

UNIVERSITE DE TOULOUSE III – Paul SABATIER

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2014

2014 TOU3 - 1084

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

SPECIALITE MEDECINE GENERALE

présentée et soutenue publiquement par

Florence FERRÉ MOULIS

Le 14 octobre 2014

**La polymédication et le poids atropinique de
l'ordonnance chez le sujet âgé sont associés à l'état
de fragilité
Etude transversale à la plateforme d'évaluation des
fragilités et de prévention de la dépendance de Toulouse**

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Laurent Balardy

JURY

M. le Professeur Bruno Vellas	Président
M. le Professeur Jean-Louis Montastruc	Assesseur
M. le Professeur Yves Rolland	Assesseur
Mme le Docteur Marie-Eve Rougé-Bugat	Assesseur
M. le Docteur Laurent Balardy	Assesseur

Remerciements

À mon jury de thèse,

Monsieur le Professeur Bruno Vellas

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

Gériatrie

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse. Votre enseignement sur la fragilité au cours de mon externat a initié mon intérêt pour ce sujet. Ce travail est le fruit de l'énergie que vous dépensez pour améliorer la prise en charge des patients âgés en Midi-Pyrénées. Veuillez recevoir l'expression de mon plus profond respect.

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 Pharmacoépidémiologie et d'Informations sur le Médicament

Responsable du Pharmacopôle Midi-Pyrénées

Responsable de l'Antenne Médicale de Prévention du Dopage et des Conduites Dopantes de Midi-Pyrénées (Centre Pierre-Dumas)

Vous savez combien il est important pour moi que vous ayez accepté de juger ce travail. Merci pour votre ardeur à inculquer à vos étudiants les bases de la pharmacologie ainsi que la rigueur scientifique. Nombre de vos aphorismes sont définitivement gravés dans notre mémoire, dont celui-ci bien sûr : "l'atropine rend fou". J'espère de tout cœur pouvoir continuer dans le futur à profiter de vos enseignements. Veuillez recevoir l'expression de mon respect et de mon admiration les plus sincères.

Monsieur le Professeur Yves Rolland

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Gériatrie

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Votre expertise dans le domaine de la fragilité nous permettra je l'espère de collaborer dans ma future activité de médecin généraliste. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

Madame le Docteur Marie-Ève Rougé-Bugat

Maître de conférences Universitaire

Médecine Générale

Je vous remercie d'avoir accepté de représenter la médecine générale dans ce jury. Recevez toute ma gratitude pour l'enseignement que vous avez contribué à me transmettre durant tout mon internat.

Monsieur le Docteur Laurent Balardy

Praticien hospitalier

Gérontologie Clinique et Médecine Interne

Cher Laurent, je te remercie infiniment d'avoir accepté de diriger ce travail. Tu sais combien j'aurais aimé apprendre à tes côtés... À chaque rendez-vous au secteur B, je te trouvais debout dans le couloir adossé au mur, en train de réconforter une famille. On dit la médecine hospitalière moins "humaine" que la médecine générale en libéral, tu en es le contre-exemple. Ta générosité, ta gentillesse, sans parler de tes connaissances exceptionnelles, en toute humilité, font de toi un exemple dont je tenterai de m'approcher.

À tous ceux qui m'ont aidé dans l'élaboration de cette thèse :

- Guillaume pour ... tout...
- Gaëlle, Marie-Aude, Maman, Isa, So, relecteurs émérites !
- Papa pour la mise en page

Nous avons peu l'occasion de remercier ceux que nous aimons,

À mon tendre époux Guillaume, depuis l'été précédant la première année de médecine où tu m'as aidé à compléter le formulaire d'inscription de la fac assis sur les tables taguées du bâtiment d'anatomie, tu m'as constamment épaulé tout au long de cet éternel et parfois fastidieux apprentissage de ce beau métier qui nous réunit. Tu as su me transmettre ton amour des patients, ta passion pour la médecine, cet art et non cette science comme tu aimes à le souligner. Tu es un bien jeune médecin mais quel médecin ! Ta rigueur de travail tant dans la recherche que dans l'examen de tes patients, ton écoute exceptionnelle, ta continuelle attention à en connaître toujours d'avantage sur tous les sujets en toute humilité font de toi un médecin et un homme exceptionnels.

Qui croise ton regard comprend ce que tu es, intelligence, douceur, force, curiosité, discrétion, patience.

Merci pour notre belle famille et pour nos deux magnifiques enfants.

Merci pour tout.

À Chloé, notre infatigable ~~petite~~ grande fille ! Ta joie de vivre, ton énergie, ta soif d'apprendre et de tout comprendre sont précieuses, je te souhaite de les garder toute ta vie. Tu nous montres déjà tes qualités de future mère de famille en t'exerçant avec tant d'attention auprès de ton tout petit frère.

À Thomas, notre dernier-né. Nos nuits d'éveil ont permis l'élaboration de bon nombre de ces lignes, la fatigue accumulée est de loin supplantée par le bonheur de te regarder grandir. Puisses-tu garder ces grands yeux ouverts sur la vie et t'inspirer de Celui qui nous a inspiré ton prénom.

Nos enfants chéris, rien n'est plus important que l'amour d'une famille. Ayez à cœur de vous écouter et vous aimer tout au long de votre vie.

À vous, mes chers parents. Je ne peux vous remercier suffisamment pour l'amour que vous me témoignez chaque jour par votre présence, votre aide inlassable, votre confiance surtout. Grâce à vous, ma vie a été simple, vous avez su m'en lisser les obstacles de sorte qu'ils soient faciles à surmonter, vous m'avez appris à remettre le pied à l'étrier quoi qu'il arrive. Vous m'avez tout donné et continuez à le faire. Vous êtes pour moi un exemple sur tous les plans, j'espère ne jamais vous décevoir.

À mon unique sœur Sophie, je te remercie pour ton soutien constant, pour notre complicité, pour tous ces moments partagés et à partager. Tu as par ton ouverture d'esprit, ta confiance dans la vie, ton insouciance raisonnée, ton goût des arts et j'en passe, nombre de qualités qui font de toi une sœur exceptionnelle. Merci pour toutes ces années de bonheur.

À Thibault, merci de rendre ma sœur heureuse. A Maylis, ma jolie petite terreur de nièce ! Et à Hippolyte...

Futurs expatriés, n'oubliez pas combien la famille est précieuse et revenez-nous au plus vite, vous nous manquez déjà tant.

À Grand Papa et Mamie, merci pour votre présence dans tous les moments importants. Les nombreuses vacances passées à Saleich entre cousins resteront parmi mes meilleurs souvenirs de jeunesse, les WE de révision entre amis de la première année de médecine à l'internat y ont été fructueux.

À Papi et Mané, merci pour l'amour que vous portez à vos petites filles. Que de bons souvenirs, des glissades sur les meules de foin à la conduite du vieux tracteur rouge !

À Philippe et Anne, mes oncle et marraine. Médecins et parents infatigables, vous êtes un exemple de famille nombreuse unie et de médecins si dévoués.

À Isa, merci pour ta présence constante à tout moment. À Philippe, mon nouvel oncle.

À Doudou, mon parrain. Merci de t'être toujours rendu disponible à chaque moment important.

À mes cousins, François-Xavier, Étienne, Emmanuelle, Marion, Benjamin, Laure-Marie, Delphine, je vous remercie pour tous mes souvenirs de vacances, nos étés à Saleich puis au Pradelou. Étienne, puisses-tu avoir trouvé ta Voie parmi tes nouveaux frères, dans la joie de pouvoir désormais noter ces deux petites lettres si précieuses derrière ton nom, o.p.

À ma belle famille, merci de m'avoir si bien accueillie parmi vous.

À tous mes maîtres de stage croisés tout le long de mon externat puis de mon internat, pour tout ce que vous m'avez transmis.

Aux médecins du service de médecine 2 de Montauban, en particulier Marc de Lavaissière et Marion Montastruc, oncologue matinale dont l'aide au cours de ce stage a été si précieuse dans mes déboires de tout début d'internat.

Aux pédiatres du service d'endocrinologie pédiatrique du CHU ; à Nathalie et Serge, médecins infatigables du CDAG de La Grave.

A Philippe Nekrouf, mon premier maître de stage. Je ne sais comment vous remercier pour tout ce que vous m'avez transmis. J'aimais déjà ce métier pour le peu que j'en connaissais ; après mon passage à Laguiolle, j'ai véritablement aimé la vie de médecin de campagne, ce médecin de premier recours que vous représentez si bien.

A Éric Brun, mon autre maître de stage. J'ai été ravie d'être ta première interne. Ta relation avec tes patients, ta polyvalence, ta gentillesse font de toi un formidable exemple de médecin de famille dont je me souviendrai.

Aux urgentistes de Montauban, merci pour l'excellente formation que vous m'avez donnée.

Aux cardiologues et neurologues de l'hôpital d'Auch. À Marcel Malbec, merci pour votre implication dans l'enseignement aux internes et votre gentillesse, pour tous ces soirs où vous me boutiez hors du service pour que je ne loupe pas mon TER ; à Mathieu Rigal pour votre humour, votre rigueur et votre esprit interniste. J'ai énormément appris tout au long de mon stage à Auch et en garde un excellent souvenir.

À mes maîtres de stage de SASPAS, Bruno Chicoulaa, Yvon Vicq et Pierre Sébastien. Je me suis sentie immédiatement à l'aise à vos côtés. Merci de m'avoir fait confiance et épaulée tout au long de ce dernier stage pendant lequel j'ai figolé mon apprentissage premier de médecin généraliste.

À Cathy, secrétaire rêvée de tout médecin.

À tous les paramédicaux, infirmiers, aides-soignants dont j'ai croisé la route et qui m'ont tant appris, eux aussi.

À Gaëlle, comment te remercier pour tous ces moments partagés durant ces dix dernières années ? Quoi de plus fort qu'une amitié forgée sur des passions communes. Du Burkina Faso aux conf' d'internat en passant par les footings sur les bords du canal, nos années de colloc' resteront les meilleurs souvenirs de ma vie d'étudiante malgré l'ambiance studieuse et parfois tendue des dimanches soirs de sous-khôles ! A quand la poursuite de notre collaboration, en libéral j'entends ?

À Marie Aude, merci pour tes conseils toujours avisés, ta disponibilité. Ton amitié m'est plus que précieuse. À Pierre.

À Juju, mon aveyronnais préféré. Merci pour notre amitié qui se renforce chaque année un peu plus malgré la distance. Tu fais partie des rares avec qui des heures de discussion semblent ne durer qu'un instant. Si j'avais eu un frère, j'aurais aimé qu'il te ressemble : discret, sensible, droit, plein d'humour, aimant ce qui est Beau.

A Isabelle Serres, amie chère à nos cœurs. Tu sais tout ce que ton amitié représente pour nous, témoin de mariage et marraine de notre fils, tu peux difficilement faire plus partie de la famille. Je te remercie d'être toujours là quand on en a besoin mais aussi et surtout quand ce n'est pas le cas.

À PEM, Maraf, Dorothée et Djaouad, compagnons de galère de la première année. À notre amitié, nos WE de révision, du poulet micro-onde aux tournois de ping-pong...

À mes chers amis de promo, Marine et Mikus, Sarah et Thomas, Marie et Yassine, Adrian, Caillote.

À tous mes co-internes, en particulier Mathieu et Coralie.

Amis GREMistes, merci pour ces soirées de réflexion et à frère Thomas pour son énergie.

A mes amis d'adoption, Mel et Mathieu, Nico, Étienne et Aure, Vanessa et Romain, Pauline, Mathilde.

Citation

"La médecine est au carrefour de l'Art et de la Science,
de la Raison et du Cœur".

Les Hommes en Blanc, André Soubiran.

Sommaire

1	Introduction	1
1.1	Fragilité	1
1.1.1	Le concept de fragilité.....	1
1.1.2	Conséquences de la fragilité.....	1
1.2	Polymédication du sujet âgé	1
1.3	Poids atropinique et sujet âgé.....	3
1.3.1	Atropine : rappel pharmacologique.....	3
1.3.2	Evaluation du poids atropinique	4
1.3.3	Conséquences de l'utilisation de médicaments atropiniques chez le sujet âgé	5
2	Objectifs.....	6
2.1	Principal	6
2.2	Secondaire	6
3	Méthodes	7
3.1	Type d'étude.....	7
3.2	Population d'étude.....	7
3.2.1	Source de la population : la Plateforme d'évaluation des fragilités et de prévention de la dépendance.....	7
3.2.2	Sélection des patients.....	7
3.3	Données recueillies	8
3.4	Critère de jugement	8
3.5	Analyses statistiques	8
3.5.1	Description de la population.....	8
3.5.2	Pour répondre à l'objectif principal	8
3.5.3	Pour répondre à l'objectif secondaire	9
4	Résultats	10
4.1	Sélection de la population.....	10
4.2	Description de la population.....	10
4.3	Choix du seuil de polymédication.....	12
4.4	Objectif principal	13
4.5	Objectif secondaire.....	13
5	Discussion	16
6	Conclusion.....	18
	Références bibliographiques	19
	Annexes	21
	Annexe 1 : Echelle des médicaments anticholinergiques : <i>Anticholinergic Drug Scale</i> [ADS]	21
	Annexe 2 : Liste des médicaments atropiniques de Durán.....	22
	Annexe 3 : Liste des médicaments potentiellement inappropriés chez le sujet âgé (incluant les médicaments atropiniques) de Laroche.....	23
	Annexe 4 : Grille de repérage de la fragilité de la Haute Autorité de Santé	26

1 Introduction

1.1 Fragilité

1.1.1 Le concept de fragilité

La fragilité est définie par la Société française de gériatrie et de gérontologie comme un syndrome gériatrique clinique reflétant une diminution des capacités physiologiques de réserve entraînant une altération des mécanismes d'adaptation au stress. C'est un état dynamique et réversible. Après interventions adaptées, un patient fragile peut revenir à un état pré-fragile voire robuste afin de retarder au maximum l'évolution vers la dépendance, qui elle n'est pas réversible [1].

En France, la fragilité touche 15,5% des patients de plus de 65 ans [1].

Il existe deux grands modèles d'évaluation de la fragilité :

- le modèle de Fried, communément utilisé comme outil de repérage, est basé sur la recherche de 5 critères chez les patients âgés de 65 ans et plus : perte de poids involontaire de plus de 4,5 kg (ou ≥ 5 %) depuis 1 an, épuisement ressenti par le patient, vitesse de marche ralentie, baisse de la force musculaire et sédentarité. Ces critères permettent de distinguer 3 catégories de patients : les patients dits « fragiles » qui présentent au moins 3 de ces critères, les « pré-fragiles » qui en ont 1 ou 2, et les « robustes » qui n'en ont aucun [2].
- le modèle de Rockwood prend en compte des critères fondés sur l'intégration de facteurs cognitifs et sociaux, regroupés sous le terme de fragilité multi-domaines intégrant : cognition, humeur, motivation, motricité, équilibre, capacités pour les activités de la vie quotidienne, nutrition, condition sociale et comorbidités [3,4].

1.1.2 Conséquences de la fragilité

Outre le fait d'être la porte d'entrée vers la dépendance, la fragilité est associée à un excès de mortalité [5], de chute [6], de perte d'autonomie, d'hospitalisation et d'institutionnalisation [1,7].

1.2 Polymédication du sujet âgé

En Europe, le nombre de médicaments prescrits chez les patients âgés ne cesse d'augmenter [8]. Dans une étude française, la prévalence de la polymédication (définie par au moins 4 médicaments) était de 30 % chez les personnes âgées de 60 ans et plus [9].

Il n'existe pas de seuil de nombre de médicaments clairement établi pour définir la polymédication. La plupart des études utilisent arbitrairement la présence d'au moins 5 médicaments [10–12].

Une seule étude a évalué le seuil de nombre de médicaments associé à certains événements chez les sujets âgés en utilisant des courbes *Receiving Operating Curve* (ROC). Il s'agit d'une étude australienne, transversale répétée, dans une cohorte de 1705 hommes âgés de 70 ans ou plus et non institutionnalisés [13]. Les résultats sont présentés dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Seuils du nombre de médicaments associés à divers évènements dans l'étude de Gnjidic et al [13].

Evènements	Seuil du nombre de médicaments	Sensibilité	Spécificité	Aire sous la courbe	Indice de Youden
Fragilité	6,5	47,4	83,6	0,70	0,310
Dépendance	5,5	46,4	75,0	0,62	0,214
Mortalité	4,5	51,2	65,2	0,61	0,164
Chutes	4,5	49,0	67,3	0,60	0,163
Altération cognitive	3,5	53,1	47,9	0,48	0,010

Toujours de façon arbitraire, certains auteurs utilisent le seuil d'au moins 10 médicaments pour définir l'hyperpolymédication [10].

Chez le sujet âgé, certaines conséquences de la polymédication sont bien établies :

- le risque de chute avec les seuils d'au moins 4 [6] ou 5 médicaments [11,13], ou en utilisant le nombre de médicaments considéré comme variable continue [14]
- le risque d'effets indésirables (associé au nombre croissant de médicaments considéré comme variable continue) [15]
- le risque d'interactions médicamenteuses [16]
- le risque de prescription de médicaments potentiellement inappropriés, comme dans la cohorte française REAL de patients atteints de maladie d'Alzheimer [17]
- le risque de confusion [11]
- les risques de dépendance et de mortalité [13].

En revanche, peu d'études se sont intéressées au lien entre polymédication et fragilité :

- dans une étude monocentrique australienne, incluant 204 patients de plus de 60 ans hospitalisés pour chute, les patients fragiles (selon Fried) avaient plus de médicaments en moyenne que les robustes : $9,8 \pm 4,3$ versus $4,4 \pm 3,3$ respectivement, $p < 0,0001$ [14]
- dans une étude transversale chinoise ayant inclus 4000 patients, la polymédication en utilisant le seuil de 4 médicaments ou plus n'était pas associée à la fragilité ou pré-fragilité (selon Fried) versus robustesse [5]
- dans une étude australienne ayant inclus 1705 hommes non institutionnalisés âgés de 70 ans ou plus, la polymédication (≥ 5 médicaments) et l'hyperpolymédication (≥ 10 médicaments) étaient associées à l'état de fragilité (selon Fried) par rapport aux patients robustes. De même, la polymédication et l'hyperpolymédication étaient associées à l'état de pré-fragilité par rapport aux patients robustes [10].

Ainsi, le lien entre polymédication et fragilité n'est pas établi dans la population générale (hommes et femmes), particulièrement en France où le profil de prescription, notamment de psychotropes, est différent [18]. Le seuil du nombre de médicaments associé à la fragilité est également à définir dans cette population.

1.3 Poids atropinique et sujet âgé

1.3.1 Atropine : rappel pharmacologique

L'acétylcholine est un neuromédiateur présent au niveau du système nerveux central (SNC), des synapses neuro-neuronales du système nerveux autonome et de la jonction neuromusculaire. Il existe deux types de récepteurs à l'acétylcholine :

- les récepteurs nicotiques présents au niveau du SNC, de la première synapse neuro-neuronale du système nerveux parasympathique et orthosympathique (Figure 1), et de la jonction neuromusculaire
- les récepteurs muscariniques présents au niveau du SNC et de la synapse neuro-effectrice du système nerveux parasympathique (Figure 1).

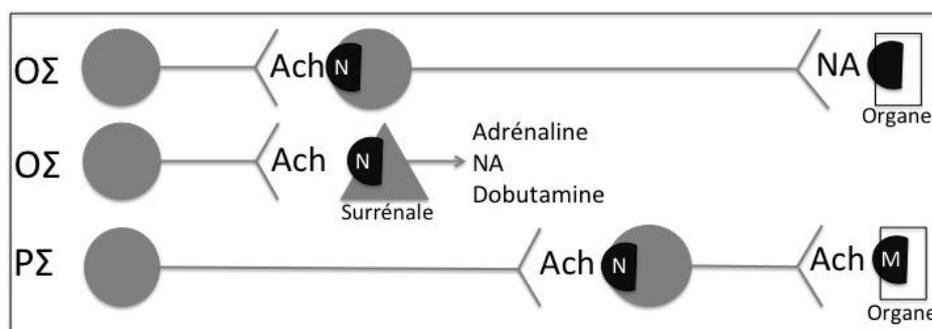


Figure 1 : Représentation du système nerveux autonome

Abréviations : Ach : acétylcholine, N : récepteurs nicotiques, M : récepteurs muscariniques, NA : noradrénaline, OS : orthosympathique, PS : parasympathique.

Ainsi, l'activation des récepteurs muscariniques par l'acétylcholine au niveau de la synapse neuro-effectrice du système nerveux parasympathique se manifeste par un myosis, une diminution du tonus intraoculaire, une bronchoconstriction, une augmentation des sécrétions glandulaires et du péristaltisme intestinal, un ralentissement de la fréquence cardiaque, une diminution du tonus des sphincters (favorisant la miction).

L'atropine est un antagoniste des récepteurs muscariniques. Les effets antimuscariniques ou « atropiniques » [19] sont donc une mydriase, une augmentation de la pression intraoculaire (glaucome), une bronchodilatation, une diminution des sécrétions glandulaires (xérostomie, xérophtalmie, diminution de transpiration), une dysurie, une constipation, une tachycardie. Sur le plan central, les effets atropiniques se manifestent par une désorientation, une confusion, un délire, des hallucinations, des troubles du comportement, des troubles mnésiques pouvant évoluer vers une démence.

Historiquement, l'atropine est extraite de la belladone (*Atropa belladonna*). Le nom de la plante vient de l'italien « *bella donna* » car les femmes italiennes de la Renaissance en utilisaient des extraits sous forme topique afin de provoquer une mydriase à visée esthétique. A haute dose, l'atropine a été utilisée comme poison mortel (troubles du rythme cardiaque) d'où le nom de la substance emprunté à la Parque Atropos qui dans la mythologie grecque coupait définitivement le fil de la vie.

De nombreux médicaments ont des propriétés atropiniques. Celles-ci peuvent être recherchées en thérapeutique. C'est le cas de l'atropine dans le traitement des blocs auriculo-ventriculaires ou en pré-anesthésie, de la scopolamine à visée antinaupathique ou en soins palliatifs pour diminuer les sécrétions, de l'oxybutinine et du bromure de clidinium utilisés comme antispasmodiques respectivement urinaire et digestif, les bromures d'ipratropium ou de tiotropium utilisés comme bronchodilatateurs, le trihexyphenidyle utilisé à visée antiparkinsonienne ou le tropicamide comme collyre mydriatique.

Ces propriétés atropiniques peuvent être des propriétés latérales non recherchées, responsables d'effets indésirables. C'est le cas notamment pour les antihistaminiques H1 de première génération, les neuroleptiques, les antidépresseurs imipraminiques, certains antalgiques comme le néfopam, certains anti-arythmiques comme le disopyramide ; sans oublier de nombreux médicaments utilisés en automédication comme les antitussifs (oxomémazine) par exemple.

1.3.2 Evaluation du poids atropinique

Le concept de « poids atropinique » ou « charge atropinique » est basé sur :

- le fait que la puissance de l'effet atropinique varie entre les différents médicaments ayant des propriétés antimuscariniques
- l'hypothèse que l'association de plusieurs médicaments ayant des effets atropiniques entraîne une sommation de ces effets.

Il existe plusieurs échelles d'évaluation de la charge atropinique [20] :

- l'échelle du risque atropinique ou ARS (*Anticholinergic Risk Scale*) est une échelle biologique et clinique. Elle évalue l'effet atropinique des 500 médicaments les plus prescrits (basé sur une revue de la littérature). Cette évaluation s'est faite en deux temps : le recueil des constantes de dissociation (pKi) de ces médicaments pour les récepteurs muscariniques, puis un avis d'expert (un gériatologue et deux pharmaciens) classant l'effet atropinique en 4 niveaux, de 0 à 3. Le score est de 0 en l'absence de propriété atropinique ; de 1, 2 ou 3 en cas de risque atropinique respectivement faible, modéré ou élevé. Le poids atropinique d'une ordonnance est alors la somme des scores ARS obtenus par chacun des médicaments [21]
- l'échelle du risque cognitif lié aux atropiniques ou ACB (*Anticholinergic Cognitive Burden*) est une échelle biologique et clinique. Elle évalue le risque de déclin cognitif, confusion et démence grâce à un score élaboré par un groupe d'experts en fonction de l'activité atropinique du sérum, de l'affinité des médicaments pour les récepteurs muscariniques et d'une revue de la littérature. Ce score est de 1 si le médicament possède un possible effet

atropinique sur la cognition in vitro mais sans retentissement clinique. Le score est de 2 ou 3 si l'effet atropinique sur la cognition respectivement modéré ou sévère est cliniquement établi. Le score de risque cognitif lié aux atropiniques présents sur une même ordonnance correspond à la somme des scores ACB de chaque médicament [22]

- l'échelle des médicaments anticholinergiques ou ADS (*Anticholinergic Drug Scale*) est une échelle biologique basée sur le niveau d'activité atropinique du sérum des médicaments et le dosage radio-immunologique de l'affinité entre les médicaments et les récepteurs muscariniques de rats (Annexe 1). Les médicaments ont un niveau 0 en l'absence d'activité atropinique décelée, 1 si le médicament possède un potentiel atropinique in vitro seulement, 2 si l'effet atropinique est parfois noté cliniquement mais à des doses élevées et 3 si le risque atropinique est cliniquement élevé. Le score atropinique global est obtenu en réalisant la somme des scores de chaque médicament [23]
- Durán en 2013 a élaboré une liste de 100 médicaments qu'il classe en faible et haut risque atropinique en comparant les différents scores (de 0 à 3) attribués par 7 études (Annexe 2). L'inconvénient est l'absence d'utilisation possible de cette liste comme base pour un calcul de charge atropinique cumulative puisque les médicaments ne sont pas associés à un score [24].

L'échelle ARS n'est pas suffisamment exhaustive sur le plan médicamenteux, notamment en gériatrie, et exclue les médicaments topiques dont le passage systémique n'est pourtant pas négligeable [25]. L'échelle ACB n'est utilisable que pour les effets sur la cognition, elle est donc très limitative dans son utilisation. L'échelle ADS est plus exhaustive que l'échelle ARS mais n'est cependant pas adaptée à la pharmacopée française. La liste de Durán ne permet pas de calculer un poids atropinique global et n'est pas non plus adaptée à la pharmacopée française.

1.3.3 Conséquences de l'utilisation de médicaments atropiniques chez le sujet âgé

En raison des effets indésirables atropiniques, de nombreux médicaments ayant une activité antimuscarinique ont été listés parmi les médicaments potentiellement inappropriés chez le sujet âgé par la société américaine de gérontologie [26]. Cette liste a été adaptée à la pharmacopée française par Laroche et al. (Annexe 3) [27].

Dans une étude réalisée auprès d'une pharmacie toulousaine ayant évalué 3560 médicaments délivrés consécutivement, 33 % avaient des propriétés atropiniques selon la liste ADS enrichie par la liste de Laroche pour correspondre à la pharmacopée française [28].

L'exposition des sujets âgés aux médicaments atropiniques a été associée à un excès de risque de chute [29], au déclin cognitif et à un excès de mortalité [30].

En revanche, aucune étude n'a évalué l'association avec l'état de fragilité.

2 Objectifs

2.1 Principal

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'association entre polymédication et état de fragilité dans une population de sujets âgés en France.

2.2 Secondaire

L'objectif secondaire de cette étude était d'évaluer l'association entre le poids atropinique de l'ordonnance et l'état de fragilité dans une population de sujets âgés en France.

3 Méthodes

3.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude transversale.

3.2 Population d'étude

3.2.1 Source de la population : la Plateforme d'évaluation des fragilités et de prévention de la dépendance

C'est dans le cadre d'une démarche nationale gouvernementale française en vue de prévenir la dépendance des personnes âgées que la « Plateforme d'évaluation des fragilités et de prévention de la dépendance » (PEFPD) a été créée en octobre 2011 au sein de l'hospitalisation de jour gériatrique du Gérotopôle de Toulouse. Cette structure a pour objectif de rechercher les causes responsables de fragilité du sujet âgé, de proposer un plan d'intervention personnalisé adapté à la situation clinique et d'assurer un suivi téléphonique à 1 mois, 3 mois ainsi qu'une reconvoction à 1 an, en lien avec le médecin traitant [31].

Le repérage des patients fragiles dans la population ambulatoire de plus de 65 ans est effectué par le médecin traitant au moyen d'une grille de repérage simple (validée par la Haute Autorité de Santé) qui prend en compte la subjectivité du médecin ainsi que des paramètres cliniques relatifs au risque de fragilité (mode de vie, perte de poids, troubles mnésiques, vitesse de marche...) (Annexe 4).

L'évaluation du patient fragile au sein de la PEFPD est construite autour d'une équipe pluridisciplinaire comprenant une équipe médicale (médecin généraliste et gériatre), une infirmière et une aide-soignante. Les données socio-démographiques, le mode de vie, les antécédents médico-chirurgicaux, les traitements en cours, les allergies sont recueillies. Le patient bénéficie d'un examen clinique médical avec un relevé des principales constantes (poids, taille, tension artérielle, fréquence cardiaque). L'évaluation gérontologique comprend des tests cognitifs et une évaluation nutritionnelle, de l'état anxio-dépressif, de l'autonomie pour les activités, des capacités fonctionnelles et sensorielles, au moyen d'échelles standardisées. Tous les patients bénéficient d'un bilan biologique standard (ionogramme, formule numération sanguine, exploration lipidique, fonction rénale, calcémie, vitamine D), d'un bilan plus approfondi en fonction des comorbidités (diabète, prise d'anticoagulants...) et d'un électrocardiogramme. Au terme de ce premier bilan, le patient peut bénéficier d'avis spécialisés et d'examens complémentaires plus poussés. Les interventions proposées sont adaptées à chaque patient et peuvent concerner plusieurs domaines (médical, nutritionnel, cognitif, fonctionnel, sensoriel ou social) [31].

Les données cliniques et biologiques sont prospectivement recueillies pour chaque patient dans un formulaire standardisé, lequel est secondairement informatisé.

3.2.2 Sélection des patients

Nous avons sélectionné tous les patients vus consécutivement à la PEFPD entre le 1^{er} janvier 2013 et le 31 octobre 2013. Nous avons exclu les patients qui avaient déjà été évalués une première fois à la plateforme.

3.3 Données recueillies

Les données recueillies pour l'étude dans la base de données informatisée étaient le score de fragilité selon Fried, les expositions médicamenteuses au moment de l'examen, l'âge, le genre, les comorbidités, le niveau de scolarité, le lieu de vie (institution ou non), le score au *Mini Mental State Examination* (MMSE).

Les comorbidités ont permis de calculer le score de Charlson [32].

Les expositions médicamenteuses étaient quantifiées par le nombre de principes actifs. Ceux-ci ont été codés par la classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC).

Un retour au formulaire papier a été réalisé pour recueillir les expositions médicamenteuses pour les patients inclus de juin à octobre 2013, et en cas d'informations manquantes ou aberrantes.

3.4 Critère de jugement

Le critère de jugement est le score de fragilité de Fried considéré en variable qualitative binaire : fragile (score de Fried ≥ 3) versus pré-fragile ou robuste (score de Fried < 3).

3.5 Analyses statistiques

3.5.1 Description de la population

Les caractéristiques de la population ont été décrites par la moyenne et l'écart type pour les variables quantitatives à distribution normale, par la médiane et l'intervalle interquartile pour les variables quantitatives à distribution non normale, et par l'effectif et le pourcentage pour les variables qualitatives.

Les caractéristiques de la population ont été comparées entre le groupe des patients fragiles et celui des patients pré-fragiles ou robustes. Pour les variables quantitatives, le t-test ou le test de Wilcoxon-Mann-Withney ont été utilisés en cas de distribution respectivement normale et non paramétrique. Les variables qualitatives ont été comparées par le test du χ^2 ou le test de Fisher selon les effectifs.

3.5.2 Pour répondre à l'objectif principal

La variable d'intérêt est le nombre de principes actifs classés en :

- pas de polymédication
- polymédication
- hyperpolymédication

Le seuil de nombre de principes actifs pour définir la polymédication associée au critère de jugement principal a été déterminé par régression logistique et création de courbe ROC. Le nombre de principes actifs avec l'indice de Youden le plus élevé correspondait au seuil de polymédication (même méthodologie que dans l'étude australienne précédemment citée) [13].

L'hyperpolymédication était définie par le seuil arbitraire mais consensuel d'au moins 10 principes actifs.

Le lien entre le nombre de principes actifs et le critère de jugement principal a été analysé par régression logistique. Les variables d'ajustement étaient l'âge, le genre, le score de comorbidités de Charlson, le niveau de scolarité considéré en 3 classes (jusqu'à l'école élémentaire, collège ou lycée, études supérieures), le lieu de vie (institution ou non), un état cognitif faible (défini par un score au MMSE inférieur à 24 points). L'ajustement sur les comorbidités est essentiel car c'est un facteur de confusion ou modificateur d'effet important entre polymédication d'une part et fragilité d'autre part [12,33].

Les variables significatives au seuil de 20% en analyse univariée ont été incluses dans le modèle multivarié (procédure pas à pas descendante). Le seuil de significativité en analyse multivariée était de 5%. L'adéquation des modèles était évaluée par le test de Hosmer et Lemeshow.

3.5.3 Pour répondre à l'objectif secondaire

Le poids atropinique de chaque ordonnance a été calculé comme suit :

- présence des médicaments de la liste des médicaments atropiniques de l'ADS
- exclusion des médicaments de cette liste ayant un score à 1 en raison d'un potentiel atropinique *in vitro* mais qui ne sont pas présents dans la liste de Durán ni de Laroche car dépourvus d'effet atropinique clinique (par exemple, le furosémide)
- ajout des médicaments de la pharmacopée française à effet atropinique clinique présents dans la liste de Laroche. Un score de 2 ou de 3 leur a été attribué en fonction d'un avis d'expert déjà réalisé dans une autre étude française [28]
- la somme des scores de chaque principe actif a été réalisée pour chaque patient afin de définir un score global.

Nous avons successivement regardé le lien entre le critère de jugement et :

- la présence d'au moins un médicament atropinique tel que défini ci-dessus
- le poids atropinique, catégorisé en 0, 1 ou 2 et ≥ 3 . En effet, le poids atropinique moyen dans l'étude française sus-citée était de 1,8 [28].

Les variables d'ajustement sont identiques à celles utilisées pour répondre à l'objectif principal, avec en plus la polymédication définie par les seuils établis en fonction des courbes ROC. Des modèles de régression logistique ont été conduits de façon similaire à l'analyse principale.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SAS 9.3™ (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA).

4 Résultats

4.1 Sélection de la population

A partir de 511 patients évalués à la PEFPD entre le 01 janvier 2013 et le 31 octobre 2013, 437 patients ont été sélectionnés pour l'étude (Figure 2). Parmi eux, 227 étaient fragiles, 176 étaient pré-fragiles et 34 étaient robustes.

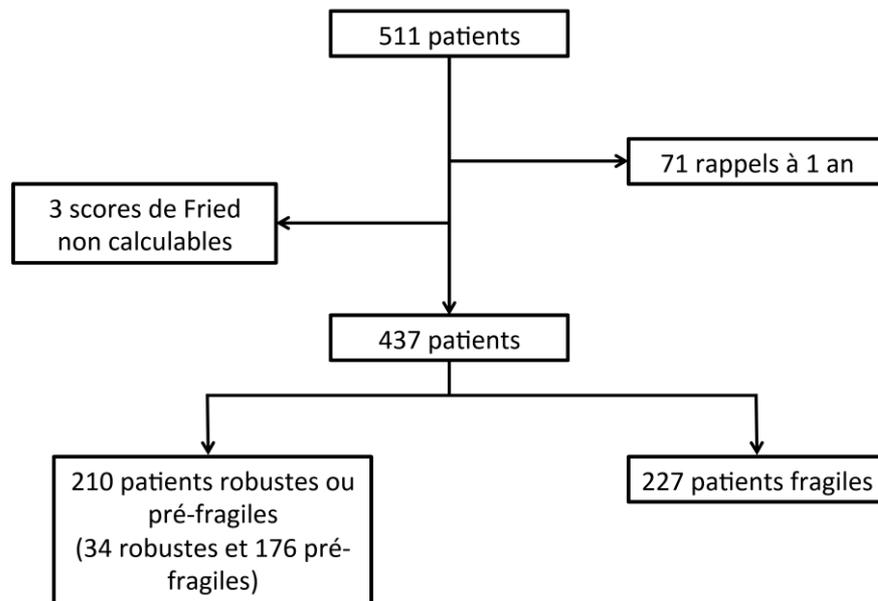


Figure 2 : Sélection de la population - Flowchart

4.2 Description de la population

Les caractéristiques de la population sont décrites dans le Tableau 2.

L'âge moyen de la population était de $83,05 \pm 6,15$ ans et 62,7% étaient des femmes. La population était majoritairement ambulatoire puisque seuls 2,5% des patients étaient institutionnalisés. Le nombre de médicaments médian était de 6 ± 4 (extrêmes : 0-19). Parmi les patients exposés à au moins un médicament atropinique, le poids atropinique médian était de 2,0.

Les patients fragiles étaient plus âgés, avaient plus de comorbidités, étaient plus souvent institutionnalisés et avaient un score MMSE plus faible que les patients pré-fragiles ou robustes.

Le niveau d'étude et la proportion de femmes n'étaient pas statistiquement différents entre les deux groupes (Tableau 2).

Le nombre de médicaments médian était plus élevé dans le groupe des patients fragiles (6 ± 5 versus 5 ± 4 , $p=0,008$), tout comme le pourcentage de patients exposés à au moins un médicament atropinique (20,7% versus 11,4%, $p=0,009$) et le pourcentage de patients exposés à un poids atropinique ≥ 3 (8,4% versus 5,2%, $p=0,03$).

Tableau 2 : Caractéristiques de la population d'étude

	Total (n=437)	Fragiles (n=227)	Pré-fragiles ou robustes (n=210)	p
Age, moyenne ± ET	83,05 ± 6,15	84,80 ± 5,77	81,15 ± 5,99	<0,0001
Femmes, n (%)	274 (62,7%)	143 (63,0%)	131 (62,4%)	0,9
Score de Charlson				0,003
0, n (%)	92 (21,0%)	33 (14,5%)	59 (28,1%)	
1-2, n (%)	202 (46,2%)	108 (47,6%)	94 (44,8%)	
3-4, n (%)	88 (20,1%)	51 (22,5%)	37 (17,6%)	
≥ 5, n (%)	55 (12,6%)	35 (15,4%)	20 (9,5%)	
Scolarité*				0,1
Aucune	26 (5,9%)	14 (6,2%)	12 (5,7%)	
Primaire	186 (42,6%)	104 (45,8%)	82 (39,0%)	
Collège	82 (18,8%)	47 (20,7%)	35 (16,7%)	
Lycée	41 (9,4%)	15 (6,6%)	26 (12,4%)	
Supérieur	88 (20,1%)	42 (18,5%)	46 (21,9%)	
Lieu de vie**				0,04
Domicile	425 (97,5%)	217 (96,0%)	208 (99,0%)	
MMSE				
Médiane ± IIQ	26±6	24±8	27±5	<0,0001
< 24, n (%)	167 (38,2%)	111 (48,9%)	56 (26,7%)	<0,0001
Nombre médicaments, médiane ± IIQ (extrêmes)	6 ± 4 (0-19)	6±5 (0-19)	5±4 (0-15)	0,008
Exposition atropinique				
≥ 1 médicament atropinique	71 (16,2%)	47 (20,7%)	24 (11,4%)	0,009
Poids atropinique				0,03
0	366 (83,7%)	180 (79,3%)	186 (88,6%)	
1-2	41 (9,3%)	28 (12,3%)	13 (6,2%)	
≥ 3	30 (6,9%)	19 (8,4%)	11 (5,2%)	

* 14 valeurs manquantes

** 1 valeur manquante

Abréviations : ET : écart-type ; IIQ : intervalle interquartile

4.3 Choix du seuil de polymédication

La courbe ROC exprimant l'association entre le nombre de médicaments et l'état de fragilité est représentée en Figure 3 (aire sous la courbe : 58%). L'indice de Youden était le plus élevé avec le seuil d'au moins 6 médicaments (Tableau 3).

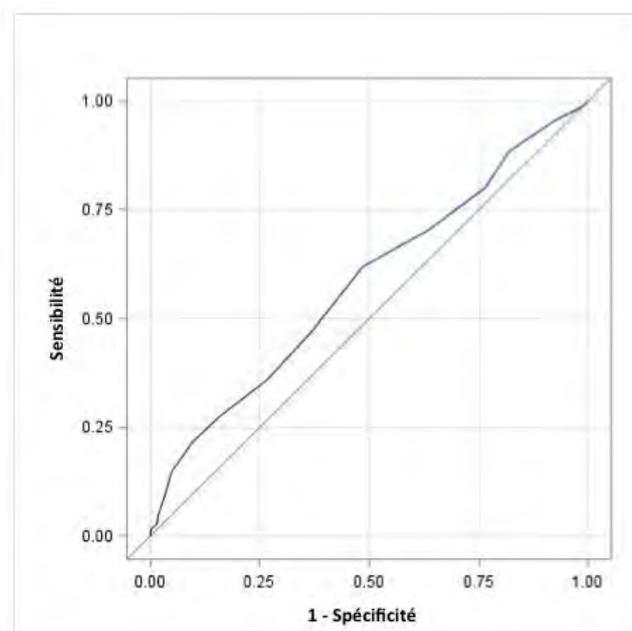


Figure 3 : Courbe ROC représentant l'association entre le nombre de médicaments et l'état de fragilité (aire sous la courbe : 58%)

Tableau 3 : Caractéristiques des différents seuils de polymédication testés

Seuil de polymédication (nombre de médicaments)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Indice de Youden
≥ 3	88,11	19,52	0,08
≥ 4	79,74	24,76	0,04
≥ 5	70,04	37,62	0,08
≥ 6	61,67	52,38	0,14
≥ 7	46,7	63,81	0,11
≥ 8	35,68	73,81	0,09
≥ 9	27,31	84,29	0,12
≥ 10	14,54	95,24	0,10
≥ 11	8,37	97,14	0,06
≥ 12	4,85	98,10	0,03

4.4 Objectif principal

Les résultats des analyses univariées et multivariées sont représentés dans le Tableau 4.

En analyse multivariée, la polymédication (≥ 6 médicaments) était indépendamment associée à l'état de fragilité (OR 1,66 IC 95% [1,06-2,60], $p=0,002$), tout comme l'hyperpolymédication (OR 3,52 IC 95% [1,87-6,64], $p<0,0001$). Les autres variables indépendamment associées à l'état de fragilité étaient l'âge élevé et un score au MMSE inférieur à 24.

Tableau 4 : Régression logistique évaluant le lien entre polymédication et fragilité.

Variable	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Age			<0,0001			<0,0001
< 80 ans	1	-	-	1	-	-
80-84 ans	2,49	1,51-4,12	0,0004	2,55	1,56-4,46	0,0003
85-89 ans	3,11	1,81-5,37	<0,0001	3,05	1,81-5,69	<0,0001
≥ 90 ans	8,03	3,80-16,95	<0,0001	7,58	3,73-17,88	<0,0001
Sexe féminin	1,03	0,70-1,53	0,9	-	-	-
Score de Charlson			0,003			-
0, n (%)	1	-	-	-	-	-
1-2, n (%)	2,05	1,24-3,41	0,005	-	-	-
3-4, n (%)	2,46	1,35-4,49	0,003	-	-	-
≥ 5 , n (%)	3,13	1,56-6,27	0,001	-	-	-
Scolarité			0,4			-
Aucune ou primaire	1	-	-	-	-	-
Collège ou lycée	0,81	0,52-1,26	0,3	-	-	-
Supérieur	0,73	0,44-1,20	0,2	-	-	-
Lieu de vie en EHPAD	4,31	0,92-20,20	0,06	-	-	-
MMSE < 24	2,63	1,76-3,93	<0,0001	2,22	1,45-3,39	0,0002
Nombre médicaments			0,0008			0,0003
<6	1	-	-	1	-	-
6-9	1,44	0,95-2,17	0,08	1,66	1,06-2,60	0,02
≥ 10	3,10	1,71-5,59	0,0002	3,52	1,87-6,64	<0,0001

4.5 Objectif secondaire

Les résultats des analyses univariées et multivariées concernant l'association entre l'exposition à au moins un médicament atropinique et l'état de fragilité sont représentés dans le Tableau 5.

En analyse multivariée, l'exposition à au moins un médicament atropinique était associée à l'état de fragilité (OR 1,97 IC 95% [1,10-3,53], $p=0,02$), indépendamment de la polymédication (OR 1,85 IC 95% [1,21-2,82], $p=0,004$). Les autres variables associées à l'état de fragilité étaient l'âge élevé et un score au MMSE inférieur à 24.

Tableau 5 : Régression logistique évaluant le lien entre exposition à au moins un médicament atropinique et fragilité.

Variable	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Age			<0,0001	-	-	<0,0001
< 80 ans	1	-	-	1	-	-
80-84 ans	2,49	1,51-4,12	0,0004	2,62	1,55-4,45	0,0003
85-89 ans	3,11	1,81-5,37	<0,0001	3,31	1,87-5,86	<0,0001
≥ 90 ans	8,03	3,80-16,95	<0,0001	8,62	3,93-18,93	<0,0001
Femme	1,03	0,70-1,53	0,9	-	-	-
Charlson			0,003	-	-	-
0, n (%)	1	-	-	-	-	-
1-2, n (%)	2,05	1,24-3,41	0,005	-	-	-
3-4, n (%)	2,46	1,35-4,49	0,003	-	-	-
≥ 5, n (%)	3,13	1,56-6,27	0,001	-	-	-
Scolarité			0,4	-	-	-
Aucune ou primaire	1	-	-	-	-	-
Collège ou lycée	0,81	0,52-1,26	0,3	-	-	-
Supérieur	0,73	0,44-1,20	0,2	-	-	-
Lieu de vie en EHPAD	4,31	0,92-20,20	0,06	-	-	-
MMSE < 24	2,63	1,76-3,93	<0,0001	2,21	1,44-3,38	0,0003
Nombre médicaments ≥ 6 vs <6	1,77	1,21-2,59	0,003	1,85	1,21-2,82	0,004
Exposition atropinique	2,02	1,19-3,45	0,009	1,97	1,10-3,53	0,02

Les résultats des analyses univariées et multivariée concernant l'association entre poids atropinique de l'ordonnance et état de fragilité sont représentés dans le Tableau 6.

Du fait d'une interaction entre le poids atropinique et l'âge, les analyses ont été stratifiées sur l'âge en deux classes (seuil : médiane d'âge, 85 ans). L'analyse multivariée dans la strate d'âge ≥ 85 ans n'a pas été possible car seuls 9 patients avaient un poids atropinique ≥ 3 (4 patients pré-fragiles et 5 patients fragiles).

En analyse multivariée chez les patients âgés de moins de 85 ans, le poids atropinique était indépendamment associé à l'état de fragilité ($p=0,01$). Par rapport aux patients ayant un poids atropinique de l'ordonnance nul, ceux avec un poids atropinique ≥ 3 étaient significativement plus fragiles (OR : 3,84 IC 95% [1,43-10,34], $p=0,008$).

Tableau 6 : Régression logistique évaluant le lien entre poids atropinique et fragilité.

Variable	Analyse univariée			Analyse multivariée chez les patients < 85 ans (n=272)		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Age			<0,0001	-	-	-
< 80 ans	1	-	-	-	-	-
80-84 ans	2,49	1,51-4,12	0,0004	-	-	-
85-89 ans	3,11	1,81-5,37	<0,0001	-	-	-
≥ 90 ans	8,03	3,80-16,95	<0,0001	-	-	-
Femme	1,03	0,70-1,53	0,9	-	-	-
Charlson			0,003	-	-	0,03
0, n (%)	1	-	-	1	-	-
1-2, n (%)	2,05	1,24-3,41	0,005	1,84	0,88-3,85	0,1
3-4, n (%)	2,46	1,35-4,49	0,003	1,91	0,83-4,40	0,1
≥ 5, n (%)	3,13	1,56-6,27	0,001	4,14	1,65-10,39	0,002
Scolarité			0,4	-	-	-
Aucune ou primaire	1	-	-	-	-	-
Collège ou lycée	0,81	0,52-1,26	0,3	-	-	-
Supérieur	0,73	0,44-1,20	0,2	-	-	-
Lieu de vie en EHPAD	4,31	0,92-20,20	0,06	-	-	-
MMSE < 24	2,63	1,76-3,93	<0,0001	1,83	1,03-3,24	0,04
Nombre médicaments ≥ 6 vs <6	1,77	1,21-2,59	0,003	-	-	-
Poids atropinique	1,86	1,24-2,79	0,002	-	-	0,01
0	1	-	-	1	-	-
1-2	2,22	1,12-4,43	0,02	1,97	0,85-4,54	0,1
≥ 3	1,78	0,83-3,86	0,1	3,84	1,43-10,34	0,008

5 Discussion

Cette étude montre une association entre l'état de fragilité et la polymédication (seuil : ≥ 6 principes actifs), ainsi que l'hyperpolymédication (seuil : ≥ 10 principes actifs). Dans l'ensemble de la population et indépendamment de la polymédication, l'exposition à au moins un médicament atropinique était également associée à l'état de fragilité, tout comme un poids atropinique ≥ 3 chez les patients de moins de 85 ans.

Notre étude montre un seuil de polymédication ≥ 6 médicaments pour l'association à la fragilité, avec cependant des performances diagnostiques peu importantes (aire sous la courbe : 58%). Cette estimation est très proche de celle mise en évidence par la seule étude visant à définir le seuil de polymédication, qui montrait un seuil à 6,5 [13]. Notons que les performances diagnostiques des seuils de polymédication mis en évidence dans cette étude n'étaient pas non plus très importantes (Tableau 1). Enfin, l'étude de Gnjidic et al. était restreinte à une population d'hommes institutionnalisés et avec une faible proportion de patients fragiles (9,5%).

L'association entre fragilité et polymédication d'une part, fragilité et hyperpolymédication d'autre part était également retrouvée dans l'étude australienne ayant inclus 1705 hommes non institutionnalisés âgés de 70 ans ou plus (49,9% de patients robustes, 40,7% de pré-fragiles et 9,4% de fragiles) [10]. Dans cette étude, les analyses étaient également ajustées sur l'âge, le niveau d'éducation, le MMSE et les comorbidités. Cependant, les auteurs n'ont pas utilisé le score de Charlson mais une liste de maladies (variables catégorisées en 0, 1, ≥ 2 maladies). Par rapport aux patients robustes, la polymédication et l'hyperpolymédication était associées à l'état de pré-fragilité (respectivement, OR 1,53 IC 95% [1,20-1,95] et OR 1,94 IC 95% [1,04-3,59]) ainsi qu'à l'état de fragilité (respectivement, OR 2,55 IC 95% [1,69-3,84] et OR 5,80 IC 95% [2,90-11,61]). Nos estimations étaient plus faibles : OR 1,66 IC 95% [1,06-2,60] pour la polymédication (≥ 6 médicaments) et OR 3,52 IC 95% [1,87-6,64] pour l'hyperpolymédication. Cependant, nous avons comparé les patients fragiles aux patients pré-fragiles ou robustes, et notre population comprenait très peu de patients robustes (7,8%). Les intervalles de confiance d'estimation de la polymédication et de l'hyperpolymédication se recoupaient dans l'étude de Gnjidic comme dans la nôtre. Enfin, le travail de Gnjidic et al. comportait une étude transversale répétée à deux ans. La polymédication initiale était également associée à l'état de fragilité versus état robuste (OR 2,45 IC 95% [1,42-4,23]) ainsi qu'à l'état de pré-fragilité versus état robuste (OR 1,59 IC 95% [1,20-2,10]) à deux ans.

Dans notre étude, la présence d'au moins un médicament atropinique avait le même poids que la polymédication (OR 1,97 IC 95% [1,10-3,53] et OR 1,85 IC 95% [1,22-2,82] respectivement). Chez les patients de moins de 85 ans, seul un poids atropinique ≥ 3 était associé à l'état de fragilité. A notre connaissance, aucune autre étude n'a recherché l'association entre état de fragilité et exposition aux médicaments atropiniques.

Ces résultats sont néanmoins importants puisqu'une récente étude d'intervention comparative a montré que la diminution de la charge atropinique améliorait l'état cognitif chez des patients institutionnalisés [34]. De telles études d'intervention auraient donc leur place dans la prévention de la fragilité ou de la dépendance.

Afin de calculer le poids atropinique, nous avons pris en compte les médicaments à effet atropinique clinique des listes de Durán et de Laroche afin, pour cette dernière, de correspondre à la pharmacopée française. Nous avons attribué à ces médicaments le poids atropinique de l'ADS. Pour les médicaments utilisés en France de la liste de Laroche non présents dans l'ADS, nous leur avons attribué un poids atropinique de 2 ou 3 selon avis d'experts pharmacologues. Cette méthodologie a déjà été utilisée pour d'autres études françaises [28] mais n'est cependant pas validée. Enfin, le manque de puissance nous a empêché d'évaluer le poids atropinique chez les patients de plus de 85 ans.

Cette étude présente plusieurs forces. C'est la première étude s'intéressant à la détermination d'un seuil de polymédication chez le patient âgé en population générale ainsi qu'à l'estimation du lien entre la fragilité et l'exposition à un médicament atropinique. L'inclusion des patients était prospective et standardisée. Les deux groupes de patients (fragiles et pré-fragiles ou robustes) étaient équilibrés en terme d'effectifs. Il y avait très peu de données manquantes. Enfin les analyses ont été ajustées sur les principaux facteurs de confusion ou modificateurs d'effets potentiels.

Néanmoins, certaines limites doivent être soulignées. Il s'agit d'une étude transversale ne permettant pas d'affirmer un lien de causalité. La population est composée de patients adressés à la PEFPD par des médecins généralistes sensibilisés à l'approche gérontologique du patient âgé. En conséquence, le nombre de médicaments ainsi que le poids atropinique de l'ordonnance sont peut-être sous-estimés par rapport à la population générale. Les patients institutionnalisés ne représentaient que 2,5% de la population d'étude et nos résultats ne peuvent donc pas être extrapolés à ces patients. Les expositions médicamenteuses étaient recueillies par l'interrogatoire et les courriers ou ordonnances du médecin généraliste. Ainsi, on ne peut éliminer un biais d'information, par exemple un biais de mémorisation concernant l'automédication. Par exemple, l'oxoméazine (sirop antitussif) était le troisième médicament à fort poids atropinique délivré en pharmacie dans l'étude en pharmacie de ville toulousaine [28]. Des facteurs de confusion résiduels ont pu ne pas être pris en compte. Enfin, comme souligné précédemment, le manque de puissance n'a pas permis de préciser l'association entre le poids atropinique et l'état de fragilité chez les patients de plus de 85 ans.

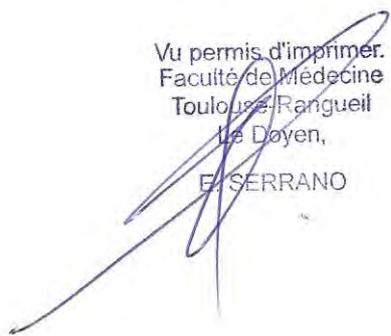
6 Conclusion

Il existe un lien entre l'état de fragilité du sujet âgé et l'exposition à plus de 6 médicaments d'une part, et l'exposition aux médicaments atropiniques d'autre part. Des études prospectives paraissent donc utiles afin de confirmer ce lien de causalité et de préciser l'impact de mesures d'interventions.



Professeur Bruno VELLAS
CHU LA GRAVE - CASSELRARDIT
SERVICE DE MÉDECINE INTERNE ET GÉRONTOLOGIE CLINIQUE
170, avenue de Casselardit - TSA 40031
31059 TOULOUSE Cedex 9

Toulouse le 16.09.14



Vu permis d'imprimer.
Faculté de Médecine
Toulouse Rangueil
Le Doyen,
E. SERRANO

Références bibliographiques

- [1] Haute Autorité de Santé. Comment repérer la fragilité en soins ambulatoires ? 2013. Consultable sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/fiche_parcours_fragilite_vf.pdf (accès le 1^{er} septembre 2014).
- [2] Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M146–56.
- [3] Rockwood K, Stadnyk K, MacKnight C, McDowell I, Hébert R, Hogan DB. A brief clinical instrument to classify frailty in elderly people. *Lancet* 1999;353:205–6.
- [4] Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005;173:489–95.
- [5] Woo J, Leung J. Multi-morbidity, dependency, and frailty singly or in combination have different impact on health outcomes. *Age (Dordr)* 2014;36:923–31.
- [6] Wu TY, Chie WC, Yang RS, Liu JP, Kuo KL, Wong WK, et al. Factors associated with falls among community-dwelling older people in Taiwan. *Ann Acad Med Singap* 2013;42:320–7.
- [7] Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet* 2013;381:752–62.
- [8] Wise J. Polypharmacy: a necessary evil. *BMJ* 2013;347:f7033.
- [9] Husson N, Wafra G, Laurain M-C, Perret-Guillaume C, Niemier J-Y, Miget P, et al. Characteristics of polymedicated (≥ 4) elderly: a survey in a community-dwelling population aged 60 years and over. *J Nutr Health Aging* 2014;18:87–91.
- [10] Gnjjidic D, Hilmer SN, Blyth FM, Naganathan V, Cumming RG, Handelsman DJ, et al. High-risk prescribing and incidence of frailty among older community-dwelling men. *Clin Pharmacol Ther* 2012;91:521–8.
- [11] Hubbard RE, O'Mahony MS, Woodhouse KW. Medication prescribing in frail older people. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:319–26.
- [12] Turner JP, Shakib S, Singhal N, Hogan-Doran J, Prowse R, Johns S, et al. Prevalence and factors associated with polypharmacy in older people with cancer. *Support Care Cancer* 2014;22:1727–34. doi:10.1007/s00520-014-2171-x.
- [13] Gnjjidic D, Hilmer SN, Blyth FM, Naganathan V, Waite L, Seibel MJ, et al. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol* 2012;65:989–95.
- [14] Bennett A, Gnjjidic D, Gillett M, Carroll P, Matthews S, Johnell K, et al. Prevalence and impact of fall-risk-increasing drugs, polypharmacy, and drug-drug interactions in robust versus frail hospitalised falls patients: a prospective cohort study. *Drugs Aging* 2014;31:225–32.
- [15] Hanlon JT, Pieper CF, Hajjar ER, Sloane RJ, Lindblad CI, Ruby CM, et al. Incidence and predictors of all and preventable adverse drug reactions in frail elderly persons after hospital stay. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61:511–5.
- [16] Stegemann S, Ecker F, Maio M, Kraahs P, Wohlfart R, Breitzkreutz J, et al. Geriatric drug therapy: neglecting the inevitable majority. *Ageing Res Rev* 2010;9:384–98.
- [17] Montastruc F, Gardette V, Cantet C, Piau A, Lapeyre-Mestre M, Vellas B, 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;69:1589–97.

- [18] Palmaro A, Lapeyre-Mestre M. Comparaison des données d'utilisation des médicaments psychoactifs ayant un potentiel d'abus et de dépendance. Impact de la réglementation sur les niveaux d'usage. Rapport à L'agence Nationale de Sécurité du Médicament. 2011.
- [19] Montastruc J-L, Durrieu G, Sommet A, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M. Anticholinergics, antimuscarinics or atropinics? About the words in pharmacology. *Br J Clin Pharmacol* 2010;69:561–2.
- [20] Mebarki S, Trivalle C. Echelles d'évaluation de l'effet anticholinergique des médicaments. *Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie* 2012;12:131–8.
- [21] Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med* 2008;168:508–13.
- [22] Boustani MA, Campbell N, Munger S, Maidment ID, Fox C. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging Health* 2008;4:311–20..
- [23] Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Culp KR. The Anticholinergic Drug Scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. *J Clin Pharmacol* 2006;46:1481–6.
- [24] Durán CE, Azernai M, Vander Stichele RH. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:1485–96.
- [25] Huber M, Kölzsch M, Stahlmann R, Hofmann W, Bolbrinker J, Dräger D, et al. Ophthalmic drugs as part of polypharmacy in nursing home residents with glaucoma. *Drugs Aging* 2013;30:31–8.
- [26] American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:616–31.
- [27] Laroche M-L, Charnes J-P, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:725–31.
- [28] Montastruc F, Retailleau E, Rousseau V, Bagheri H, Montastruc J-L. Atropinic burden of prescription forms in France: a study in community pharmacies in 2013. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70:1147–8.
- [29] Wilson NM, Hilmer SN, March LM, Cameron ID, Lord SR, Seibel MJ, et al. Associations between drug burden index and falls in older people in residential aged care. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:875–80.
- [30] Fox C, Richardson K, Maidment ID, Savva GM, Matthews FE, Smithard 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;59:1477–83.
- [31] Subra J, Gillette-Guyonnet S, Cesari M, Oustric S, Vellas B, Platform Team. The integration of frailty into clinical practice: preliminary results from the Gérontopôle. *J Nutr Health Aging* 2012;16:714–20.
- [32] Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373–83.
- [33] Payne RA, Abel GA, Avery AJ, Mercer SW, Roland MO. Is polypharmacy always hazardous? A retrospective cohort analysis using linked electronic health records from primary and secondary care. *Br J Clin Pharmacol* 2014;77:1073–82.
- [34] Kersten H, Molden E, Tolo IK, Skovlund E, Engedal K, Wyller TB. Cognitive effects of reducing anticholinergic drug burden in a frail elderly population: a randomized controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2013;68:271–8.

Annexes

Annexe 1 : Echelle des médicaments anticholinergiques : *Anticholinergic Drug Scale [ADS]*

Carnahan RM et al. The Anticholinergic Drug Scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. *J Clin Pharmacol* 2006;46:1481–6.

Traduction française d'après Mebarki S, Trivalle C. Echelles d'évaluation de l'effet anticholinergique des médicaments. *Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie* 2012;12:131–8.

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

Annexe 2 : Liste des médicaments atropiniques de Durán

Durán CE et al. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. Eur J Clin Pharmacol 2013;69:1485–96.

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		
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 des médicaments potentiellement inappropriés chez le sujet âgé (incluant les médicaments atropiniques) de Laroche

Laroche M-L et al. Potentially inappropriate medications in the elderly: a list adapted to French medical practice . Rev Med Interne 2009 Jul;30(7):592-601.

Tableau 1
Liste française des médicaments potentiellement inappropriés chez les personnes de 75 ans et plus

	Critères	Principales spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques
Critères avec un rapport bénéfice/risque défavorable				
<i>Antalgiques</i>				
1	Indométacine par voie générale	Chrono-Indocid [®] , Indocid [®] , Dolcidium [®] Gé	Effets indésirables neuropsychiques, à éviter chez les personnes âgées ; prescription de 2 ^e intention	Autres AINS sauf phénylbutazone
2	Phénylbutazone	Butazolidine [®]	Effets indésirables hématologiques sévères, à éviter	Autres AINS sauf indométacine par voie générale
3	Association d'au moins deux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)		Pas d'augmentation de l'efficacité et multiplication du risque d'effet indésirable	Un seul AINS
<i>Médicaments ayant des propriétés anticholinergiques</i>				
4	Antidépresseurs imipraminiques : clomipramine, amoxapine, amitriptyline, maprotiline, dosulépine, doxépine, trimipramine, imipramine	Anafranil [®] , Défanyl [®] , Laroxyl [®] , Elavil [®] , Ludiomil [®] , Prothiaden [®] , Quitaxon [®] , Surmontil [®] , Tofranil [®]	Effets anticholinergiques et effets cardiaques sévères. Les antidépresseurs imipraminiques semblent plus efficaces que les IRS sur certaines dépressions, toutefois le rapport bénéfice/risque chez les personnes âgées est moins favorable. Prescription de 2 ^e intention	Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine (IRS), inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)
5	Neuroleptiques phénothiazines : chlorpromazine, fluphénazine, propéricazine, lévomépromazine, pipotiazine, cyamémazine, perphénazine	Largactil [®] , Moditen [®] , Modécate [®] , Neuleptil [®] , Nozinan [®] , Piportil [®] , Tercian [®] , Trilifan Retard [®]	Effets anticholinergiques. Prescription de 2 ^e intention	Neuroleptiques non phénothiazines avec une activité anticholinergique moindre (clozapine, rispéridone, olanzapine, amisulpride, quétiapine), méprobamate
6	Hypnotiques aux propriétés anticholinergiques : doxylamine, acéprométazine en association, alimémazine	Donormyl [®] , Noctran [®] , Mépronazine [®] , Théralène [®]	Effets anticholinergiques et effets négatifs sur la cognition	Hypnotiques benzodiazépines ou apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire, à dose inférieure ou égale à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune
7	Antihistaminiques H1 : prométhazine, méquitazine, alimémazine, carbinoxamine, hydroxyzine, bromphéniramine, dexchlorphéniramine, dexchlorphéniramine-bétaméthasone, cyproheptadine, buclizine	Phénergan [®] , Primalan [®] , Quitadril [®] , Théralène [®] , Sirop Teyssède [®] , Allergeron [®] , Atarax [®] , Dimégan [®] , Polaramine [®] , Célestamine [®] , Périactine [®] , Aphilan [®]	Effets anticholinergiques, somnolences, vertiges	Cétirizine, desloratadine, loratadine
8	Antispasmodiques avec des propriétés anticholinergiques : oxybutinine, toltérodine, solifénacine	Ditropan [®] , Driptane [®] , Détrusitol [®] , Vésicare [®]	Effets anticholinergiques, à éviter dans la mesure du possible	Trospium ou autres médicaments avec moins d'effet anticholinergique
9	Association de médicaments ayant des propriétés anticholinergiques		Association dangereuse chez les personnes âgées	Pas d'association
<i>Anxiolytiques, hypnotiques</i>				
10	Benzodiazépines et apparentés à longue demi-vie (≥ 20 heures) : bromazépam, diazépam, chlordiazépoxide, prazépam, clobazam, nordazépam, loflazépate, nitrazépam, flunitrazépam, clorazépate, clorazépate-acépromazine, aceprométazine, estazolam	Lexomil [®] , Valium [®] , Novazam [®] Gé, Librax [®] , Lysanxia [®] , Urbanyl [®] , Nordaz [®] , Victan [®] , Mogadon [®] , Rohypnol [®] , Tranxene [®] , Noctran [®] , Nuctalon [®]	Action plus marquée des benzodiazépines à longue demi-vie avec l'âge : augmentation du risque d'effets indésirables (sommolence, chute...)	Benzodiazépines ou apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire, à dose inférieure ou égale à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune
<i>Antihypertenseurs</i>				
11	Antihypertenseurs à action centrale : méthylodopa, clonidine, moxonidine, rilménidine, guanfacine	Aldomet [®] , Catapressan [®] , Physiotens [®] , Hyperium [®] , Estalic [®]	Personnes âgées plus sensibles à ces médicaments : effet sédatif central, hypotension, bradycardie, syncope	Autres anti-hypertenseurs, sauf inhibiteurs calciques à libération immédiate et réserpine
12	Inhibiteurs calciques à libération immédiate : nifédipine, nifédipine	Adalate [®] , Loxen [®] 20 mg	Hypotension orthostatique, accident coronaire ou cérébral	Autres antihypertenseurs, sauf antihypertenseurs à action centrale et réserpine
13	Réserpine	Tensionorme [®]	Sommolence, syndrome dépressif, trouble digestif	Tous autres anti-hypertenseurs, sauf inhibiteurs calciques à libération immédiate et antihypertenseurs à action centrale
<i>Antiarythmiques</i>				
14	Digoxine > 0,125 mg/j ou digoxine avec concentration plasmatique > 1,2 ng/ml		Personnes âgées plus sensibles à l'action de la digoxine. Il est plus juste de considérer une dose de digoxine qui conduirait à une concentration plasmatique supérieure à 1,2 ng/ml comme inappropriée ; à défaut de cette information, la dose moyenne de 0,125 mg/j est recommandée pour minimiser le risque d'effet indésirable	Digoxine ≤ 0,125 mg/j ou digoxine avec concentration plasmatique entre 0,5 et 1,2 ng/ml
15	Disopyramide	Isorhyth [®] , Rythmodan [®]	Insuffisance cardiaque et effet anticholinergique	Amiodarone, autres anti-arythmiques
<i>Antiagrégant plaquettaire</i>				
16	Ticlopidine	Ticlid [®]	Effets indésirables hématologiques et hépatiques sévères	Clopidogrel, aspirine
<i>Médicaments gastro-intestinaux</i>				
17	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.
18	Laxatifs stimulants : bisacodyl, docusate, huile de ricin, picosulfate, laxatifs anthracéniques à base de cascara, sennosides, bourdaine, Séné, aloès du Cap...	Contalax [®] , Dulcolax [®] , Prépacol [®] , Jamlène [®] , Fructines [®]	Exacerbation de l'irritation colique	Laxatifs osmotiques

	Critères	Principales spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques
<i>Hypoglycémiant</i> 19	Sulfamides hypoglycémiant à longue durée d'action : carbutamide, glipizide	Glucidoral [®] , Ozidia LP [®]	Hypoglycémies prolongées	Sulfamides hypoglycémiant à durée d'action courte ou intermédiaire, metformine, inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, insuline
<i>Autres relaxants musculaires</i> 20	Relaxants musculaires sans effet anticholinergique : méthocarbamol, baclofène, tétrazépam	Lumiréax [®] , Baclofène [®] , Liorésal [®] , Myolastan [®] , Panos [®] , Mégavix [®]	Somnolence, chutes et troubles mnésiques (tétrazépam)	Thiocolchicoside, méphénésine
<i>En fonction de la situation clinique</i> 21	En cas d'hypertrophie de la prostate, de rétention urinaire chronique : médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (critères 4-9, 15, 29, 30, 34)		Augmentation du risque de rétention urinaire aiguë	
22	En cas de glaucome par fermeture de l'angle : médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (critères 4-9, 15, 29, 30, 34)		Augmentation du risque de glaucome aigu	
23	En cas d'incontinence urinaire : alpha-bloquants à visée cardiologique : urapidil, prazosine	Eupressyl [®] , Médiatensyl [®] , Minipress [®] , Alpress [®]	Aggravation de l'incontinence urinaire, hypotension orthostatique	
24	En cas de démence : médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (critères 4-9, 15, 29, 30, 34), antiparkinsoniens anticholinergiques (trihexphénydyle, tropatépine, hipéridène), neuroleptiques sauf olanzapine et risperidone, benzodiazépines et apparentés		Aggravation de l'état cognitif du malade	
25	En cas de constipation chronique : médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (critères 4-9, 15, 29, 30, 34), antihypertenseurs centraux (critère 11)		Risque d'occlusion intestinale, d'hypotension orthostatique, avec certains d'entre eux	
Critère avec une efficacité discutable 26	Vasodilatateurs cérébraux : dihydroergotoxine, dihydroergocryptine, dihydroergocristine, ginkgo biloba, nicergoline, mafdifurfuryl, pentoxifylline, piriédil, moxislyte, vinburnine, rauhasine-dihydroergocristine, troxerutine-vincamine, vincamine-rutoside, vincamine, piracétam	Hydergine [®] , Capergy [®] , Vasobral [®] , Iskédyl [®] , Ginkogink [®] , Tanakan [®] , Tramisal [®] , Sermion [®] , Praxilène [®] , Naftilux [®] , Gévatran [®] , Diactane [®] , Torental [®] , Hataal [®] , Pentoflux [®] Ge, Trivastal [®] , Carlytène [®] , Cervoxan [®] , Iskédyl [®] , Rhéobral [®] , Rutovincine [®] , Vincarutine [®] , Vinca [®] Axonyl [®] , Gabacet [®] , Nootropyl [®]	Pas d'efficacité clairement démontrée, pour la plupart, risque d'hypotension orthostatique et de chute chez les personnes âgées	Abstention médicamenteuse
Critères avec un rapport bénéfice/risque défavorable et une efficacité discutable <i>Anxiolytiques, hypnotiques</i> 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, témazépam > 15 mg/j, clotiazépam > 5 mg/j, loprazolam > 0,5 mg/j, lormétazépam > 0,5 mg/j, zolpidem > 5 mg/j, zopiclone > 3,75 mg/j	Témesta [®] > 3 mg/j, Equitam [®] > 3 mg/j, Séresta [®] > 60 mg/j, Xanax [®] > 2 mg/j, Halcion [®] > 0,25 mg/j, Normison [®] > 15 mg/j, Vétran [®] > 5 mg/j, Havlane [®] > 0,5 mg/j, Noctamide [®] > 0,5 mg/j, Stilnox [®] > 5 mg/j, Ivadal [®] > 5 mg/j, Imovane [®] > 3,75 mg/j	Pas d'amélioration de l'efficacité et plus de risque d'effets indésirables lors de l'augmentation de la dose journalière au-delà la demi-dose proposée chez l'adulte jeune	Benzodiazépines ou apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire, à dose inférieure ou égale à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune
<i>Médicaments gastro-intestinaux</i> 28 29	Méprobamate Antispasmodiques gastro-intestinaux aux propriétés anticholinergiques : tiémonium, scopolamine, clidinium bromure-chlordiazépoxide, dihexyvérine, belladone en association, diphénoxylate-atropine	Kaologeais [®] Viscéralgine [®] , Scopoderm [®] , Scoburen [®] , Librax [®] , Spasmodex [®] , Gélumaline [®] , Suppomaline [®] , Diarsed [®]	Somnolence, confusion Pas d'efficacité clairement démontrée, des effets indésirables anticholinergiques	Phloroglucinol, mébévérine
<i>Autres médicaments aux propriétés anticholinergiques</i> 30	Antinauséux, antirhinite, antitussif, antivertigineux ayant des propriétés anticholinergiques : buclizine, diménydrinate, diphénydramine, métopimazine, alizapride, méclozine, piméthixène, prométhazine, oxométhane, phéniramine, diphénydramine en association, triprolidine en association, chlorphéramine...	Aphilan [®] , Dramamine [®] , Mercalm [®] , Nausicalm [®] , Nautamine [®] , Vogalène [®] , Vogalib [®] , Plitican [®] , Agyrax [®] , Calmixene [®] , Rhinathiol [®] , Prométhazine [®] , Fluisedal [®] , Transmer [®] , Tussisédal [®] , Toplexil [®] , Fervex [®] , Actifed [®] jour et nuit, Actifed [®] rhume, Humex [®] rhume, Rhinofébral [®] ...	Pas d'efficacité clairement démontrée, syndromes anticholinergiques, confusions et sédation	Pour les rhinites : abstention, sérum physiologique. Pour les nausées : dompéridone. Pour les vertiges : bêthahistine, acétyl-leucine. Pour les toux : antitussifs non opiacés, non antihistaminiques (clobutinol, oléxadine)
<i>Antiagrégant plaquettaire</i> 31	Dipyridamole	Asasantine [®] , Cléridium [®] , Persantine [®] , Coronarine [®] , Protangix [®]	Moins efficace que l'aspirine, action vasodilatatrice à l'origine d'hypotension orthostatique	Antiagrégants plaquettaire sauf ticlopidine
<i>Antimicrobien</i> 32	Nitrofurantoiné	Furadantine [®] , Furadoine [®] , Microdoine [®]	Traitement de l'infection urinaire non compliquée symptomatique de la personne âgée : peut être à l'origine d'insuffisance rénale, de pneumopathie, de neuropathie périphérique, de réaction allergique. En cas d'emploi prolongé, apparition de résistances	Antibiotique à élimination rénale adapté à l'antibiogramme

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

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

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

Annexe 4 : Grille de repérage de la fragilité de la Haute Autorité de Santé

Haute Autorité de Santé. Comment repérer la fragilité en soins ambulatoires? 2013.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/fiche_parours_fragilite_vf.pdf

Personne à prévenir pour le RDV :
 Nom :
 Lien de parenté :
 Tél :
 Nom du médecin traitant :
 Tél :
 Email :
 Nom du médecin prescripteur :
 Tél :



Informations patient
 Nom :
 Nom de jeune fille :
 Prénom :
 Date de naissance :
 Tél :
 Adresse :

PROGRAMMATION HÔPITAL DE JOUR D'ÉVALUATION DES FRAGILITÉS ET DE PRÉVENTION DE LA DÉPENDANCE

Patients de 65 ans et plus, autonomes (ADL ≥ 5/6), à distance de toute pathologie aiguë.

REPÉRAGE			
	Oui	Non	Ne sait pas
Votre patient vit-il seul ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Votre patient a-t-il perdu du poids au cours des 3 derniers mois ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Votre patient se sent-il plus fatigué depuis ces 3 derniers mois ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Votre patient a-t-il plus de difficultés pour se déplacer depuis ces 3 derniers mois ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Votre patient se plaint-il de la mémoire ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Votre patient a-t-il une vitesse de marche ralentie (plus de 4 secondes pour parcourir 4 mètres) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si vous avez répondu OUI à une de ces questions :

Votre patient vous paraît-il fragile : OUI NON

Si oui, votre patient accepte-t-il la proposition d'une évaluation de la fragilité en hospitalisation de jour : OUI NON

PROGRAMMATION

Dépistage réalisé le : _____ Rendez-vous programmé le : _____
 Médecin traitant informé : OUI NON

Pour la prise de rendez-vous :
 Contacter par e-mail : geriatga.evalide@chu-toulouse.fr
 Faxer la fiche et remettre l'original au patient (le centre d'évaluation contactera le patient dans un délai de 48 heures).
 Si nécessité d'un transport VSL, merci de faire la prescription.

Titre, mots-clés et résumé en anglais

Title : Polypharmacy and atropinic burden are associated with frailty in older people.

Abstract : Frailty is a reversible geriatric syndrome with vulnerability for developing dependency. The main objective of this study was to assess the link between polypharmacy and frailty, defining polypharmacy threshold. The secondary objective was to assess the link between atropinic burden and frailty. We carried out a transversal study that included the 437 patients consulting for the first time at the Platform for evaluation of frailty and prevention of disability in Toulouse from January 2013 to October 2013 (out of them, there were 227 frail patients). Polypharmacy threshold was defined thanks to *Receiving Operating Curves*. Atropinic drugs were those of Durán's and of Laroche's lists. Their weights to calculate atropinic burden were those of the Atropinic Drug Scale. In adjusted models, polypharmacy (threshold: ≥ 6 drugs) was associated with frailty (OR: 1.66; 95% CI [1.06-2.60], $p=0.002$), as well as hyperpolypharmacy (≥ 10 drugs, OR: 3.52; 95% CI [1.87-6.64], $p<0.0001$). Independently of polypharmacy, exposure to atropinic drugs was associated with frailty (OR: 1.97; 95% CI [1.10-3.53], $p=0.02$), particularly among the patients aged less than 85 years when the atropinic burden score was ≥ 3 (OR: 3.84; 95% CI [1.43-10.34], $p=0.008$).

Keywords: frailty; elderly; polypharmacy; atropinic drug; atropinic burden.

FERRÉ MOULIS

Florence

TITRE : La polymédication et le poids atropinique de l'ordonnance chez le sujet âgé sont associés à l'état de fragilité.

Soutenue à Toulouse le 14 octobre 2014

Résumé en Français : L'objectif principal de cette étude était d'évaluer le lien entre polymédication et fragilité du sujet âgé. L'objectif secondaire était d'étudier le lien entre poids atropinique de l'ordonnance et fragilité. Il s'agit d'une étude transversale ayant inclus les 437 patients (dont 227 fragiles) évalués pour la première fois à la plateforme d'évaluation des fragilités et de prévention de la dépendance de Toulouse entre janvier et octobre 2013. Le seuil de polymédication a été défini par courbes *Receiving Operating Curves*. Les médicaments atropiniques étaient ceux de la liste de Durán et de Laroche, leur poids celui de l'*Atropinic Drug Scale*. Dans les modèles ajustés, la polymédication (≥ 6 médicaments) était associée à la fragilité (OR 1,66 IC 95% [1,06-2,60]). Indépendamment, l'exposition aux médicaments atropiniques était associée à la fragilité (OR 1,97 IC 95% [1,10-3,53]), particulièrement chez les moins de 85 ans avec un poids atropinique ≥ 3 (OR : 3,84 IC 95% [1,43-10,34]).

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

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : MEDECINE GENERALE

MOTS-CLES : fragilité ; sujet âgé ; polymédication ; médicament atropinique ; poids atropinique.

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

Faculté de Médecine de Toulouse-Rangueil – 133 Route de Narbonne –
31062 Toulouse Cedex 04 – France

Directeur de thèse : BALARDY, Laurent