure ou égale à 3 : groupe à forte charge atropinique
- somme des poids atropiniques par cas inférieure à 3 : groupe à faible charge atropinique.

Pour l'étude des facteurs de risques associés à la charge atropinique des cas, nous avons utilisé les tests statistiques suivants :

- le Test du Chi² (lorsque le facteur est une variable qualitative à deux modalités),
- le Test Z (lorsque le facteur est une variable quantitative).

Pour étudier l'évolution du nombre d'atropiniques prescrits au cours du temps, nous avons utilisé un graphique et le test F de l'ANOVA (afin de comparer le nombre moyen d'atropiniques (variable quantitative) entre les années de notification (variable qualitative à plusieurs modalités)).

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

Partie 4. Analyse des résultats

4.1 Résultats généraux

Afin d'évaluer la prise de médicaments atropiniques chez le patient atteint de la MA, seuls les cas contenant au moins un médicament de la Maladie d'Alzheimer et ayant été déclarés après 1999 (seule la tacrine était sur le marché de 1993 à 1999) ont été utilisés. Entre 1999 et 2013, 475 cas ont été analysés.

4.1.1 Caractéristiques de la population

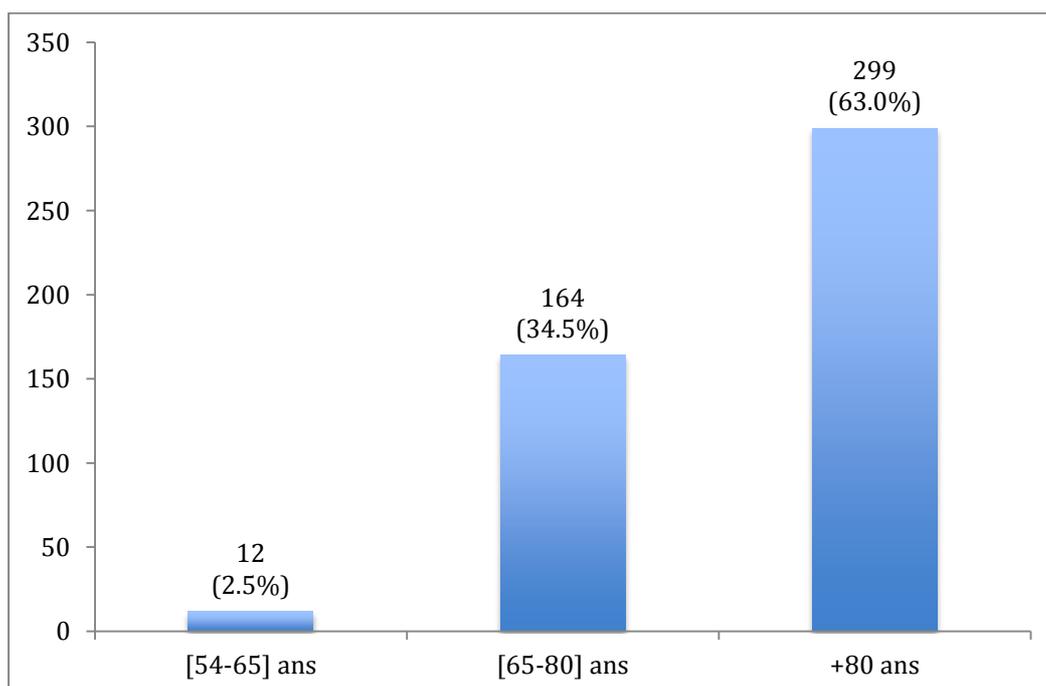
Les déclarations de pharmacovigilance étant anonymes, nous ne pouvons pas savoir si certains patients ont fait l'objet de plusieurs déclarations.

L'âge moyen des patients recensés est de $82 \pm 7,0$ ans. L'âge minimum est de 54,0 ans et l'âge maximum de 97,0 ans.

La répartition de nos patients par classes d'âge se fait de la manière suivante :

- 12 patients ont entre 54 et 65 ans (soit 2,5%)
- 164 patients ont entre 65 et 80 ans (soit 34,5%)
- 299 patients ont plus de 80 ans (soit 63,0%)

Figure 1 : Répartition des patients par classes d'âge en pourcentage



La maladie d'Alzheimer étant une démence sénile, il est plutôt rassurant de voir que 63,0% de la population de cette étude est âgée de plus de 80 ans et que seulement 12 patients ont moins de 65 ans.

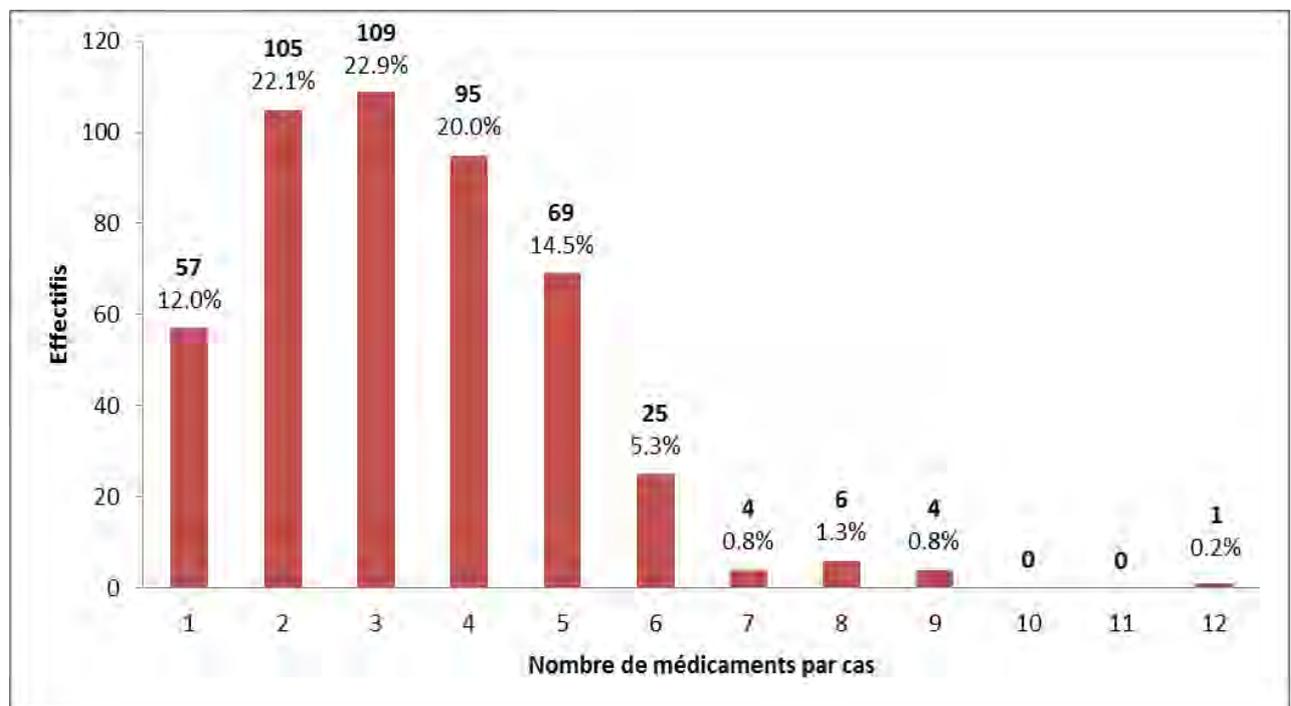
Sur ces 475 patients, 306 sont des femmes (soit 64,4%) et 169 sont des hommes (35,6%).

4.1.2 Caractéristiques des cas

De 1999 à 2013, 3045 médicaments prescrits ont été notifiés dans les déclarations de pharmacovigilance étudiées.

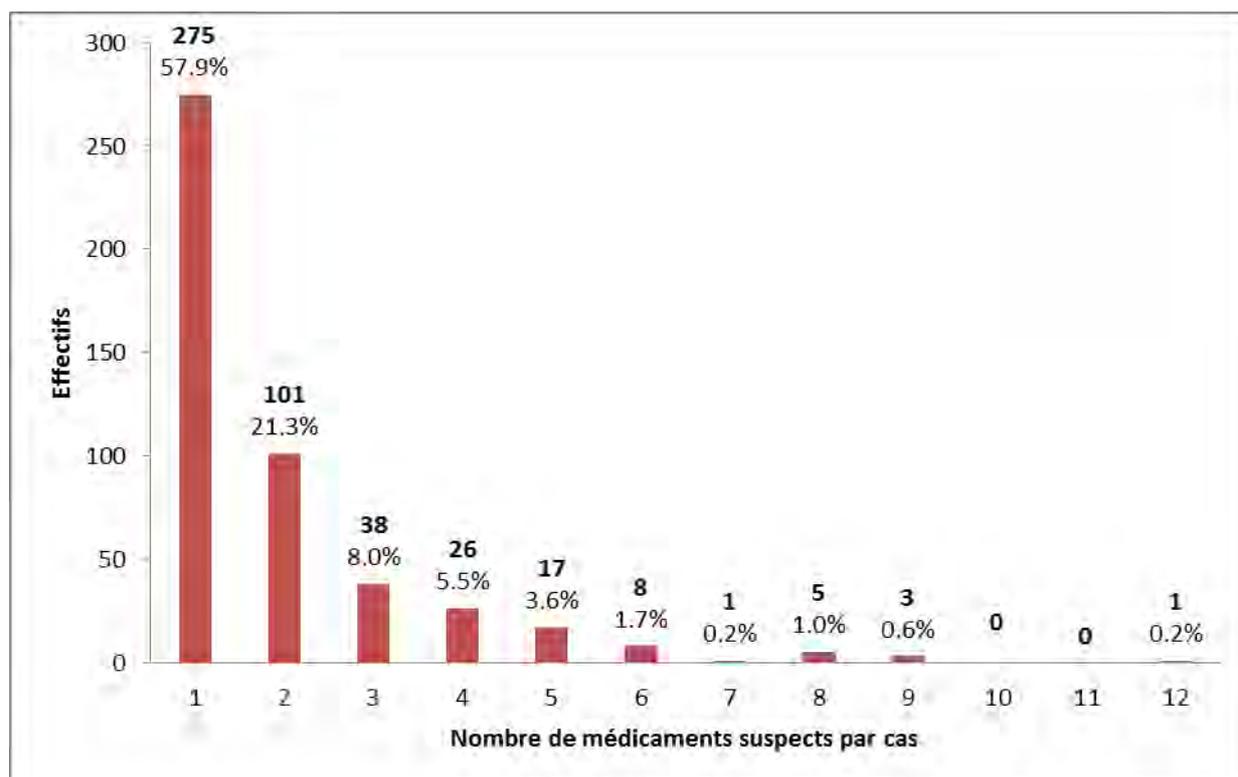
Le nombre moyen de médicaments renseignés sur la fiche dense est de $4,9 \pm 3,4$. Le nombre minimum est de 1 médicament (pour 12,0% des notifications soit 57 notifications) et le maximum de 12 (cela ne concerne qu'un cas soit 0,2%). Sur ces médicaments prescrits, seuls ceux étant suspects, atropiniques ou faisant partie des médicaments de la Maladie d'Alzheimer ont été analysés.

Figure 2 : Nombre de médicaments par cas



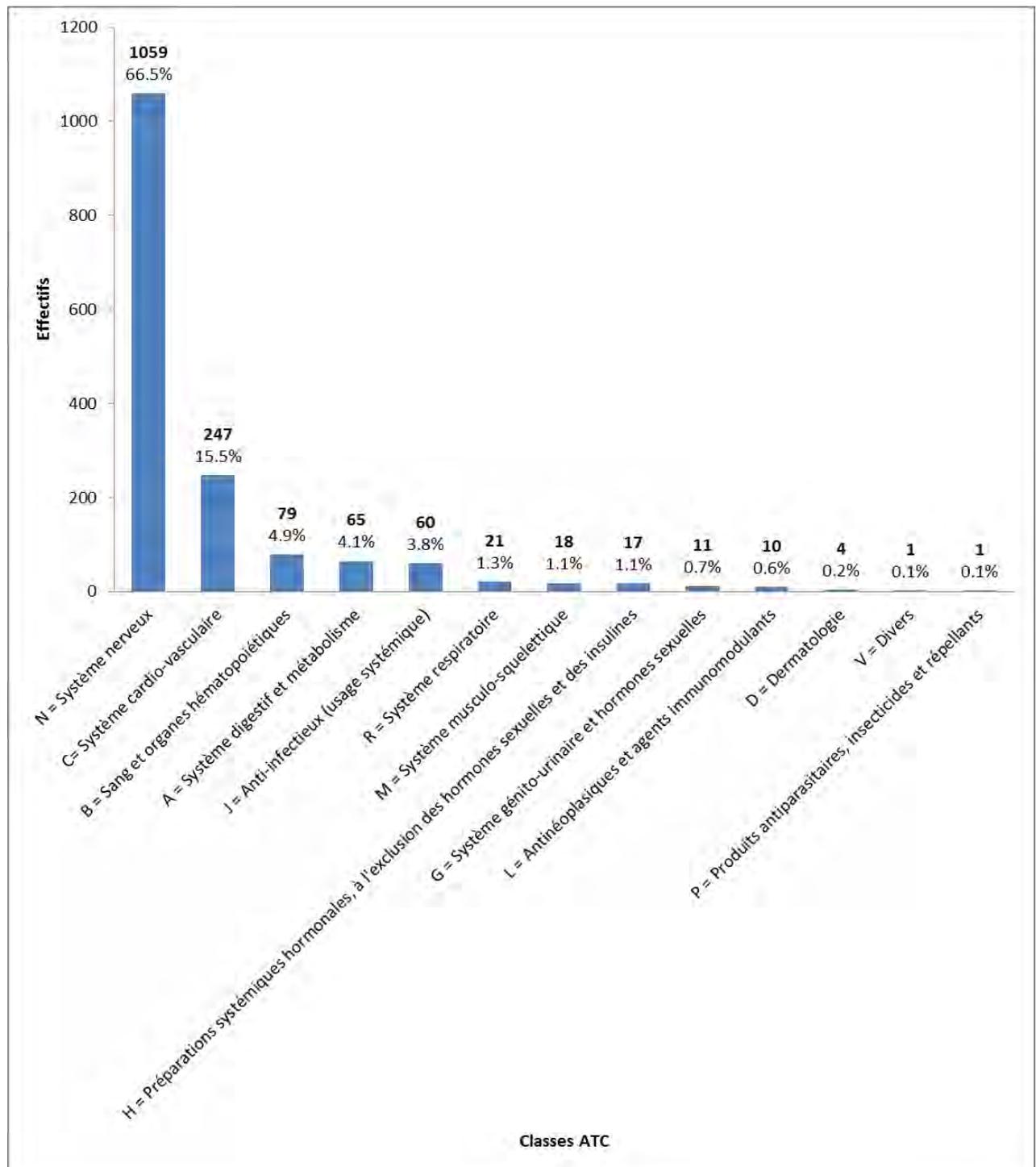
Le nombre de médicaments suspects, c'est-à-dire ayant une responsabilité dans la survenue de l'effet indésirable déclaré, est en moyenne de $1,9 \pm 1,6$ et peut aller de 1 médicament (concerne 275 cas soit 57,9%) à 12 (pour une seule ordonnance soit 0,2%).

Figure 3 : Nombre de médicaments suspects par cas



En prenant en compte tous les médicaments de l'étude, treize classes ATC sont représentées. Parmi tous ces médicaments, 66,5% sont des médicaments agissant sur le système nerveux, et 15,5% sur le système cardio-vasculaire. Les autres médicaments sont en minorité par rapport à ces deux classes.

Figure 4 : Répartition des médicaments de l'étude par classe ATC



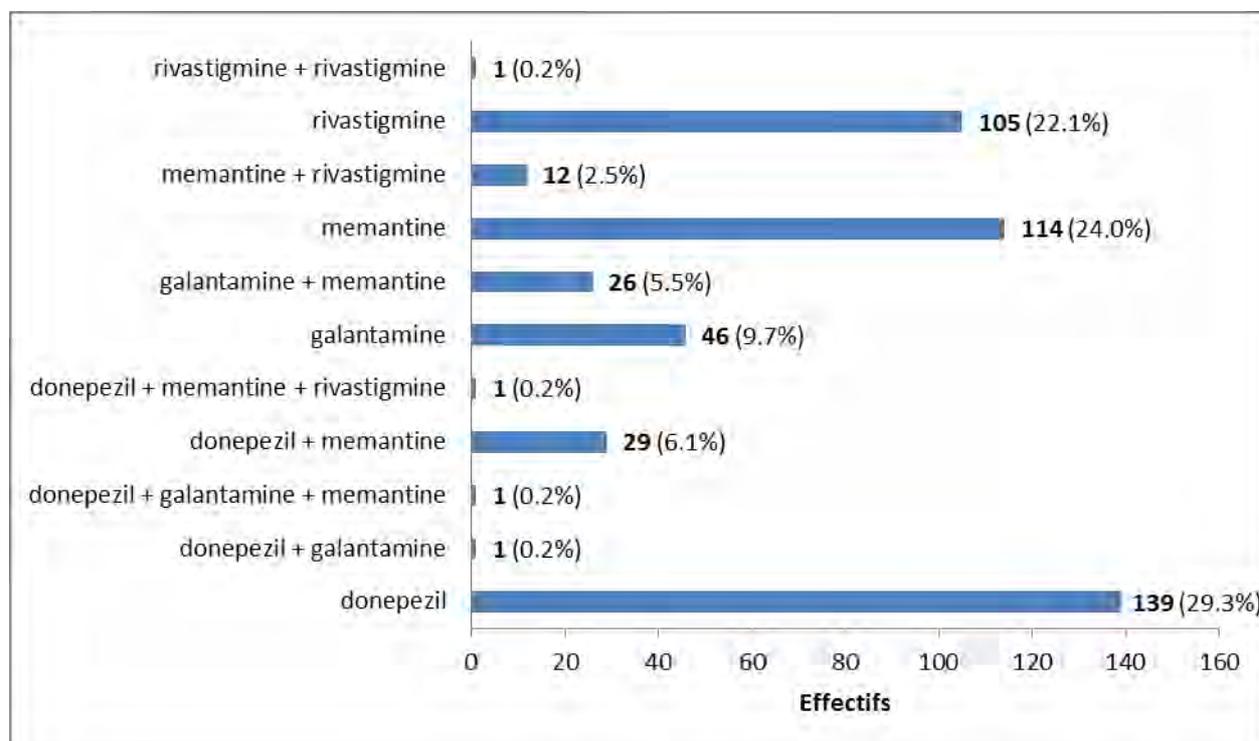
Chaque patient est traité par au moins un médicament de la Maladie d'Alzheimer, c'est-à-dire donépézil, galantamine, mémantine ou rivastigmine ; mais certains patients sont traités par une association de deux ou même de trois de ces médicaments.

Le médicament de la Maladie d'Alzheimer le plus prescrit dans cette étude est le donépézil : on compte 139 cas dans lesquels il est prescrit tout seul (soit 29,3% des cas), et 32 cas où il est prescrit en association avec un ou deux autres médicaments de la Maladie d'Alzheimer.

Le médicament le moins prescrit est la galantamine avec 46 cas soit 9,7% dans lesquels elle est prescrite seule et 28 cas où elle est en association.

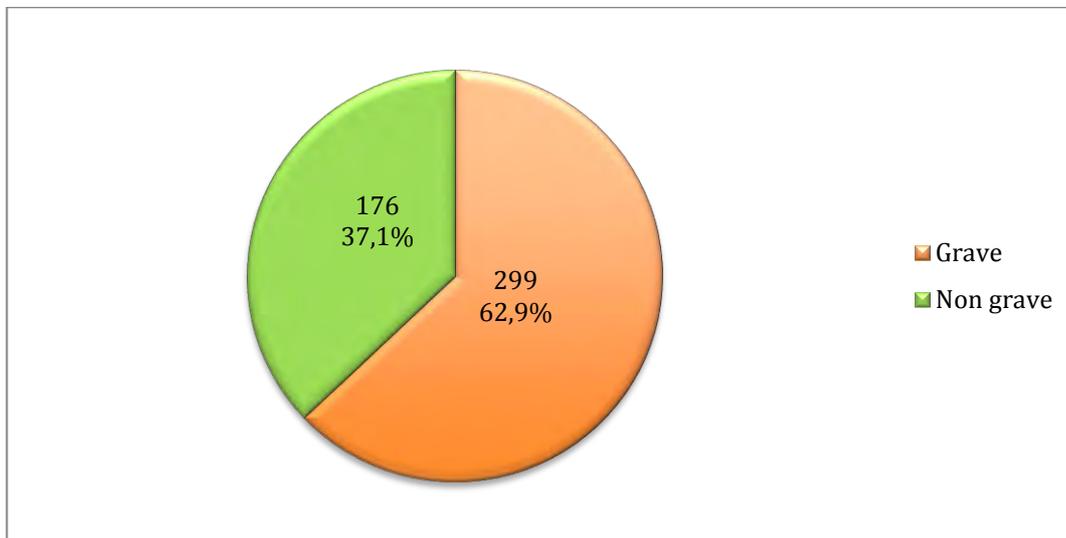
L'association la plus fréquente est un anticholinestérasique (donépézil, galantamine, rivastigmine) avec la mémantine, cette association semble logique de par la différence de mécanisme d'action.

Figure 5 : Prescription des médicaments de la Maladie d'Alzheimer dans l'étude.



Sur les 475 cas, 299 étaient « graves » (soit 62,9%) et 176 étaient « non graves » (soit 37,1%).

Figure 6 : Répartition des effets indésirables « graves » et « non graves » dans l'étude.



Parmi les 475 patients, 23 sont décédés (soit 4,8%). Sur les 23 décès, 6 ont été attribués à la prise d'un médicament atropinique (soit 26,1%), ces 6 cas sont détaillés ci-dessous.

Le premier décès observé dans l'étude dû à un médicament atropinique est survenu chez une patiente de 91 ans suite à un Syndrome Coronarien Aigu. Les médicaments qui ont été considérés suspects sont rivastigmine, ceftriaxone (antibiotique de la classe des céphalosporines de 3^{ème} génération), zopiclone (hypnotique apparenté aux benzodiazépines) et sertraline (médicament antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine, atropinique de niveau 1 selon la classification ADS).

Le deuxième cas de décès observé est survenu suite à une hémorragie et des diarrhées chez une patiente de 79 ans, les médicaments suspects sont levodopa (3,4-dihydroxyphénylalanine utilisée dans le traitement de la Maladie de Parkinson), prednisolone (corticoïde), furosémide (diurétique), morphine et fentanyl (opioïdes utilisés comme analgésiques). La prednisolone, furosémide, morphine et fentanyl sont des médicaments atropiniques de niveau 1 selon la classification ADS. La morphine et le fentanyl sont aussi considérés comme des atropiniques de niveau 1 par la classification de Duran.

Le troisième cas de décès observé dans l'étude est survenu suite à une hémorragie chez une patiente de 76 ans. Les médicaments suspects sont le donépézil, acétylsalicylate de lysine (inhibiteur des enzymes cyclo-oxygénases utilisé comme antiagrégant plaquettaire), et la paroxétine (antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine, médicament atropinique de niveau 1 selon la classification ADS et Duran).

Le quatrième cas est une mort subite chez une patiente de 82 ans. Les médicaments suspects sont la mémantine et la digoxine (cardiotonique dérivé de la *digitale*, atropinique de niveau 1 selon la classification ADS).

Le cinquième cas de décès observé dans l'étude a été provoqué par une hémorragie cérébrale chez un patient de 82 ans. Les médicaments suspects sont mémantine, fluindione (anticoagulant antagoniste de la vitamine K), amiodarone (inhibiteur des canaux potassiques et sodiques utilisé comme anti arythmique), meprobamate (utilisé comme anxiolytique, retiré du marché en 2011), furosemide, paroxétine. La paroxétine est un atropinique de niveau 1 selon ADS et Duran et le furosémide un atropinique de niveau 1 selon ADS.

Le sixième cas de décès observé est survenu suite à une hématomèse, cyanose et dyspnées chez un patient de 77 ans. Les médicaments suspects sont rivastigmine et morphine. La morphine est un médicament atropinique de niveau 1 selon la classification ADS et selon la classification de Duran.

Table 1 : Description des cas de décès observés dans l'étude

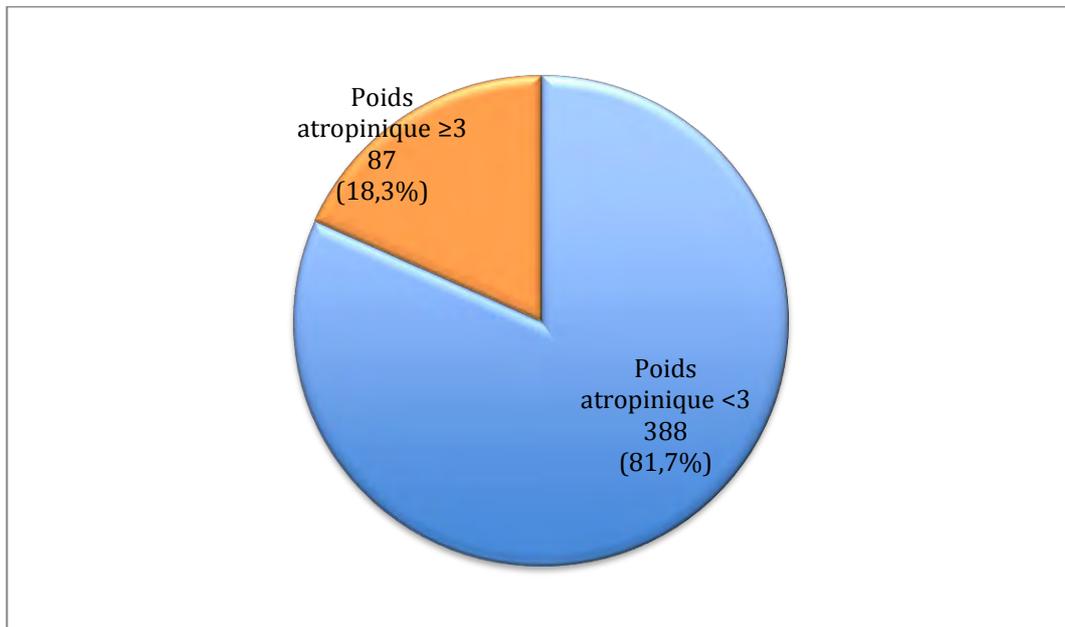
N° Cas	Âge	Genre	Effet(s) indésirable(s)	Médicament(s) suspect(s)
TO20120771	91	f	syndrome coronarien aigu	rivastigmine sertraline zopiclone ceftriaxone
TO20121731	77	f	hepatite	clarithromycine
TO20120565	85	m	diarrhees	amoxicilline/acide clavulanique ceftriaxone
TO20121142	81	m	choc septique	infiximab
TO20121430	65	f	hemorragie cerebrale	warfarine acetylsalicylate de lysine
TO20110751	79	f	hemorragie cerebrale	danaparoide
TO20111080	84	f	décès sans rapport avec l'effet	
TO20111083	91	f	décès sans rapport avec l'effet	
TO20111425	91	f	hyperkaliémie	ramipril heparine calcique
TO20100620	83	f	décès sans rapport avec l'effet	
TO20100720	90	f	décès sans rapport avec l'effet	
TO20100226	81	m	hematome	fondaparinux
TO20101622	79	f	hemorragie diarrhees	fentanyl morphine prednisolone furosemide levodopa
TO20090083	87	m	hemorragie	clopidogrel
TO20091169	76	f	hemorragie	donepezil paroxetine acetylsalicylate de lysine
TO20081646	80	m	décès sans rapport avec l'effet	
TO20081537	82	f	mort subite	digoxine memantine
TO070579	82	m	fibrose pulmonaire	amiodarone
TO20070066	85	f	hematome	fluindione
TO060651	82	m	hemorragie cerebrale	furosemide paroxetine meprobamate fluindione amiodarone memantine
TO0500012	89	f	décompensation cardiaque	memantine
TO030559	58	f	mort subite	memantine
TO000730	77	m	hématémèse cyanose dyspnee	morphine rivastigmine

4.2 Objectif principal

4.2.1 Selon l'échelle ADS

Parmi les 475 cas, 81,7% ont un poids atropinique inférieur à 3 (soit 388 cas). Donc 18,3% des cas (soit 87 cas) ont un poids atropinique global supérieur ou égal à 3, ce qui est considéré comme un poids atropinique élevé.

Figure 7 : Proportion des médicaments ayant un fort pouvoir atropinique (poids ≥ 3) par rapport aux médicaments ayant un faible pouvoir atropinique (poids < 3) selon l'échelle ADS



Le nombre de médicaments atropiniques moyen par cas est de $0,9 \pm 0,9$, et peut aller de 0 à 4. Sur 475 cas, 282 contiennent au moins un médicament atropinique, soit 59,4%.

Nombre atropiniques	0	1	2	3	4
Effectif	193	165	87	24	6
(pourcentage)	(40,6%)	(34,7%)	(18,3%)	(5,0%)	(1,3%)

La charge atropinique moyenne par cas est de $1,2 \pm 1,5$, la charge atropinique minimale est de 0 mais elle peut aller jusqu'à 7.

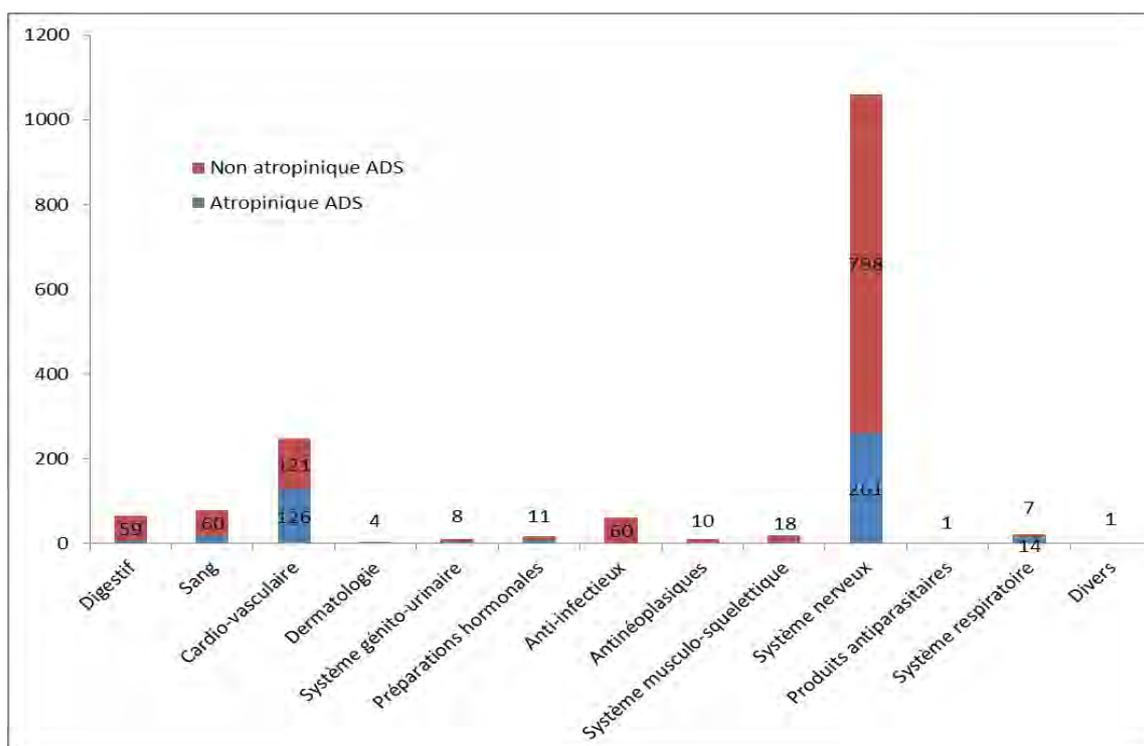
Poids atropinique	0	1	2	3	4	5	6	7
Effectif	193	129	66	47	26	7	1	6
(pourcentage)	(40,6%)	(27,2%)	(13,9%)	(9,9%)	(5,5%)	(1,5%)	(0,2%)	(1,3%)

La classe ATC la plus représentée dans cette étude concerne les médicaments du système nerveux. Dans cette classe, sur 1059 médicaments, 261 sont atropiniques (soit 24,6%). Parmi ceux-là on retrouve majoritairement les psycholeptiques (143 sur 275 psycholeptiques), les analgésiques (avec 29 atropiniques sur 44 médicaments analgésiques retrouvés) et les antiépileptiques (23 atropiniques sur 33 antiépileptiques).

Au niveau des médicaments cardio-vasculaires, 126 médicaments sur 247 sont atropiniques (soit 51,0%). On retrouve les médicaments de la thérapie cardiaque, notamment digoxine et isosorbide (48 médicaments sur 84 sont atropiniques), les diurétiques (67 médicaments sur 79 sont atropiniques), les inhibiteurs des canaux calciques (9 médicaments atropiniques sur 20).

Une autre classe importante est celle des médicaments du système respiratoire avec 14 atropiniques pour 21 médicaments, soit deux tiers des médicaments. Les médicaments antihistaminiques représentent 11 médicaments sur les 14 médicaments atropiniques. L'ipratropium retrouvé trois fois dans l'étude est un médicament atropinique de poids égal à 3 appartenant aux bronchodilatateurs (annexe 4)

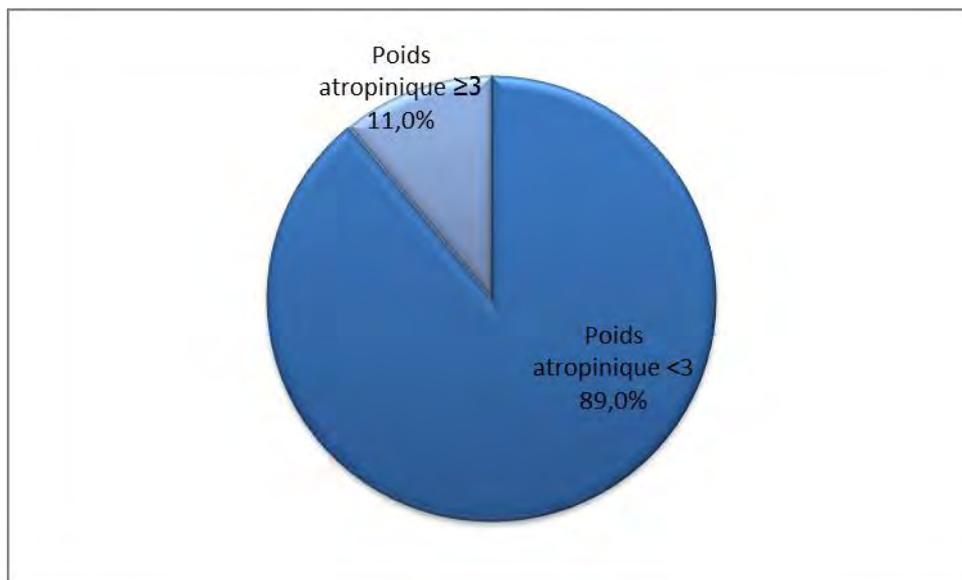
Figure 8 : Répartition des médicaments atropiniques selon ADS par classe ATC.



4.2.2 Selon l'échelle de Duran

Parmi les 475 cas, 89,0% ont un poids atropinique inférieur à 3 (soit 423 cas), et 11,0% des cas ont un poids atropinique global élevé c'est-à-dire supérieur ou égal à 3 (soit 52 cas).

Figure 9 : Proportion des médicaments ayant un fort pouvoir atropinique (poids ≥ 3) par rapport aux médicaments ayant un faible pouvoir atropinique (poids < 3) selon l'échelle de Duran.



Sur les 475 cas, 214 contiennent au moins un médicament atropinique, soit 45,0%. Le nombre de médicaments atropiniques moyen par cas est de $0,7 \pm 0,9$ et va de 0 à 5.

Nombre atropiniques	0	1	2	3	4	5
Effectif	261	136	62	12	1	3
(pourcentage)	(54,9%)	(28,6%)	(13,0%)	(2,5%)	(0,2%)	(0,6%)

Le poids atropinique moyen par cas est de $0,9 \pm 1,3$, le poids atropinique par cas est compris entre 0 et 7.

Poids atropinique	0	1	2	3	4	5	6	7
Effectif	261	118	44	25	18	3	1	5
(pourcentage)	(54,9%)	(24,8%)	(9,3%)	(5,3%)	(3,8%)	(0,6%)	(0,2%)	(1,0%)

On compte 277 médicaments atropiniques sur les 1059 médicaments agissant sur le système nerveux, cela représente 26,2%. Ces médicaments atropiniques sont majoritairement des psycholeptiques (sur les 275 psycholeptiques recensés, 143 sont atropiniques), des analgésiques (29 médicaments atropiniques sur 44 analgésiques) et des anti-épileptiques (23 médicaments atropiniques sur 33 retrouvés).

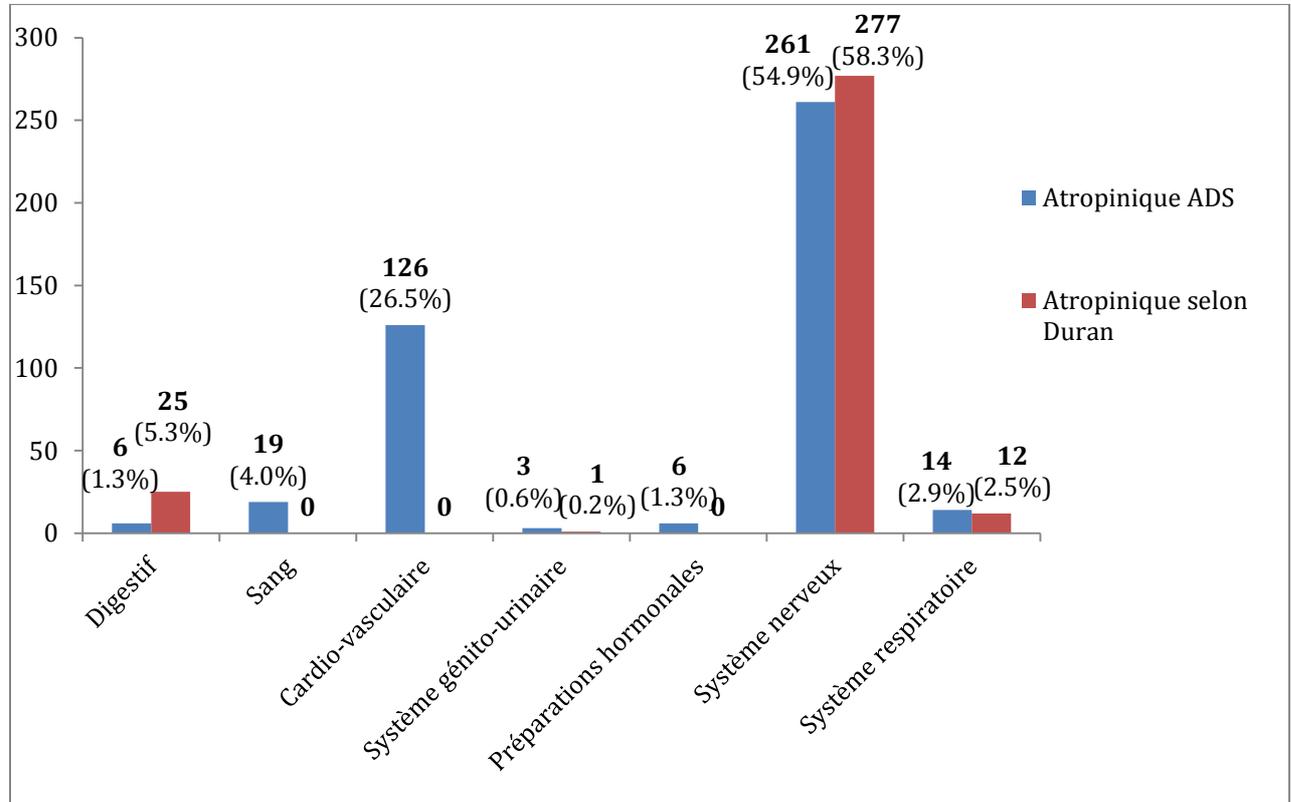
La classe des psychoanaleptiques contient 107 médicaments atropiniques sur 684 (alors que selon la classe ADS elle n'en compte que 63), la différence est surtout due à la mirtazapine (18 cas) et au citalopram (33 cas) qui sont considérés atropiniques selon Duran mais non atropiniques selon ADS.

Au niveau des médicaments cardio-vasculaires, aucun n'est considéré atropinique selon Duran (alors que 51,01% étaient atropiniques selon ADS).

Les médicaments du système respiratoire comptent 12 atropiniques sur 21 médicaments (soit 57,1%). Ces 12 médicaments atropiniques sont exclusivement représentés par des antihistaminiques (annexe 4).

4.2.3 Comparaison ADS/Duran

Figure 10: Répartition des médicaments atropiniques selon ADS et selon Duran.



On observe des divergences dans ces deux échelles surtout au niveau des médicaments du système cardio-vasculaire car nous avons 126 médicaments atropiniques selon l'échelle ADS mais aucun médicament atropinique selon Duran.

De même au niveau des médicaments du système digestif on obtient 25 médicaments atropiniques selon l'échelle de Duran et seulement 6 avec la classification ADS (annexe 4).

4.3 Objectifs secondaires

4.3.1 Les facteurs associés à la charge atropinique

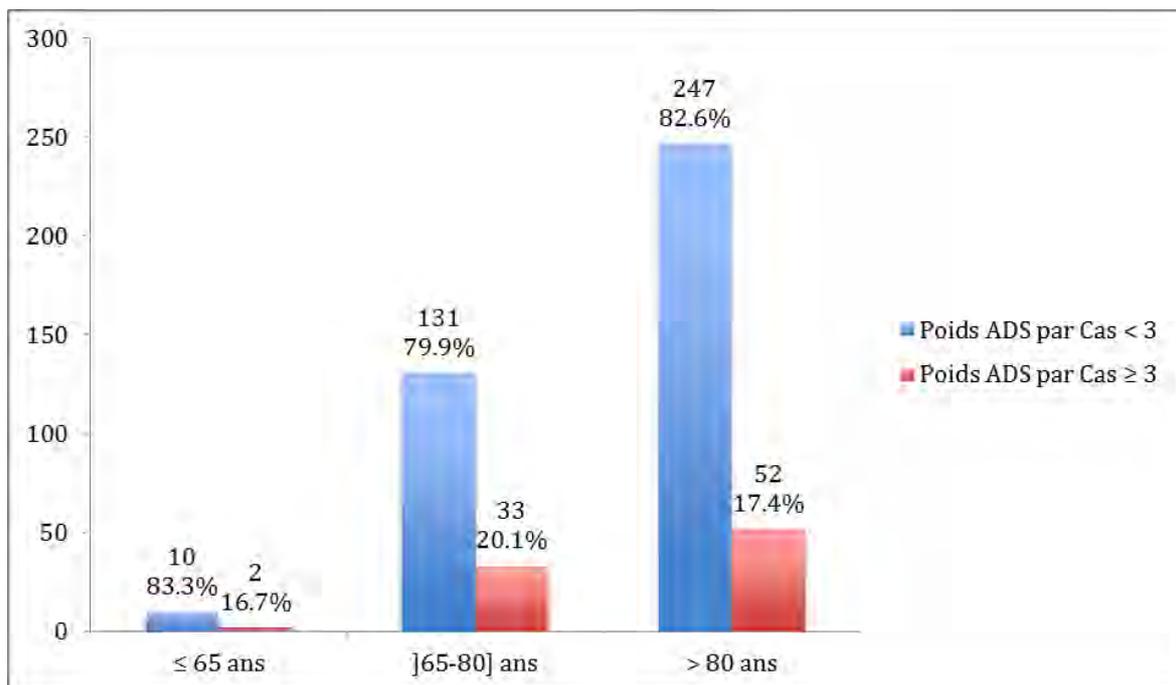
4.3.1.1 Âge

- Selon l'échelle ADS

Chez les patients de moins de 65 ans, 2 cas (soit 16,7%) ont une forte charge atropinique (poids atropinique supérieur ou égal à 3). Chez les patients entre 66 et 80 ans, 33 cas (soit 20,1%) ont une forte charge atropinique et chez les patients de plus de 80 ans, 52 cas (soit 17,4%) ont une forte charge atropinique.

La liaison entre l'âge des cas et le fait d'avoir une forte charge atropinique selon ADS n'est pas significative (Test du Chi2, $p = 0,76$).

Figure 11 : Répartition des cas ayant une faible ou une forte charge atropinique par tranches d'âge selon ADS.

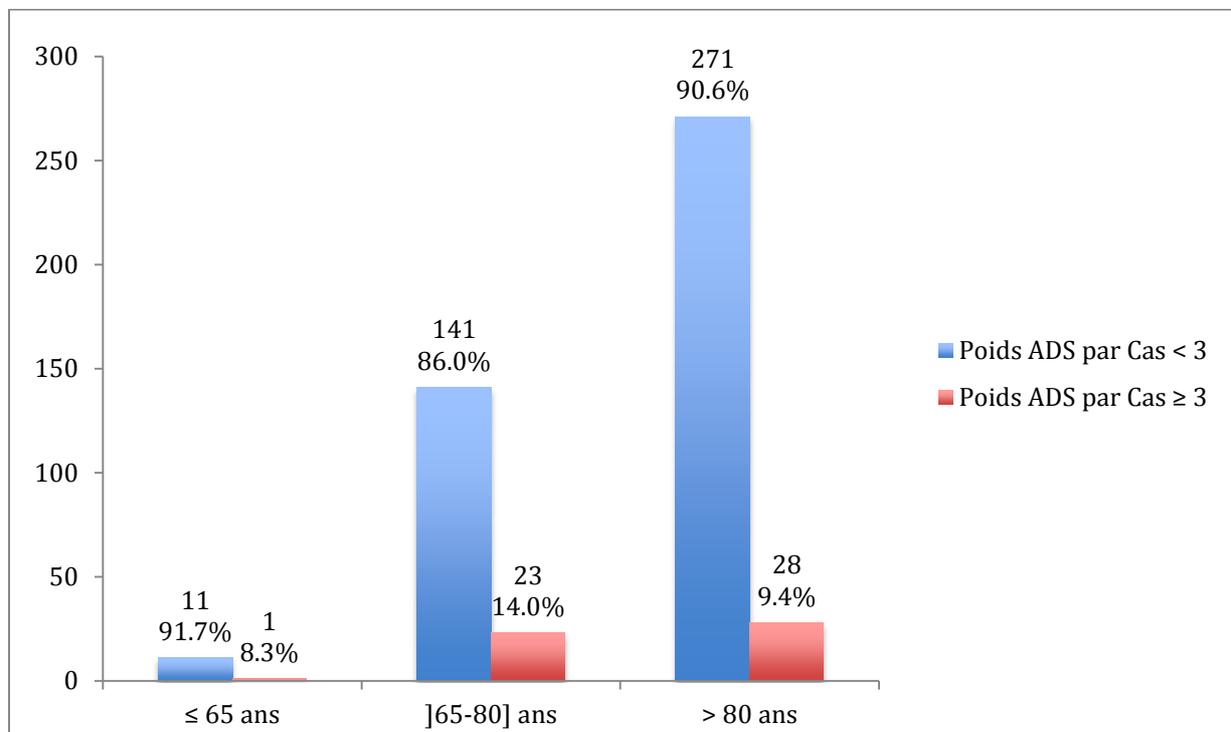


- **Selon l'échelle de Duran**

Chez les patients de moins de 65 ans, 1 cas (soit 8,3%) a une forte charge atropinique (poids atropinique supérieur ou égal à 3). Chez les patients entre 66 et 80 ans, 23 cas (soit 14,0%) ont une forte charge atropinique et chez les patients de plus de 80 ans, 28 cas (soit 9,4%) ont une forte charge atropinique.

La liaison entre l'âge des cas et le fait d'avoir une forte charge atropinique selon Duran n'est pas significative (Test du Chi2, $p = 0,29$).

Figure 12 : Répartition des cas ayant une faible ou une forte charge atropinique par tranches d'âge selon Duran.



4.3.1.2 Nombre de médicaments

- **Selon l'échelle ADS**

Les cas ayant une forte charge atropinique selon ADS comptent en moyenne 4,7 ($\pm 1,7$) [2,0-12,0] médicaments. Les cas ayant une faible charge atropinique selon ADS comptent en moyenne 3,1 ($\pm 1,6$) [1,0-9,0] médicaments. Les cas à forte charge atropinique ont en moyenne un nombre de médicaments total significativement plus élevé que les cas à faible charge atropinique selon ADS (Test t, $p < 0.0001$).

- **Selon l'échelle de Duran**

Les cas ayant une forte charge atropinique selon Duran comptent en moyenne 4,5 ($\pm 1,7$) [2,0-9,0] médicaments. Les cas ayant une faible charge atropinique selon Duran comptent en moyenne 3,2 ($\pm 1,7$) [1,0-12,0] médicaments. Les cas à forte charge atropinique ont en moyenne un nombre de médicaments total significativement plus élevé que les cas à faible charge atropinique selon Duran (Test t, $p < 0.0001$).

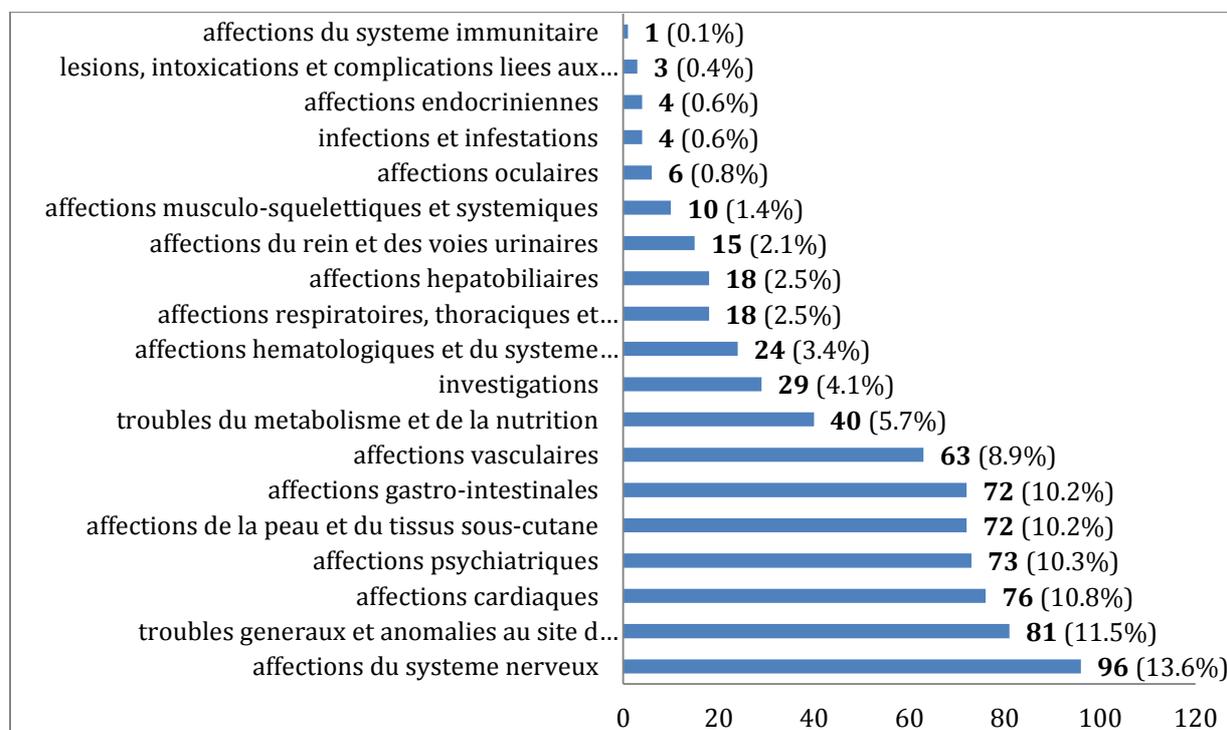
4.3.2 Effet indésirable observé en rapport avec le médicament atropinique

Les 475 cas inclus pour l'étude contiennent 705 effets indésirables. En effet, chaque déclaration peut contenir plusieurs effets indésirables dus à un seul ou plusieurs médicaments.

Chaque cas compte en moyenne $1,5 \pm 0,8$ effets indésirables. Les notifications contiennent entre 1 et 6 effets indésirables.

Les effets indésirables peuvent atteindre divers organes et se répartissent selon le graphique suivant.

Figure 13: Répartition des effets indésirables observés dans l'étude selon la classification SOC.



La classification SOC permet d'uniformiser les données et de classer les effets indésirables par organe ou groupe d'organes touchés. Le système le plus atteint par les effets indésirables recensés dans cette étude est le système nerveux. Les affections cardiaques, psychiatriques, dermatologique, gastro-intestinale et vasculaires ont aussi été très fréquemment observées au cours de cette étude. Lors de la saisie des données dans la base, les différents effets indésirables ont été triés selon plusieurs critères.

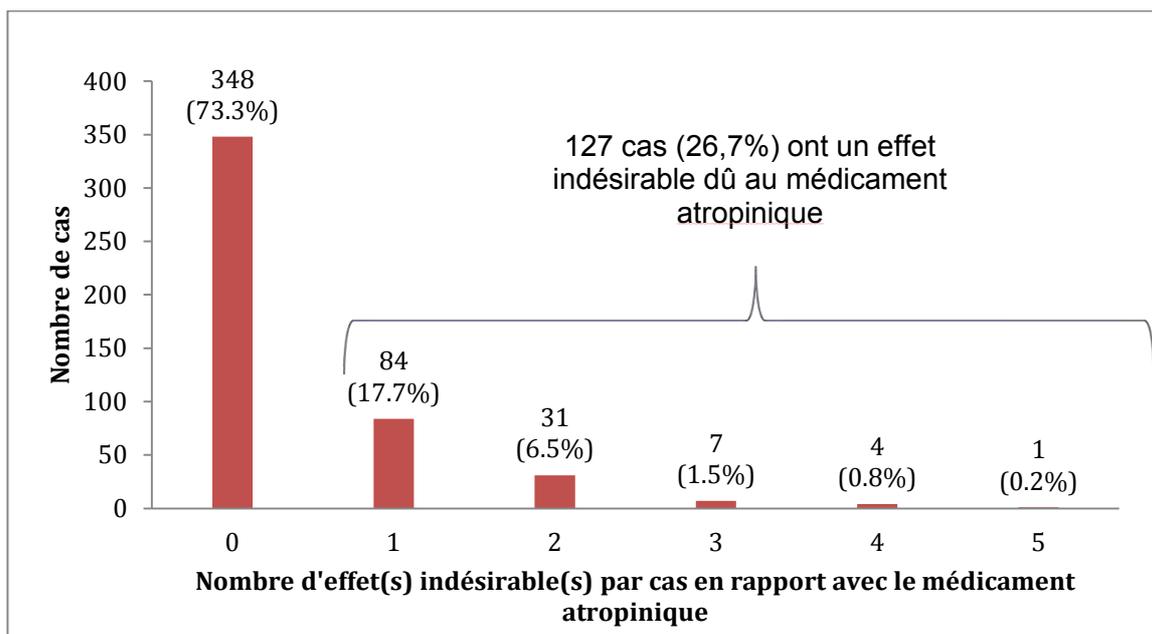
4.3.2.1 Effet indésirable dû au médicament atropinique

Quand une déclaration de survenue d'effet indésirable est reçue au Centre de Pharmacovigilance, l'imputabilité de tous les médicaments pris par le patient est évaluée suivant la chronologie, la sémiologie et la documentation existante sur le médicament.

Pour l'étude, nous avons séparé les effets indésirables pour lesquels le(s) médicament(s) atropinique(s) a (ont) été jugé(s) responsable(s) et ceux pour lesquels le médicament atropinique n'a pas été imputé.

Le nombre d'effets indésirables en rapport avec un ou plusieurs médicaments atropiniques va de 0 à 5. Chaque cas a en moyenne $0,4(\pm 0,8)$ effet indésirable dû au médicament atropinique. Le graphique suivant montre la répartition du nombre de cas selon le nombre d'effets indésirables dus au(x) médicament(s) atropinique(s).

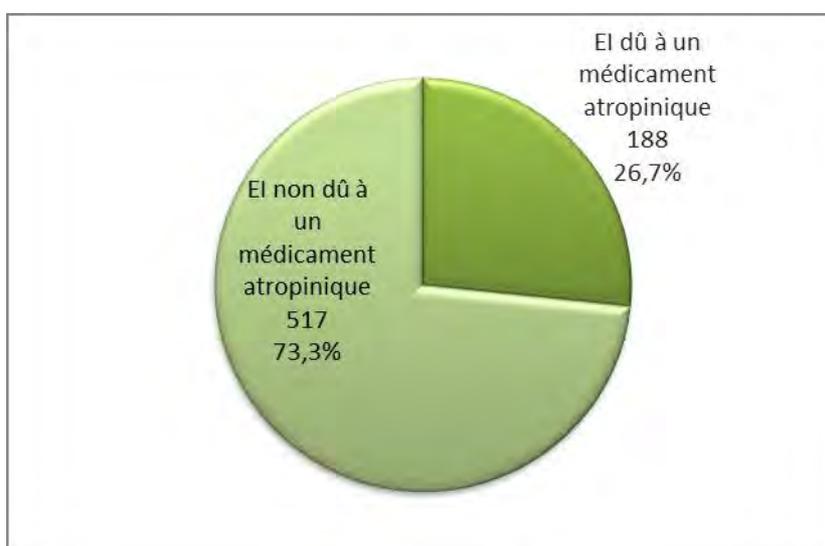
Figure 14 : Répartition du nombre de cas suivant le nombre d'effet(s) indésirable(s) dû(s) au médicament atropinique observé(s) par cas.



Sur les 475 cas :

- 348 n'ont aucun effet indésirable ayant été imputé à un médicament atropinique (soit 73,3%);
- 84 cas (soit 17,7%) ont 1 effet indésirable dû à un ou plusieurs médicament(s) atropinique(s) ;
- 31 cas (soit 6,5%) ont 2 effets indésirables dus à un ou plusieurs médicament(s) atropinique(s) ;
- 7 cas (soit 1,5%) ont 3 effets indésirables dus à un ou plusieurs médicament(s) atropinique(s) ;
- 4 cas (soit 0,8%) ont 4 effets indésirables dus à un ou plusieurs médicament(s) atropinique(s) ;
- 1 cas (soit 0,2%) a 5 effets indésirables dus à un ou plusieurs médicaments atropiniques.

Figure 15 : Proportion des effets indésirables dus au médicament atropinique par rapport aux effets indésirables dus à un médicament non atropinique.



Sur les 705 effets indésirables, 188 (26,7%) ont été imputés au(x) médicament(s) atropinique(s) et 517 effets indésirables (73,3%) ne sont pas dus au médicament atropinique.

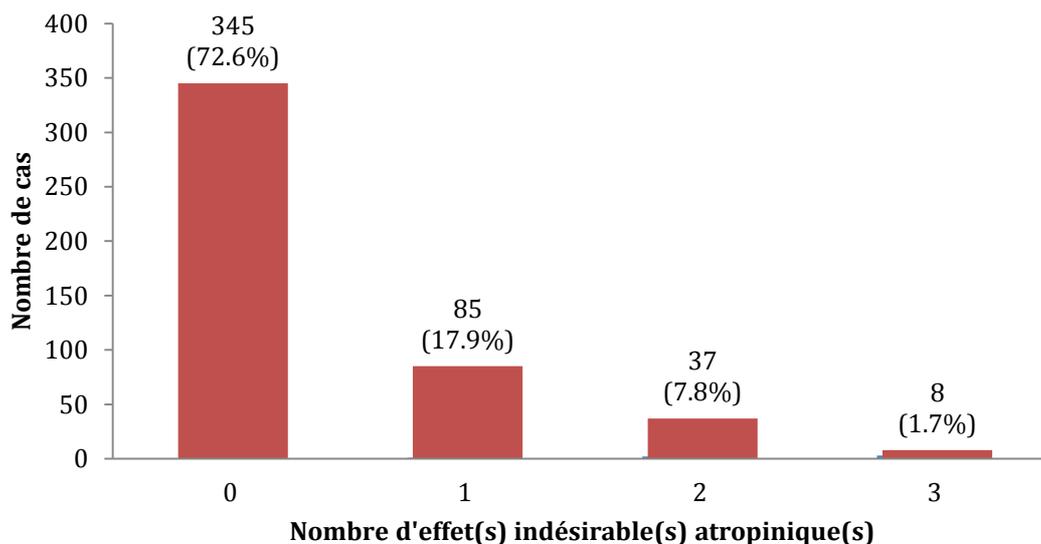
4.3.2.2 Effet indésirable atropinique

Les effets indésirables ont aussi été triés selon s'ils étaient des effets indésirables atropiniques (centraux ou périphériques) ou non. Le document utilisé est un article de la revue Prescrire sur le Syndrome atropinique [7].

Les effets indésirables atropiniques les plus fréquents sont des affections psychiatriques, gastro-intestinales et des affections du système nerveux. Au niveau des affections psychiatriques, sur 73 effets indésirables recensés dans l'étude, 63 sont des effets indésirables qualifiés d'atropiniques (soit 86,3%), principalement confusions, désorientations, agitations (il s'agit donc d'effets indésirables atropiniques centraux). On compte 30 effets indésirables atropiniques sur 72 effets indésirables gastro-intestinaux (soit 41,7%). Il s'agit principalement de nausées et de constipations (effets indésirables atropiniques périphériques). Sur 96 affections du système nerveux retrouvées, 19 sont des effets indésirables atropiniques (soit 19,8%), principalement des céphalées, un syndrome extrapyramidal et des somnolences (effets indésirables atropiniques centraux).

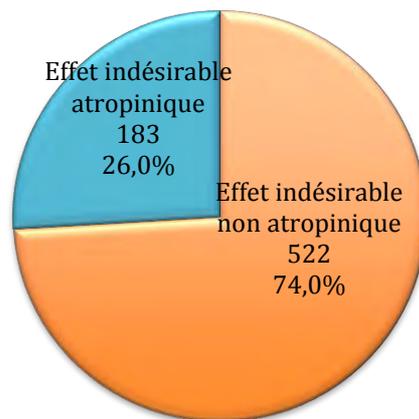
Les cas ont en moyenne 0,4 ($\pm 0,7$) effet indésirable atropinique (un minimum de 0 et un maximum de 3 effets indésirables atropiniques).

Figure 16 : Répartition des effectifs suivant le nombre d'effet(s) indésirable(s) atropinique(s) observé(s).



Sur les 475 cas, on compte 345 cas qui n'ont aucun effet indésirable qualifié d'atropinique (soit 72,6%), 85 cas (soit 17,9%) ont 1 effet indésirable atropinique parmi les effets indésirables déclarés, 37 cas ont 2 effets indésirables atropiniques (soit 7,8%) et 8 cas ont 3 effets indésirables atropiniques (soit 1,7%).

Figure 17 : Proportion des effets indésirables définis comme atropiniques par rapport aux effets indésirables non atropiniques.



Parmi les 705 effets indésirables, 183 ont été jugés comme étant atropiniques, soit 26,0%.

Ces résultats sont cohérents avec l'imputabilité du ou des médicaments atropiniques car environ 25% des effets sont imputables au médicament atropinique et environ 25% des effets indésirables sont des effets atropiniques.

4.3.2.3 Gravité de l'effet indésirable associée au poids atropinique ?

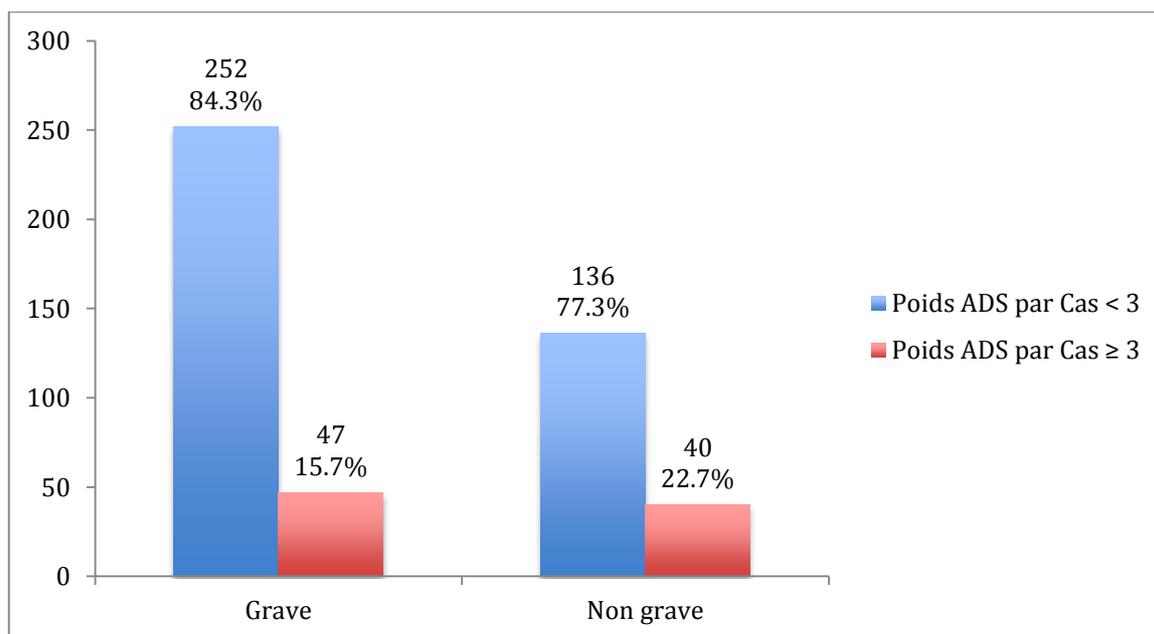
- Selon l'échelle ADS

Parmi les 299 cas « graves » (sur les 475 cas de l'étude), 252 cas ont une charge atropinique faible (soit 84,3%) et 47 cas ont une forte charge atropinique (soit 15,7%).

Parmi les 176 cas « non graves » de l'étude, 136 ont une charge atropinique faible (soit 77,3%) et 40 ont une charge atropinique forte (soit 22,7%).

La liaison entre la gravité des cas et le fait d'avoir une forte charge atropinique selon ADS n'est pas statistiquement significative (Test du Chi2, $p = 0.06$).

Figure 18 : Répartition des cas à forte ou faible charge atropinique selon ADS par rapport à la gravité du cas.



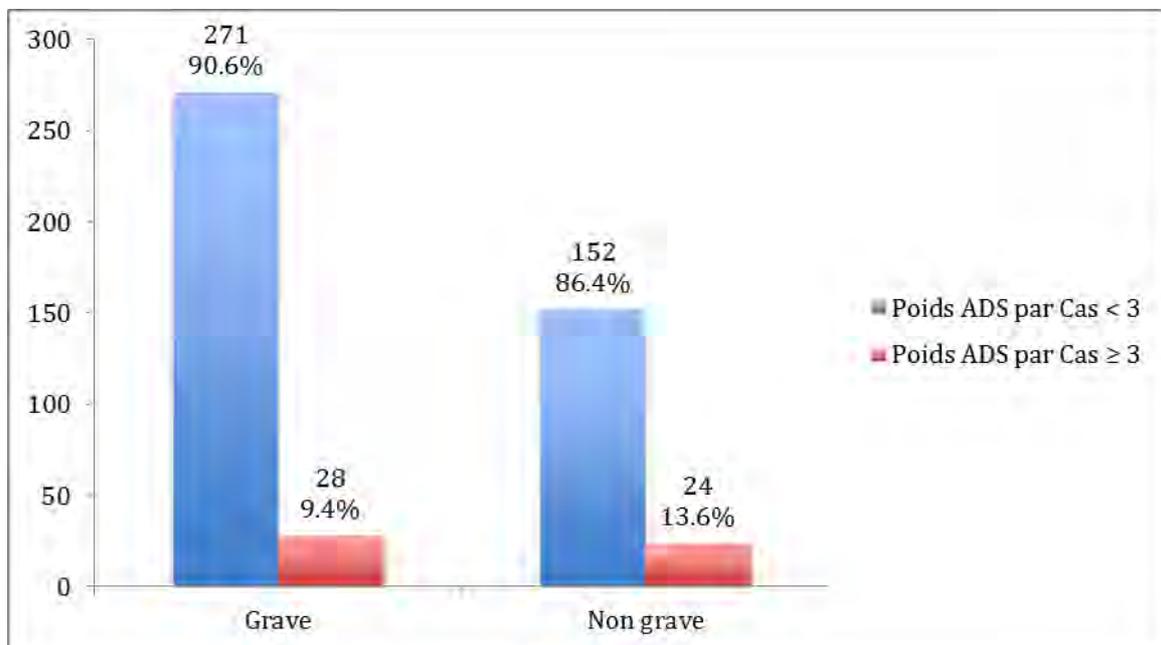
- **Selon l'échelle de Duran**

Parmi les 299 cas « graves » (sur les 475 cas de l'étude), 271 cas ont une charge atropinique faible (soit 90,6%) et 28 cas ont une forte charge atropinique (soit 9,4%).

Parmi les 176 cas « non graves » de l'étude, 152 ont une charge atropinique faible (soit 86,4%) et 24 ont une charge atropinique forte (soit 13,6%).

La liaison entre la gravité des cas et le fait d'avoir une forte charge atropinique selon Duran n'est donc pas significative (Test du Chi2, $p = 0.15$).

Figure 19 : Répartition des cas à forte ou faible charge atropinique selon Duran par rapport à la gravité du cas.

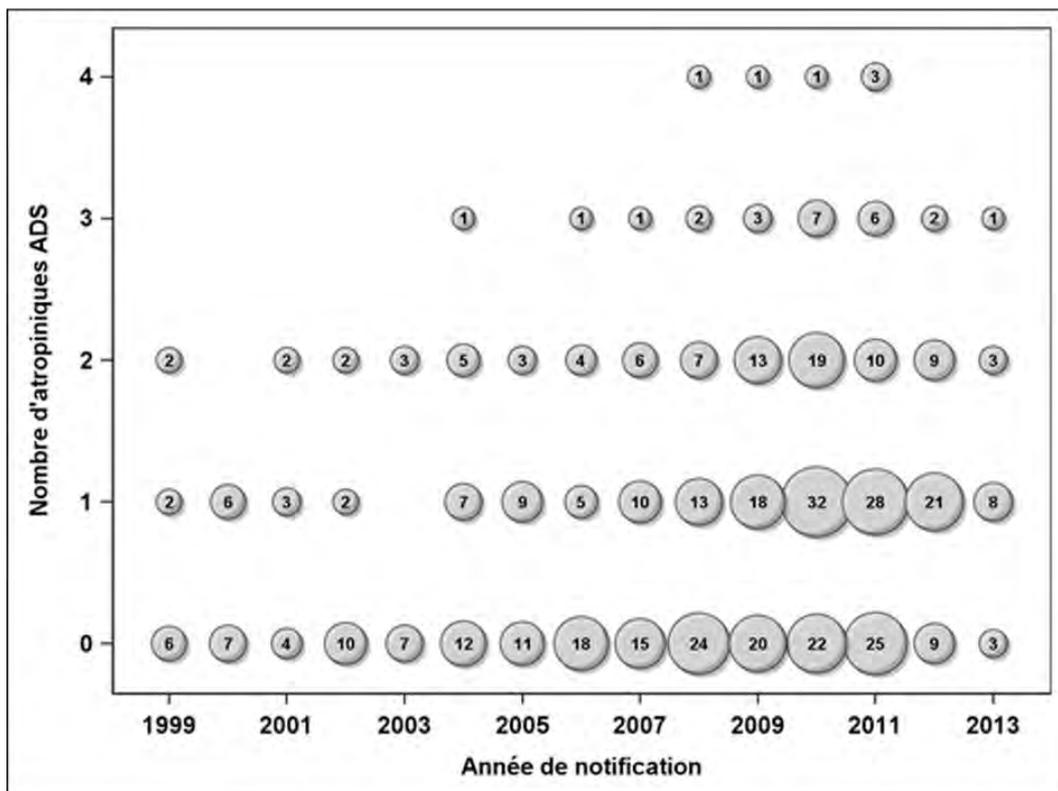


4.3.3 Evolution dans le temps

- Selon la classification ADS

Le nombre moyen de médicaments atropiniques par cas a augmenté entre 1999 et 2013. En effet à partir de 2009, le nombre moyen de médicaments atropiniques selon ADS par déclaration est significativement plus élevé qu'avant (test F de l'ANOVA, $p = 0,01$).

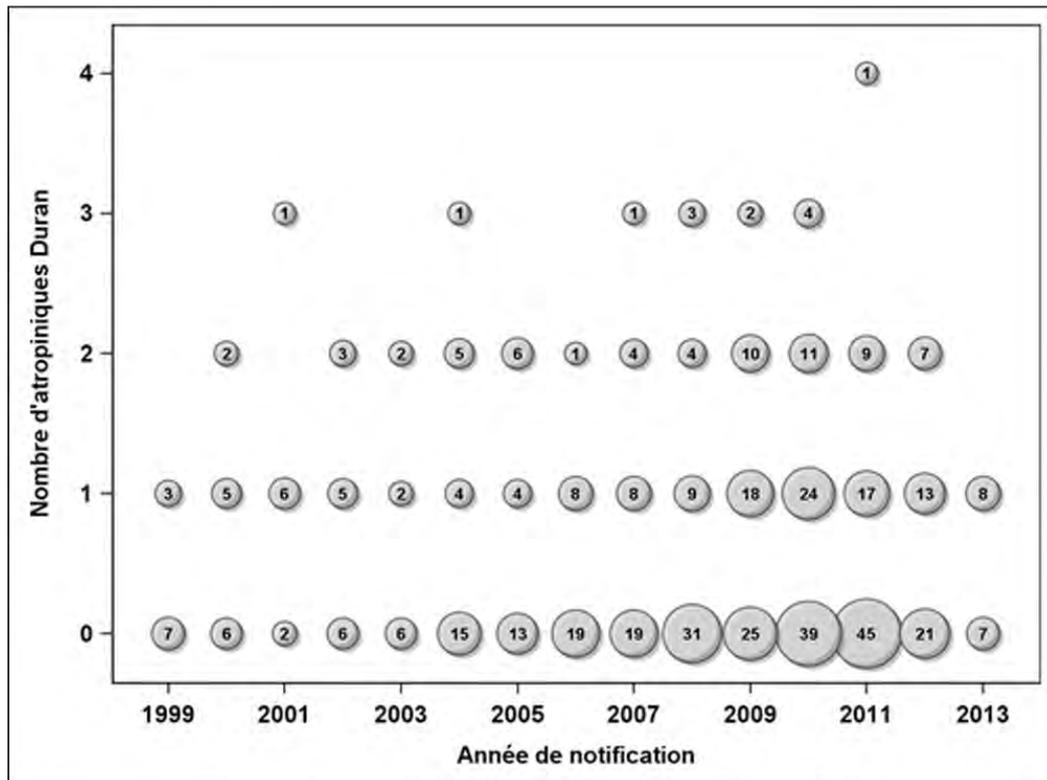
Figure 20 : Nombre de médicaments atropiniques selon ADS par cas au cours du temps (année de notification).



- ***Selon la classification de Duran***

La différence observée entre les années de notification du nombre moyen d'atropiniques selon Duran par cas n'est pas significative (test F de l'ANOVA, $p=0.30$).

Figure 21 : Nombre de médicaments atropiniques selon Duran par cas au cours du temps (année de notification).



4.3.4 Différences selon l'effet recherché ou latéral du médicament atropinique

- ***Selon la classification ADS***

Sur 475 cas, 282 contiennent au moins un médicament atropinique. Sur ces 282 cas, le médicament est prescrit pour son indication atropinique chez 9 patients (soit 3,2% des cas).

- ***Selon la classification de Duran***

Sur 475 cas, 214 contiennent au moins un médicament atropinique. Parmi ces 214 cas, le médicament est prescrit pour son indication atropinique chez 7 patients (soit 3,3% des cas).

4.4 Analyse de sensibilité

Pour se placer d'un point de vue pharmacologique nous avons évalué la fréquence d'association d'un médicament atropinique et d'un médicament anticholinestérasique (donépézil, rivastigmine ou galantamine) car ils ont des mécanismes d'action totalement opposés.

Sur les 475 cas, 361 comptent un médicament anticholinestérasique. Ces cas ne contiennent pas de mémantine seule. Nous avons repris l'objectif principal et l'étude des facteurs associés sur ces 361 cas.

4.4.1 Objectif principal

- *Selon la classification ADS*

Sur les 361 cas, 194 sont également traités par un médicament atropinique (soit 53,7%).

Sur 361, 62 cas ont un poids atropinique global élevé c'est-à-dire supérieur ou égal à 3, cela représente 17,2%.

- *Selon la classification de Duran*

Sur les 361 cas, 156 sont également traités par un médicament atropinique (soit 43,2%).

Sur 361, 43 cas ont un poids atropinique global élevé c'est-à-dire supérieur ou égal à 3, cela représente 11,9%.

4.4.2 Facteurs associés

- *Âge*

En tenant compte des 361 cas contenant un anticholinestérasique, il n'y a pas de liaison significative entre l'âge et la charge atropinique.

- Selon l'échelle ADS (Chi2, p = 0.23)
- Selon l'échelle de Duran (Chi2, p = 0.62).

- *Nombre de médicaments*

Nous retrouvons une liaison significative entre le nombre de médicament total et le fait d'avoir une forte charge atropinique (≥ 3).

- Selon l'échelle ADS (Chi2, p < 0.0001)
- Selon l'échelle de Duran (Chi2, p < 0.0001).

- *Gravité*

Nous ne retrouvons pas de liaison significative entre la gravité et la charge atropinique dans les cas contenant un médicament inhibiteur de l'acétylcholinestérase.

- Selon ADS (Chi2, p = 0.12)
- Selon Duran (Chi2, p = 0.15).

Partie 5. Discussion

5.1 Principaux résultats

Cette étude a permis d'obtenir des informations sur la prescription de médicaments atropiniques chez le patient atteint de la Maladie d'Alzheimer en France.

Nous avons observé différents résultats selon l'échelle utilisée ; avec la classification ADS 59,4% des prescriptions contenaient un médicament atropinique par rapport à 45,1% avec la classification de Duran.

Le poids atropinique moyen par cas calculé selon ADS est de 1,2 ($\pm 1,5$) et de 0,9 ($\pm 1,3$) selon Duran.

Les prescriptions ayant un poids atropinique global supérieur ou égal à 3 exposent à un risque important d'effets indésirables et d'interactions avec les médicaments de la Maladie d'Alzheimer. Avec la classification ADS, 18,3% des cas ont un poids atropinique global supérieur ou égal à 3, avec la classification de Duran, 11,0% des cas ont une charge atropinique forte.

Tous poids confondus, les médicaments atropiniques les plus prescrits appartiennent aux classes pharmaco-thérapeutiques des psycholeptiques (alprazolam, clozapine, halopéridol, hydroxyzine, oxazépam et rispéridone), psychoanaleptiques (paroxétine, citalopram, mirtazapine et sertraline), antihistaminiques anti-H1 (alimémazine et cétirizine), analgésiques (tramadol, fentanyl et morphine), antiépileptiques (clonazépam, carbamazépine et oxcarbazépine). Les diurétiques et les corticoïdes ne sont pas considérés comme atropiniques dans la classification de Duran, mais occupent une place importante dans l'échelle ADS.

La charge atropinique globale des cas n'est pas liée à l'âge des patients que ce soit avec l'échelle ADS ou avec celle de Duran.

La gravité des cas n'a pas été corrélée à une charge atropinique plus élevée.

La prescription de médicaments atropiniques selon la classification ADS a augmenté à partir de 2009. Cette augmentation n'est pas significative lorsqu'on se base sur la classification de Duran.

Les médicaments atropiniques prescrits pour leur indication atropinique (Maladie de Parkinson, Bronchodilatateurs, Antispasmodiques) sont très peu retrouvés comparé aux médicaments dont l'effet atropinique est latéral, 3,2% pour la classification ADS et 3,3% pour la classification de Duran.

5.2 Explications possibles des résultats

- Principales différences entre les deux échelles

Ces différences peuvent expliquer les divergences de résultats ; en effet, les corticostéroïdes (prednisolone, hydrocortisone, dexaméthasone), les diurétiques (notamment le furosémide très prescrit chez la personne âgée), les benzodiazépines (lorazepam, oxazepam) et un anticoagulant (warfarine) sont considérés comme atropiniques selon l'échelle ADS mais comme non-atropiniques selon l'échelle de Duran. Ces médicaments sont fréquemment retrouvés dans les prescriptions étudiées et expliquent les différences de résultats entre les deux échelles.

- Environ 60% des médicaments de la Maladie d'Alzheimer sont associés à un médicament atropinique selon l'échelle ADS.

Trois patients sur cinq sont donc exposés à une aggravation de leur pathologie par la prise de médicament, à la survenue d'effets indésirables graves et à la perte d'efficacité des médicaments anticholinestérasiques (donépézil, rivastigmine, galantamine). Chez un patient sur cinq, le poids atropinique est supérieur ou égal à 3.

5.3 Forces et faiblesses de l'étude

5.3.1 Limites

5.3.1.1 Critères d'inclusion et d'exclusion

Notre étude est le reflet de la prescription de médicaments atropiniques chez les patients atteints de la Maladie d'Alzheimer entre 1999 et octobre 2013.

Tout d'abord, la période de 1994 à 1998 a été exclue car seule la tacrine était sur le marché à ce moment-là. De plus, les déclarations de pharmacovigilance étaient beaucoup moins exhaustives : seul, le médicament suspect était renseigné.

Notre étude ne contient que les informations de la Banque Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance. Nous aurions pu traiter tous les cas de la Banque Nationale de Pharmacovigilance mais cette démarche représentait un volume d'informations plus important à traiter.

Cette étude est basée sur les déclarations de Pharmacovigilance, or on estime que seuls 5 à 10% des effets indésirables médicamenteux sont déclarés au réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Cependant, la sous-notification étant constante dans le temps et pour une même famille pharmacologique, nous pouvons considérer que ce biais est contrôlé.

5.3.1.2 Données non étudiées

Il aurait été très intéressant d'exploiter les données de dosages, posologies et durées de traitement. En effet, l'utilisation ponctuelle d'un médicament atropinique à faible dose n'aura pas les mêmes conséquences qu'une utilisation chronique à un fort dosage. Les différences entre les dosages des médicaments atropiniques ne sont pas prises en compte dans les différentes échelles. Ainsi nous ne les avons pas relevés lors de l'élaboration de la base de données.

Les durées de traitement sont très rarement mentionnées dans les déclarations de Pharmacovigilance : il était donc impossible d'étudier cette donnée.

5.3.1.3 Charge atropinique

Pour mesurer la charge atropinique d'une prescription, nous avons additionné les poids atropiniques individuels de chaque médicament prescrit. Cependant, nous pouvons nous interroger sur la linéarité entre l'addition des poids atropiniques et l'addition des effets indésirables. Autrement dit, est-ce que trois médicaments de poids atropinique égal à 1 vont provoquer autant d'effets indésirables d'un seul médicament de poids atropinique égal à 3 ? Aucune donnée ne permet de répondre à cette question. Les échelles atropiniques restent des outils de travail intéressants. Elles ne peuvent cependant pas se substituer à une évaluation clinique.

5.3.2 Points forts

Cette étude cible la population atteinte de la Maladie d'Alzheimer or la prescription de médicaments atropiniques chez ce patient reste peu étudiée.

Deux listes ont été utilisées, une adaptée à la pratique médicale française (Liste ADS enrichie par la Liste de M-L Laroche) et l'échelle de Duran et al, publiée en septembre 2013 qui semble faire la synthèse des principales listes existantes. L'utilisation de ces deux échelles permet de comparer les résultats obtenus avec chacune d'elle et paraît assez fiable pour évaluer la charge atropinique chez le patient atteint de la Maladie d'Alzheimer.

La Base Nationale de Pharmacovigilance est représentative de la prescription des médicaments au cours de la Maladie d'Alzheimer [1] donc nous pourrions considérer que cette étude est représentative de l'association entre médicaments atropiniques et médicaments de la Maladie d'Alzheimer.

5.3.3 Discussion de la Cohérence externe

Les résultats de la cohorte REAL.FR sur les médicaments inappropriés prescrits chez les patients atteints de la Maladie d'Alzheimer [23], utilisant la liste de Laroche, montrent que des médicaments atropiniques sont prescrits chez 17% d'entre eux. Les médicaments atropiniques sont associés à des médicaments inhibiteurs de l'acétylcholinestérase dans 16% des cas.

Les auteurs de l'analyse de la Base Nationale de Pharmacovigilance sur l'interaction des médicaments avec les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase [1] ont montrés qu'un médicament atropinique était co-prescrit avec un médicament anticholinestérasique dans 31,4% des cas.

Dans notre étude, nous retrouvons une prescription de médicaments atropiniques chez 59,4% des patients atteints de la Maladie d'Alzheimer et chez 53,7% des patients traités par un anticholinestérasique selon la classification ADS. Selon la classification de Duran, nous retrouvons une prescription de médicaments atropiniques chez 45,1% des patients atteints de la Maladie d'Alzheimer et chez 43,2% des patients traités par un anticholinestérasique. Ces différences de résultats peuvent s'expliquer par les dates de ces études, la cohorte REAL.FR a été réalisée de 2000 à 2002, l'analyse de la Base Nationale de Pharmacovigilance a été réalisée à partir de 2006 et notre étude est basée sur les notifications de la Base Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance entre 1999 et octobre 2013. Nous avons vu que le nombre moyen de médicaments atropiniques selon ADS est significativement plus élevé à partir de 2009.

5.4 Perspectives

D'après le nombre de médicaments atropiniques et leur forte prescription, il est primordial de continuer à souligner les effets indésirables de ces médicaments et de limiter leur prescription aux seuls cas sans alternative thérapeutique.

De plus, de nombreux médicaments atropiniques donc largement vendus en officine pour les insomnies occasionnelles ou le rhume, par exemple la doxylamine (Donormyl®). La doxylamine était le 15^{ème} médicament en vente libre le plus vendu en officine en 2012 [24]. La doxylamine est un antihistaminique H1 atropinique de poids 3 selon la liste ADS. Ces médicaments sont souvent pris sans l'accord du médecin et peuvent provoquer des effets indésirables ou des interactions avec les traitements en place. Une étude évaluant cette prise de médicaments atropiniques en vente libre paraît pertinente au vu de la consommation française de ces médicaments.

Sur le même principe que notre étude évaluant la prise de médicaments atropiniques chez les patients atteints de la Maladie d'Alzheimer, d'autres études pourraient s'intéresser aux autres pathologies aggravées par la prise de médicaments atropiniques comme l'hypertrophie bénigne de la prostate ou le glaucome.

Conclusion

Le syndrome atropinique regroupe des effets périphériques (mydriase, sécheresse buccale, constipation, rétention urinaire) et des effets centraux (hallucinations, agitation, irritabilité, troubles mnésiques). Tous les médicaments atropiniques sont susceptibles de provoquer un tel syndrome. Les patients atteints de la Maladie d'Alzheimer sont particulièrement sensibles aux effets atropiniques de par leur âge, de par leur pathologie préexistante et du fait de l'interaction médicamenteuse entre les médicaments de la Maladie d'Alzheimer et les médicaments atropiniques.

L'objectif principal de cette étude était donc de quantifier la charge atropinique dans les notifications d'effets indésirables médicamenteux de la Base Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance contenant au moins un médicament de la Maladie d'Alzheimer de 1999 à 2013.

Quelques résultats importants ressortent de l'étude. Près de deux tiers des cas contiennent au moins un médicament atropinique et près d'un cinquième des ordonnances présentent une charge atropinique globale élevée selon ADS. Selon la classification de Duran, 45% des cas contiennent au moins un médicament atropinique et un dixième ont une charge atropinique élevée. Au vu des effets délétères de ces médicaments sur les patients atteints de la Maladie d'Alzheimer, ces données nous paraissent bien trop élevées.

Ainsi, cette étude rappelle que le médicament peut se révéler très dangereux lorsqu'il est mal utilisé. Dès qu'un médicament est prescrit, et d'autant plus chez les patients polymédicamentés, le rapport bénéfice/risque devrait être systématiquement évalué. En ce qui concerne les médicaments atropiniques, une alternative thérapeutique doit toujours être recherchée. Les classifications, comme celles utilisées dans cette étude, constituent un outil de prescription pratique afin d'éviter les risques de iatrogénie médicamenteuse.

Le pharmacien d'officine, peut aussi contribuer à une meilleure prescription médicamenteuse en collaborant avec les médecins et en déclarant les éventuels effets indésirables médicamenteux survenant chez ses patients.

Bibliographie

1. Tavassoli N, Sommet A, Lapeyre-Mestre M, et al. Drug interactions with cholinesterase inhibitors: an analysis of the French pharmacovigilance database and a comparison of two national drug formularies (Vidal, British National Formulary), *Drug Saf. Int. J. Med. Toxicol. Drug Exp.*, 2007; 30: 1063-1071.
2. Cancelli I, Anticholinergic drugs increase the risk of cognitive decline and dementia in older people, *Evid. Based Ment. Health*, 2010; 13: 44-44.
3. West T, Pruchnicki M.C, Porter K, et al. Evaluation of anticholinergic burden of medications in older adults, *J. Am. Pharm. Assoc. JAPhA*, 2013; 53: 496-504.
4. Fox C, Richardson K, Maidment I.D, et al. Anticholinergic medication use and cognitive impairment in the older population: the medical research council cognitive function and ageing study, *J. Am. Geriatr. Soc.*, 2011; 59: 1477-1483.
5. Feinberg M, The problems of anticholinergic adverse effects in older patients, *Drugs Aging*, 1993; 3: 335-348.
6. Mintzer J and Burns A, Anticholinergic side-effects of drugs in elderly people., *J. R. Soc. Med.*, 2000; 93: 457-462.
7. La revue Prescrire, Le Syndrome Atropinique en bref, no. Rev Prescrire 2011 ; 31 (338 suppl. interactions médicamenteuses) : 441.
8. Joseph A. Lieberman, Managing Anticholinergic Side Effects, *Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry*, 2004; 6: 20.
9. Ancelin M.L, Artero S, Portet F, et al. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study, *BMJ*, 2006; 332: 455-459.
10. Thomas C, Hestermann U, Kopitz J, et al. Serum anticholinergic activity and cerebral cholinergic dysfunction: An EEG study in frail elderly with and without delirium, *BMC Neurosci.*, 2008; 9: 86.
11. Shah R.C, Janos A.L, Kline J.E, et al. Cognitive Decline in Older Persons Initiating Anticholinergic Medications, 2013; 8, no. 5.
12. La Revue Prescrire, Maladie d'Alzheimer: gare aux interactions avec les anticholinestérasiques, 2006 ; 26 (269) : 111-115.
13. Lechevallier-Michel N, Molimard M, Dartigues J.F, et al. Drugs with anticholinergic properties and cognitive performance in the elderly: results from the PAQUID Study, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2005; 59: 143-151.
14. DGS/GTND, Consommation médicamenteuse chez le sujet âgé. 2003 . [En ligne, consulté le 19 Mars 2014].
15. Laroche M.L, Bouthier F, Merle L, et al. Médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées : intérêt d'une liste adaptée à la pratique médicale française, *Rev. Médecine Interne*, 2009; 30: 592-601.
16. 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.*, 2013; 75: 842-849.
17. Durán C.E, Azermai M, Vander Stichele R.H, Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2013; 69: 1485-1496.
18. INSERM, Thématique Alzheimer. 2009. [Consulté en ligne le 6 Mars 2014].
19. HAS, Place des médicaments du traitement symptomatique de la Maladie d'Alzheimer.2012. [Consulté en ligne le 16 Avril 2014].

20. Rojanasthien N, Aunmuang S, Hanprasertpong N, et al. Bioequivalence Study of Donepezil Hydrochloride Tablets in Healthy Male Volunteers, *ISRN Pharmacol.*, 2012; 2012.
21. Rivastigmine in the treatment of Alzheimer's disease: an update.
Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2684084/>. [Consulté en ligne le 10 Mai 2014].
22. Mannens G.S.J, Snel C, Hendrickx J, et al. The Metabolism and Excretion of Galantamine in Rats, Dogs, and Humans, *Drug Metab. Dispos.*, 2002; 30: 553-563.
23. Montastruc F, Gardette V, Cantet C, et al. Potentially inappropriate medication use among patients with Alzheimer disease in the REAL.FR cohort: be aware of atropinic and benzodiazepine drugs!, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2013; 69: 1589-1597.
24. ANSM. Analyse des ventes de médicaments en France en 2012. 2013: 16-23. [En ligne consulté en Avril 2014].

Annexe 1 : Echelle des médicaments atropiniques [Anticholinergic Drug Scale (ADS)]

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 Clorzépaté 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 Triamtérène 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* Oxoméazine* Oxybutinine	Piméthixène* Phéniramine* Prométhazine Propériciazine* Scopolamine Solifénacine* Toltérodine Trihéxyphénydyl Trimipramine Triprolidine*

Annexe 2 : Echelle des médicaments atropiniques de Duran.

Durán C.E, Azermai M, Vander Stichele R.H, Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults, Eur. J. Clin. Pharmacol., 2013; 69: 1485-1496

Table 2 High potency anticholinergics

N	Drug name	ATC 5th level	Carnahan 2006 USA	Ancelin 2006 France	Chew 2008 USA	Rudolph 2008 USA	Han 2008 USA	Ehr 2010 Norway	Sittironnarit 2011 Australia
• High potency anticholinergics									
1	Amitriptyline	N06AA09	3	3	3	3	3	3	3
2	Atropine	A03BA01	3		3	3	3		3
3	Belladonna alkaloids	A03BA04		3			3		
4	Benzatropine	N04AC01	3			3		3	
5	Chlorphenamine	R06AB04	3	3		3	3		3
6	Chlorpromazine	N05AA01	3		2	3	3		
7	Clomipramine	N06AA04	3	3					
8	Clozapine	N05AH02	3		3	2		3	
9	Cyproheptadine	R06AX02	2			3			3
10	Desipramine	N06AA01	3			2	2		
11	Dexchlorpheniramine	R06AB02		3					3
12	Dicyclomine	A03AA07	3		3	3			
13	Diphenhydramine	R06AA02	3		2	3	3		
14	Doxepin	N06AA12	3		3		3	3	
15	Fluphenazine	N05AB02	1			3			3
16	Hydroxyzine	N05BB01	3	3		3			
17	Hyoscyamine	A03BA03	3		3	3			
18	Imipramine	N06AA02	3	3		3	3		3
19	Levomepromazine	N05AA02	2	3					
20	Meclozine	R06AE05	3			3			
21	Nortriptyline	N06AA10	3		2	2	3	2	
22	Orphenadrine	N04AB02	3	3				3	
23	Oxybutynin	G04BD04	3	3	2	3		3	2
24	Propantheline	A03AB05	3				2		
25	Protriptyline	N06AA11	3						3
26	Scopolamine (Hyoscine)	A04AD01	3				3		
27	Thioridazine	N05AC02	3		3	3	3	3	
28	Tolterodine	G04BD07	3		3	2	3		3
29	Trihexyphenidyl	N04AA01	3	3			3	3	
30	Trimipramine	N06AA06	3	3				3	
• High-potency anticholinergics after review in Martindale: The Complete Drug Reference									
31	Acepromazine	N05AA04		3					
32	Aceprometazine	N/A		3					
33	Brompheniramine	R06AB01	3						
34	Carbinoxamine	R06AA08	3						
35	Clemastine	R06AA04	3						
36	Darifenacin	G04BD10	3						
37	Dimenhydrinate	R06AA02	3						
38	Emepronium	G04BD01						3	
39	Flavoxate	G04BD02	3						
40	Homatropine	S01FA05					3		
41	Ipratropium	R03BB01	0					3	
42	Procyclidine	N04AA04	3						
43	Promethazine	R06AD02	3			3			0
44	Pyrilamine	R06AC01	3						
45	Thiothixene	N05AF04	1			3			
46	Tizanidine	M03BX02				3			
47	Tropatepine	N04AA12		3					

Table 3 Low-potency anticholinergics

N	Drug name	ATC 5th level	Carnahan 2006 USA	Ancelin 2006 France	Chew 2008 USA	Rudolph 2008 USA	Han 2008 USA	Ehrt 2010 Norway	Sittironnarit 2011 Australia
• Low-potency anticholinergics									
1	Amantadine	N04BB01	1			2			
2	Chlordiazepoxide	N05BA02	1				1		
3	Cimetidine	A02BA01	2			2			
4	Clonazepam	N03AE01	1						1
5	Cyclobenzaprine	M03BX08	2			2	1		
6	Diazepam	N05BA01	1		1			1	1
7	Digitoxin	C01AA04	1		1			1	
8	Fentanyl	N02AB03	1		1				
9	Fluoxetine	N06AB03	1		1		1	1	1
10	Fluvoxamine	N06AB08	1					1	1
11	Methocarbamol	M03BA03				1	1		
12	Olanzapine	N05AH03	1		2	2	1	2	
13	Oxycodone	N02AA05	1				1		1
14	Paroxetine	N06AB05	1		2	1	2	2	2
15	Propoxyphene	N02AC04			1		2	1	
16	Quetiapine (fumarate)*	N05AH04	0		1	1	2	1	
17	Ranitidine	A02BA02	2		1	1	2	1	1
18	Temazepam	N05CD07	1		1				1
19	Theophylline	R03DA04	1	2				1	2
20	Triazolam	N05CD05	1				1		
• Low-potency anticholinergics after review in Martindale—The Complete Drug Reference									
21	Alimemazine	R06AD01		2				0	
22	Baclofen	M03BX01	0		0	2	2		
23	Bromocriptine	N04BC01	1					0	
24	Carbamazepine	N03AF01	2		0		1	0	0
25	Cetirizine	R06AE07	0		0	2	2		2
26	Citalopram	N06AB04	0		1			1	1
27	Codeine	R05DA04	1	2	0		1	0	1
28	Disopyramide	C01BA03	2					0	0
29	Domperidone	A03FA03							1
30	Dosulepin	N06AA16							2
31	Entacapone	N04BX02	0			1			
32	Fexofenadine	R06AX26	0		0		2		2
33	Haloperidol	N05AD01	0		0	1			2
34	Hydrocodone	R05DA03	0		1		2		
35	Ketorolac	M01AB15					1		
36	Lithium	N05AN01	0		1				1
37	Loperamide	A07DA03	1		0	2	1		1
38	Loratadine	R06AX13	0		0	2	1		1
39	Loxapine	N05AH01	2						
40	Meperidine	N02AB02	2						
41	Methadone	N07BC02					2		
42	Mirtazapine	N06AX11	0		1	1			
43	Molindone	N05AE02	2						
44	Morphine	N02AA01	1		0		1		
45	Nefazodone	N06AX06	0				1		

Table 3 (continued)

N	Drug name	ATC 5th level	Camahan 2006 USA	Ancelin 2006 France	Chew 2008 USA	Rudolph 2008 USA	Han 2008 USA	Ehrt 2010 Norway	Sittironarit 2011 Australia
46	Oxcarbazepine	N03AF02	2						
47	Phenelzine	N06AF03	1						
48	Pimozide	N05AG02	2						
49	Prochlorperazine	N05AB04	1			2	2	0	2
50	Promazine	N05AA03						2	
51	Risperidone	N05AX08			0	1	1		1
52	Tramadol	N02AX02	1		0		2		2
53	Trazodone	N06AX05	0		0	1	1		

Annexe 3 : 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			
Antalgiques			
1	Indométacine par voie générale	Effets indésirables neuropsychiques, à éviter chez les personnes âgées ; prescription de 2 ^e intention	Autres AINS sauf phténylbutazone
2	Phénylbutazone	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, napprotilone, dosulépine, doxépine, trampramine, imipramine	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, propérisazine, lévomépromazine, pipotiazine, cyamémazine, perphénazine	Effets anticholinergiques, toulefois le rapport bénéfice/risque chez les personnes âgées est moins favorable. 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, acéprométazine en association, alimémazine	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- β -étaméthasone, cyproheptadine, buclizine	Effets anticholinergiques, somnolences, vertiges	Cétirizine, desloratadine, loratadine
8	Antispasmodiques avec des propriétés anticholinergiques : oxybutinine, tolterodine, solifénacine	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

10 Anxiolytiques, hypnotiques

Benzodiazépines et apparentés à longue demi-vie (≥ 20 heures) : bromazépam, diazépam, chloridiazépoxyde, prazépam, clobazam, nordazépam, loflazépate, nitrazépam, flunitrazépam, clonazépate, clobazépate-scépromazine, aceprométazine, estazolam

Lexomil[®], Valium[®], Novazzam[®] Gé, Librax[®], Lysanxia[®], Urbanyl[®], Nordaz[®], Victan[®], Mogadon[®], Rohypnol[®], Tramexen[®], 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

11 Antihypertenseurs

Antihypertenseurs à action centrale : méthyl dopa, clonidine, moxonidine, rilmenidine, guanfacine
Inhibiteurs calciques à libération immédiate : nifédipine, nicardipine

Aldomet[®], Catapressan[®], Physiotens[®], Hyperium[®], Eskulic[®], Adalate[®], Loxen[®] 20 mg

Personnes âgées plus sensibles à ces médicaments : effet sédatif central, hypotension, bradycardie, syncope
Hypotension orthostatique, accident coronaire ou cérébral

Autres anti-hypertenseurs, sauf inhibiteurs calciques à libération immédiate et réserpine
Autres antihypertenseurs, sauf antihypertenseurs à action centrale et réserpine

Résérpine

Tensionorme[®]

Sommolence, syndrome dépressif, trouble digestif

14 Antiarithmiques

Digoxine $> 0,125$ mg/j ou digoxine avec concentration plasmatique $> 1,2$ ng/ml

Digoxine $\leq 0,125$ mg/j ou digoxine avec concentration plasmatique entre 0,5 et 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
Insuffisance cardiaque et effet anticholinergique

Disopyramide

Isorythm[®], Rhythmodan[®]

Amiodarone, autres anti-arythmiques

16 Antiagrégant plaquettaire

Ticlopidine

Ticlid[®]

Effets indésirables hématologiques et hépatiques sévères

Clopidogrel, aspirine

17 Médicaments gastro-intestinaux

Cimétidine

Tagamet[®], Stomédine[®]

Confusion, plus d'interactions médicamenteuses qu'avec les autres anti-H2

Inhibiteurs de la pompe à protons, éventuellement autres anti-H2 (ranitidine, famotidine, nizatidine) ayant moins d'interactions médicamenteuses.
Laxatifs osmotiques

Laxatifs stimulants : bisacodyl, docosate, huile de ricin, picosulfate, laxatifs anthraquinoniques à base de cascara, sennosides, bourdaine, séné, aloès du Cap...

Conalax[®], Dulcolax[®], Prépacol[®], Jamylène[®], Frucines[®]

Exacerbation de l'irritation colique

	Critères	Principales spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques
Hypoglycémisants 19	Sulfamides hypoglycémisants à longue durée d'action : carbutamide, gliptizide	Glucidoral [®] , Ozidia LP [®]	Hypoglycémies prolongées	Sulfamides hypoglycémisants à durée d'action courte ou intermédiaire, metformine, inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, insuline
Autres relaxants musculaires 20	Relaxants musculaires sans effet anticholinergique : méthocarbamol, baclofène, tétrazépam	Lumirelax [®] , Baclofène [®] , Lioresal [®] , Myolastan [®] , Panos [®] , Mégavix [®]	Somnolence, chutes et troubles mnésiques (tétrazépam)	Thiocolchicoside, méphénésine
En fonction de la situation clinique 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 cardiolgique : urapidil, prazosine	Eupressyl [®] , Médiatenyl [®] , Mimpress [®] , Alpress [®]	Aggravation de l'incontinence urinaire, hypotension orthostatique	
24	En cas de démençe : médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (critères 4-9, 15, 29, 30, 34), antiparkinsoniens anticholinergiques (trihexyphénydyle, tropatépine, bipéridène), neuroleptiques sauf olanzapine et rispéridone, 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	
Critère avec une efficacité discutable 26	Vasodilatateurs cérébraux : dihydroergotoxine, dihydroergocryptine, dihydroergocristine, ginkgo biloba, nicergoline, nafidrofuryl, pentoxifylline, prilledil, moxisylyte, vinburnine, raubasine-dihydroergocristine, troxerutine-vincamine, vincamine-rutoside, vincamine, piracetam	Hydergine [®] , Capergyl [®] , Vasobral [®] , Iskédyl [®] , Ginkogink [®] , Tamakut [®] , Tramisal [®] , Sermion [®] , Praxilène [®] , Naftilux [®] , Gévaran [®] , Diactane [®] , Torental [®] , Hatial [®] , Pentoflux [®] , Ge, Trivastal [®] , Carlytène [®] , Cervoxan [®] , Iskédyl [®] , Rhéobral [®] , Rutovincine [®] , Vincarine [®] , 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, clofazépam > 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, Equitiam® > 3 mg/j, Sérستا® > 60 mg/j, Xanax® > 2 mg/j, Halcion® > 0,25 mg/j, Normison® > 15 mg/j, Véraltran® > 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

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

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

Médicaments gastro-intestinaux

28

Méprobamate

Antispasmodiques gastro-intestinaux aux propriétés anticholinergiques : tiemonium, scopolamine, cildinium bromure-chloridazéproxide, dihexyvérine, belladone en association, diphenoxylate-atropine

Kaologeus®

Viscéralgine®, Scopoderm®, Scoburen®, Librax®, Spasmodex®, Gélumaline®, Suppomaline®, Diarsed®

Phloroglucinol, mebévérine

Somnolence, confusion
Pas d'efficacité clairement démontrée, des effets indésirables anticholinergiques

Autres médicaments aux propriétés anticholinergiques

30

Antinauséux, antirrhinite, antitussif, antivergigineux ayant des propriétés anticholinergiques : buclizine, diméthylhydrate, diphenhydramine, métopimazine, alizapride, méclozine, piméthixène, prométhazine, oxoméramine, phéniramine, diphenhydramine en association, triprolidine en association, chlorphénamine.

Aphilan®, Dramamine®, Mercalm®, Nausicalm®, Nautamine®, Vogalène®, Vogalib®, Plitican®, Agyrax®, Calmixène®, Rhinathiol®, Prométhazine®, Flusisédal®, Transmer®, Tussisédal®, Toplexil®, Fervex®, Actifed® jour et nuit, Actifed® rhume, Humex® rhume, Rhimofébral®...

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®

Antiagrégants plaquettaire sauf ticlopidine

Moins efficace que l'aspirine, action vasodilatatrice à l'origine d'hypotension orthostatique

Antimicrobien

32

Nitrofurantoiné

Furadamine®, Furadone®, Microdome®

Antibiotique à élimination rénale adapté à l'antibiogramme

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

	Critères	Principales spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques
Associations médicamenteuses				
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 4 : Médicaments atropiniques retrouvés dans l'étude, leur poids atropinique selon ADS et selon Duran et leur classe ATC.

DCI	Classe ATC	Poids ADS	Poids Duran	Effectif
SYSTÈME NERVEUX				
alprazolam	N05BA12	1	.	15
amitriptyline	N06AA09	3	3	5
carbamazepine	N03AF01	2	1	3
chlorpromazine	N05AA01	3	3	1
citalopram	N06AB04	.	1	33
clomipramine	N06AA04	3	3	4
clonazepam	N03AE01	1	1	17
clozapine	N05AH02	3	3	15
cyamemazine	N05AA06	3	.	7
dextropropoxyphene	N02AC04	1	.	1
diazepam	N05BA01	1	1	5
fentanyl	N02AB03	1	1	8
fluoxetine	N06AB03	1	1	6
fluvoxamine	N06AB08	1	1	1
haloperidol	N05AD01	.	1	18
hydroxyzine	N05BB01	3	3	13
lithium	N05AN01	.	1	2
lorazepam	N05BA06	1	.	8
loxapine	N05AH01	2	1	9
mirtazapine	N06AX11	.	1	19
morphine	N02AA01	1	1	7
olanzapine	N05AH03	1	1	1
oxazepam	N05BA04	1	.	66
oxcarbazepine	N03AF02	2	1	3
oxycodone	N02AA05	1	1	2
paroxetine	N06AB05	1	1	40
pimozide	N05AG02	2	1	1
propericiazine	N05AC01	3	.	2
risperidone	N05AX08	.	1	47
sertraline	N06AB06	1	.	7
thioridazine	N05AC02	.	3	1
tramadol	N02AX02	1	1	11
trihexyphenidyle	N04AA01	3	3	3
tropatepine	N04AA12	.	3	3

SYSTÈME DIGESTIF ET METABOLISME				
atropine	A03BA01	3	3	1
domperidone	A03FA03	.	1	22
famotidine	A02BA03	1	.	1
loperamide	A07DA05	1	1	2
metopimazine	A04AD05	2	.	1
ranitidine	A02BA02	2	1	1
SYSTÈME CARDIO-VASCULAIRE				
captopril	C09AA01	1	.	2
digoxine	C01AA05	1	.	42
diltiazem	C08DB01	1	.	6
furosemide	C03CA01	1	.	68
isosorbide	C01DA14	1	.	6
nifedipine	C08CA05	1	.	3
SYSTÈME RESPIRATOIRE				
alimemazine	R06AD01	3	1	11
cetirizine	R06AE07	.	1	1
tiotropium	R03BB04	3	.	3
SANG ET ORGANES HEMATOPOIETIQUES				
warfarine	B01AA03	1	.	19
SYSTÈME GENITO-URINAIRE ET HORMONES SEXUELLES				
flavoxate	G04BD02	.	3	1
tropium	G04BD09	3	.	3
PREPARATIONS SYSTEMIQUES HORMONALES, A L'EXCLUSION DES HORMONES SEXUELLES ET DES INSULINES				
dexamethasone	H02AB02	1	.	1
hydrocortisone	H02AB09	1	.	2
prednisolone	H02AB06	1	.	3

Atropinic drugs during Alzheimer's Disease: an analysis of the Midi-Pyrénées Pharmacovigilance Database.

Abstract

Atropinic drug exposure can lead to several drug reactions (ADRs) called "Atropinic Syndrome". These effects can be peripheral (mydriasis, drymouth, nausea, constipation, urinary retention, increased heart rate) and/or central (confusion, disorientation, hallucinations, agitation, irritability, memory impairment). The use of atropinic drugs in the elderly, in particular in patients with Alzheimer's disease can deteriorate the patient (hallucinations, confusions).

Moreover, co-prescription of atropinics and Alzheimer's disease drugs leads to a drug-drug interaction, since the pharmacodynamics actions of these drugs are diametrically opposed.

Association of several atropinic drugs can precipitate ADRs. There are some scales allowing measuring the anticholinergic burden of medicines, based on biological or bibliographical data. So, it is possible to estimate the global atropinic load for a patient by adding each anticholinergic burden.

Our study used two scales, the Anticholinergic Drug Scale (ADS) and the Duran's list which combines seven existing scales and the bibliographical data to establish only one scale. We studied the spontaneous reports submitted to the Midi-Pyrénées Pharmacovigilance concerning an Alzheimer's disease drug between 1999 and 2013 in order to quantify the atropinic load of every report.

In this study, 59.4 % of the cases contained at least one atropinic drug and 18.3 % of the cases had an atropinic load upper or equal to 3 according to ADS. According to Duran, 45.1 % of the reports contained an anticholinergic drug and 11 % had an atropinic load upper or equal to 3 (which is considered as high).

This study, describes prescriptions of atropinic drugs in patients with Alzheimer's disease. It is necessary to inform physicians about the atropinic drug effects, in order to limit their prescriptions and to search about therapeutic alternatives.