



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



CONDUITE THÉRAPEUTIQUE

Échelles d'évaluation de l'effet anticholinergique des médicaments

Assessment scales for the anticholinergic effects of drugs

S. Mebarki^a, C. Trivalle^{b,*}

^a 24, rue La-Condamine, 75017 Paris, France

^b Pôle de gériatrie, hôpital universitaire Paul-Brousse, AP-HP, 12-14, avenue Paul-Vaillant-Couturier, 94800 Villejuif, France

Disponible sur Internet le 30 avril 2012

MOTS CLÉS

Médicaments anticholinergiques ;
Personnes âgées ;
Cognition ;
Iatrogénie

KEYWORDS

Anticholinergic medication;
Cognition;
Elderly;
Iatrogenic

Résumé De nombreux médicaments ayant des propriétés anticholinergiques sont prescrits en gériatrie, exposant les personnes âgées à un risque accru d'effets indésirables tels que la confusion, la rétention urinaire ou les chutes. Si certains médicaments potentiellement inappropriés sont bien connus des gériatres, d'autres comme le furosémide ou la warfarine, fréquemment prescrits, présentent des propriétés anticholinergiques non négligeables et méconnues. Il existe dans la littérature trois échelles permettant d'évaluer la charge anticholinergique potentielle des médicaments couramment utilisés. L'objectif de cet article est de présenter les différentes échelles d'évaluation des médicaments ayant un effet anticholinergique et d'évaluer leur intérêt dans la pratique courante en gériatrie.

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary Many drugs possessing anticholinergic properties are often prescribed in geriatrics, which exposes elderly people to a risk of developing side effects such as delirium, urinary retention or falls. Although some anticholinergic drugs are known to be potentially inappropriate by geriatricians, others like furosemide or warfarine, that are frequently prescribed, present anticholinergic features. There are three different clinical scales in the literature to measure the anticholinergic content of various frequently used drugs. The purpose of this article is to present the existing medication scales and to evaluate their interest in clinical practice.

© 2012 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : soraya.mebarki@gmail.com (S. Mebarki), christophe.trivalle@pbr.aphp.fr (C. Trivalle).

Introduction

De nombreux médicaments dotés de propriétés anticholinergiques sont communément prescrits aux 11 millions de personnes âgées en France, pour traiter diverses pathologies telles que les allergies, la dépression, la maladie de Parkinson, l'incontinence urinaire, l'asthme, les troubles du comportement ou les maladies cardiovasculaires [1]. Si certains médicaments anticholinergiques potentiellement inappropriés sont bien connus des gériatres, d'autres comme le furosémide ou la warfarine fréquemment prescrits présentent des propriétés anticholinergiques non négligeables pourtant méconnues [2].

Les personnes âgées sont particulièrement vulnérables aux effets secondaires des médicaments anticholinergiques pour deux raisons principales :

- premièrement, les sujets âgés sont plus exposés aux médicaments anticholinergiques du fait de leurs polyopathologies qui les conduisent souvent à une polymédication, résultant à la fois de la prescription médicale, mais aussi de l'automédication [3,4] ;
- deuxièmement, les personnes âgées sont plus sensibles aux effets secondaires anticholinergiques du fait du vieillissement physiologique [5]. En effet, le vieillissement s'accompagne d'une altération du métabolisme hépatorénal et d'une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique ce qui favorise la iatrogénie [5,6].

Dans cet article, après un rappel des caractéristiques des médicaments anticholinergiques et de leurs différents effets secondaires chez le sujet âgé, nous allons présenter et analyser les principales échelles d'évaluation de la charge anticholinergique.

Principaux effets secondaires des médicaments à effet anticholinergique

Un médicament anticholinergique ou un médicament associé à des effets anticholinergiques est par définition une molécule qui bloque l'action de l'acétylcholine en inhibant de manière compétitive l'un de ses deux récepteurs : le récepteur nicotinique ou plus majoritairement le récepteur muscarinique [7].

Les effets secondaires anticholinergiques peuvent induire une perte d'autonomie, une diminution de la qualité de vie et une augmentation de la morbi-mortalité [8]. Ils peuvent être parfois mineurs, temporaires ou survenir comme conséquence d'une condition préexistante du patient. Cependant, pris dans leur ensemble, ils peuvent avoir des suites dramatiques sur l'état de santé de la personne âgée. En particulier, les effets atropiniques peuvent entraîner une confusion et amplifier le risque d'apparition de troubles de la mémoire.

Les médecins doivent donc bien connaître ces effets secondaires afin de traiter efficacement les patients et, surtout, de prévenir et d'anticiper les complications médicales potentielles de ces traitements chez les sujets âgés [8].

Typiquement, les effets secondaires anticholinergiques sont scindés en deux groupes, périphériques et centraux.

Les effets anticholinergiques périphériques

Ils se caractérisent principalement par une constipation, une rétention urinaire aiguë, une sécheresse buccale (xérostomie), une xérophtalmie, une tachycardie, une vision trouble, des troubles de l'accommodation, une mydriase ou un dérèglement de la thermorégulation avec hyposudation.

Bien que la majorité des effets anticholinergiques périphériques ne soit le plus souvent que source d'inconfort chez les sujets jeunes en relative bonne santé, ces effets peuvent être catastrophiques chez les personnes âgées et responsables de complications en cascades sur leur état de santé [5,8].

La sécheresse buccale, outre l'inconfort, a des conséquences fonctionnelles importantes sur la mastication, la déglutition et la phonation pouvant être source de dénutrition et d'altération de la qualité de vie. De plus, elle constitue un facteur de risque d'apparition de pathologies buccodentaires telles que les caries et les candidoses, compromettant le port de prothèses dentaires et augmentant le risque d'infections respiratoires [9].

Les troubles de l'accommodation et la mydriase peuvent précipiter ou exacerber un glaucome à angle fermé chez les sujets âgés prédisposés, mais aussi augmenter le risque de chutes.

Les plaintes somatiques comme la constipation ou les troubles urinaires peuvent entraîner un fécalome, une rétention urinaire ou une infection urinaire, fréquemment à l'origine de confusion, de même que la tachycardie qui peut souvent être mal tolérée par la personne âgée et précipiter ou aggraver une pathologie cardiaque [5,10].

Enfin, le dérèglement de la thermorégulation induit par les anticholinergiques, qui augmentent la température corporelle et inhibent la sudation, peut conduire à une hyperthermie mortelle [11]. Une étude américaine a d'ailleurs démontré que l'utilisation de médicaments aux effets anticholinergiques triplerait le risque de succomber à un coup de chaleur ou à une autre cause durant les périodes de canicule [12].

Les effets anticholinergiques centraux

Ils se caractérisent par des troubles de la mémoire, des troubles des fonctions exécutives, une confusion mentale, une désorientation spatio-temporelle, une agitation, des hallucinations et des troubles du comportement. Les médicaments ayant des propriétés anticholinergiques ont été largement associés à l'apparition d'une confusion mentale chez le sujet âgé et représentent une des causes réversibles les plus fréquentes de ce syndrome, particulièrement chez les sujets déments [13].

De plus, les patients qui reçoivent un traitement régulier incluant un anticholinergique ont un risque majoré de présenter des troubles cognitifs de type *mild cognitive impairment* (MCI), pouvant évoluer vers une démence authentique [7,14], ce qui va dans le sens de l'hypothèse cholinergique du dysfonctionnement de la mémoire [15].

Comment évaluer le potentiel anticholinergique d'un médicament ?

Les médicaments anticholinergiques sont considérés comme potentiellement inappropriés chez les sujets âgés [2]. Pourtant, ces médicaments appartiennent à différentes classes thérapeutiques et sont largement prescrits en gériatrie.

Si certains, comme l'oxybutynine dans l'incontinence urinaire, ou l'ipratropium dans la bronchopneumopathie obstructive chronique, sont utilisés spécifiquement pour leurs effets anticholinergiques, et sont donc bien connus des gériatres, d'autres appartenant à divers classes pharmacologiques (antidépresseurs imipraminiques, antihistaminiques H1, antiarythmiques, neuroleptiques, antiémétiques...) ont des propriétés anticholinergiques sans rapport avec leurs utilisations et méconnus des cliniciens.

De plus, certains médicaments ont un faible potentiel anticholinergique, mais peuvent induire d'importants effets secondaires s'ils sont coprescrits avec d'autres atropiniques [5,6].

Plusieurs méthodes *in vitro* ont été développées afin de déterminer les propriétés anticholinergiques des médicaments : l'activité anticholinergique du sérum (AAS), la mesure *in vitro* de l'affinité d'un médicament au récepteur muscarinique et l'élaboration d'une liste de médicaments anticholinergiques basée sur l'avis d'experts.

L'activité anticholinergique du sérum

Un dosage radio-immunologique a été développé pour quantifier la charge anticholinergique globale d'un patient à partir de son sérum, appelé « activité anticholinergique du sérum » [4].

Cette méthode permet de mesurer l'activité anticholinergique des médicaments et de leurs métabolites actifs chez un sujet (en équivalent atropine), en mesurant leur affinité pour le récepteur muscarinique de l'acétylcholine.

Plusieurs études ont montré une corrélation entre le niveau d'activité mesuré (AAS) et les performances cognitives et/ou la présence d'une confusion mentale chez les sujets âgés sans démence ou avec une démence légère [16].

L'activité anticholinergique de plusieurs médicaments communément prescrits a ainsi été mesurée et standardisée par une équipe de chercheurs en préparant une solution du médicament et en utilisant l'atropine comme médicament de référence. Le but est de les classer selon leur niveau d'équivalence anticholinergique à l'atropine, en ng/mL [17]. Plus la valeur en équivalent atropine d'un médicament est élevée, plus le médicament posséderait des propriétés anticholinergiques importantes, comparativement aux médicaments ayant des valeurs plus faibles [16].

Cette méthode, bien que très intéressante, possède de nombreuses limites. En effet, la charge anticholinergique a seulement été calculée à une concentration unique (10^8 M), ce qui peut ne pas être cliniquement pertinent pour tous les médicaments étudiés et ce qui ne reflète pas les concentrations obtenues *in vivo* dans des conditions physiologiques. De plus, cette méthode ne prend pas en compte la propriété

du médicament à traverser ou non la barrière hémato-encéphalique. Malgré ces limitations, le dosage de l'AAS reste à ce jour le « gold standard » dans la quantification de la charge anticholinergique [20].

La mesure *in vitro* de l'affinité d'un médicament au récepteur muscarinique

Tout comme la technique précédente, cette méthode est fondée sur le dosage radio-immunologique, mais elle évalue l'interaction entre le médicament et les récepteurs muscariniques *in vitro*. Elle mesure l'affinité entre les médicaments et les récepteurs muscariniques et quantifie leurs propriétés antagonistes en déterminant leurs constantes de dissociation (PKi) pour le récepteur cholinergique.

Par exemple, le ranitidine possède une affinité faible pour le récepteur muscarinique et provoquerait peu d'effets anticholinergiques, contrairement à l'oxybutynine qui a une affinité élevée pour le récepteur et serait responsable d'importants effets anticholinergiques [19].

Cette méthode, bien que pertinente, est néanmoins difficilement transposable *in vivo* ; en effet, tout comme la précédente, elle ne prend pas en compte la propriété du médicament à traverser ou non la barrière hémato-encéphalique [18,19].

L'avis d'experts

Des listes de médicaments considérés comme ayant des effets anticholinergiques ont été développées par des consensus d'experts. Cette méthode est basée sur l'opinion de cliniciens, pharmaciens et chercheurs en pharmacologie, qui ont combiné leurs expertises avec les informations sur les effets anticholinergiques des médicaments disponibles dans la littérature dans le but de déterminer leurs charges anticholinergiques. Elle reste à ce jour la méthode la plus pertinente cliniquement. Malheureusement, elle est aussi la moins standardisée [18].

Échelles d'évaluation de la charge anticholinergique

Plusieurs échelles permettant de mesurer l'effet anticholinergique cumulatif chez les patients ont été élaborées ces dernières années afin de permettre aux gériatres de connaître la charge anticholinergique globale pour une personne âgée et de guider leurs interventions, visant à réduire les événements indésirables induits par l'accumulation de ces médicaments. Ces échelles pourraient également être des outils intéressants de recherche pour examiner les prescriptions des médicaments atropiniques dans les populations à haut risque anticholinergique telles que les personnes atteintes de démence.

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

Tableau 1 Échelle du risque anticholinergique (Anticholinergic Risk Scale [ARS]).

3 points	2 points	1 point
Amitriptyline	Amantadine	Carbidopa-levodopa
Atropine	Baclophène	Entacapone
Benztropine mésylate	Cetirizine	Halopéridol
Chlorphéniramine	Cimetidine	Méthocarbamol
Chlorpromazine	Clozapine	Métocarbamide
Cyproheptadine	Cyclobenzaprine	Mirtazapine
Dicyclomine	Désipramine	Paroxétine
Diphenhydramine	Lopéramide	Pramipexole
Fluphénazine	Loratadine	Quiétapine
Hydroxizine	Nortriptyline	Ranitidine
Hyocyamine	Olanzapine	Risperidone
Imipramine	Prochlorpérazine	Sélégiline
Méclizine	Pseudoéphédrine	Trazodone
Oxybutinine	Tripolodine	Ziprazidone
Perphénazine	Toltérodine	
Prométhazine		
Thioridazine		
Thiothixène		
Tizanidine		
Trifluopérazine		

L'échelle du risque anticholinergique (Anticholinergic Risk Scale)

Cette échelle [21] a été élaborée à partir d'une large revue de littérature médicale (MEDLINE), de la base de données «micromedex» et du calcul des constantes de dissociation (PKi) pour les récepteurs cholinergiques (affinités des médicaments pour le récepteur muscarinique) de 500 médicaments les plus fréquemment prescrits, et a été revue de façon indépendante par un comité d'experts composé d'un gériatre et de deux pharmaciens. Ces derniers ont alors déterminé les potentiels anticholinergiques de ces médicaments et les ont classés sur une échelle de 0 à 3 selon leurs charges et leurs risques anticholinergiques (Tableau 1) :

- niveau 0 (aucune propriété anticholinergique connue) ;
- niveau 1 (potentiel anticholinergique faible, risque faible, 1 point) ;
- niveau 2 (effet anticholinergique moyen, risque modéré, 2 points) ;
- niveau 3 (potentiel anticholinergique élevé, risque majeur, 3 points).

Le risque anticholinergique a alors été calculé comme la somme des classements ARS affectés pour chacun des médicaments pris par le patient [21].

L'échelle du risque cognitif lié aux anticholinergiques (Anticholinergic Cognitive Burden)

Cette échelle [22] a été conçue comme un outil permettant aux praticiens d'identifier la sévérité des effets indésirables des médicaments anticholinergiques spécifiquement sur la cognition, incluant le déclin cognitif, la confusion mentale, le MCI et la démence. Elle a été élaborée à partir d'une

large revue de littérature médicale (MEDLINE) et du calcul du niveau AAS ou des affinités de nombreux médicaments pour les récepteurs muscariniques.

Cette liste de médicaments a été présentée à une équipe d'experts incluant des gériatres, des psychogériatres, des infirmiers en gériatrie et des pharmaciens, qui ont attribué à ces médicaments trois scores allant de 1 à 3 (Tableau 2) :

- score 1 : médicaments avec un possible effet anticholinergique sur la cognition démontré in vitro par son affinité pour le récepteur muscarinique ou par le calcul du niveau AAS, mais sans preuve clinique pertinente d'effets indésirables cognitifs ;
- scores 2 et 3 : médicaments dont l'effet anticholinergique modéré ou sévère sur la cognition a été clairement établi cliniquement. Les médicaments des scores 2 ou 3 se différencient par leurs facultés à entraîner une confusion et leurs propriétés à pénétrer ou non la barrière hémato-encéphalique.

La somme des scores des différents médicaments pris par le patient détermine le score de risque cognitif cumulatif lié aux anticholinergiques [22].

L'échelle des médicaments anticholinergiques (Anticholinergic Drugs Scale)

Cet outil a été élaboré à partir du niveau d'activité anticholinergique du sérum de nombreux médicaments et de l'échelle anticholinergique évaluée par un clinicien à l'aide du dosage radio-immunologique de l'affinité entre les médicaments et les récepteurs muscariniques de rats [23].

Dans cette échelle (Tableau 3), les médicaments sont notés de manière ordinale de 0 à 3, zéro signifiant aucune activité anticholinergique connue et 3 signifiant une activité anticholinergique marquée. Elle permet d'évaluer la charge

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

anticholinergique de divers médicaments. Les niveaux de potentiel anticholinergique des médicaments listés dans l'ADS sont définis comme suit :

- niveau 0, pas de propriétés anticholinergiques connues ;
- niveau 1, potentiel anticholinergique démontré in vitro grâce aux études de liaisons aux récepteurs muscariniques ;
- niveau 2, effet anticholinergique parfois noté, généralement à des doses élevées ;
- niveau 3, potentiel anticholinergique élevé démontré.

Tout comme les échelles précédentes, l'ADS permet de déterminer le score anticholinergique en additionnant les niveaux de tous les médicaments prescrits au patient [24].

Discussion

Il existe trois échelles permettant d'évaluer la charge anticholinergique des patients : deux d'entre elles sont basées sur des données biologiques et cliniques, la troisième est strictement biologique (ADS).

L'échelle du risque anticholinergique (ARS), bien qu'intéressante, n'est pas assez complète, n'incluant pas de nombreux médicaments couramment prescrits en gériatrie. Concernant les deux autres échelles, il existe très peu de différences entre elles, mais certaines molécules sont présentes dans une échelle et pas dans l'autre : à titre d'exemple, le tramadol et l'oxazépan sont tout deux scorés à 1 dans l'échelle ADS, alors qu'ils ne sont pas répertoriés dans celle du risque cognitif lié aux anticholinergiques (ACB). De même, l'halopéridol et la rispéridone,

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
Déxaméthasone	Morphine	Vancomycine
Diazépam	Nifédipine	Warfarine
Digoxine	Nizatidine	
Diltiazem	Olanzapine	
Niveau 2 : effet anticholinergique habituellement observé à dose élevée		
Carbamazépine	Disopyramide	Oxcarbazépine
Cimétidine	Loxapine	Pimozide
Cyclobenzaprine	Mépéridine	Ranitidine
Cyproheptadine	Méthotriméprazine	
Niveau 3 : potentiel anticholinergique élevé		
Amitriptyline	Dicyclomine	Oxybutynine
Atropine	Dimenhydrinate	Procyclidine
Benzotropine	Diphenhydramine	Prométhazine
Bromphéniramine	Doxépine	Propanthéline
Chlorphéniramine	Hydroxyzine	Pyramilamine
Chlorpromazine	Hyoscyamine	Scopolamine
Clémastine	Imipramine	Toltérodine
Clomipramine	Méclizine	Trihexyphénidyl
Clozapine	Nortriptyline	Trimipramine
Désipramine	Orphénadrine	

classés à 1 dans l'échelle ACB, ne sont pas présents dans l'échelle ADS. Cependant, la différence majeure concerne trois molécules qui sont classées de façon très différentes : la ranitidine, l'olanzapine et la paroxétine.

Le ranitidine (Azantac) est classé à 1 ou 2 points selon les échelles : médicament avec un possible effet cognitif anticholinergique dans l'échelle du risque cognitif (ACB = 1) et potentiel anticholinergique habituellement observé à forte dose (ADS = 2) pour l'échelle des médicaments anticholinergiques.

L'olanzapine (Zypréxa) – peu utilisée en gériatrie – est considéré comme ayant un potentiel anticholinergique faible (démonstré seulement biologiquement) selon l'échelle des médicaments anticholinergiques (ADS = 1), alors qu'elle est classée comme étant un médicament à fort effet

anticholinergique selon l'échelle du risque cognitif (ACB = 3). Parmi tous les neuroleptiques atypiques, l'olanzapine possède, après la clozapine (Léponex), la plus grande affinité in vitro pour les récepteurs muscariniques [25] et a été initialement considérée comme étant modérément anticholinergique in vivo [26]. Plusieurs essais cliniques ont d'ailleurs démontré les effets anticholinergiques du Zypréxa et son niveau d'activité sérique relativement élevé [27]. Cependant, hormis quelques cas documentés de confusion induits par l'olanzapine et imputés à ses propriétés anticholinergiques [28], des études ultérieures n'ont signalé aucun effet secondaire anticholinergique chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer [29] et ont conclu que son apparente activité antimuscarinique in vivo avait été surestimée [30].

Concernant la paroxétine—qui est classée niveau 1 (effet anticholinergique faible) selon l'échelle ADS et niveau 3 (possédant un fort potentiel anticholinergique) selon l'échelle ACB—son effet anticholinergique est bien réel, mais plutôt faible. En effet, en comparaison avec les autres inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), la paroxétine possède la plus grande affinité pour les récepteurs muscariniques [31], ce qui peut conduire, à des doses élevées, à des effets secondaires anticholinergiques tels que la sécheresse buccale, la constipation ou la tachycardie. Des effets anticholinergiques cognitifs à type de confusion et de troubles de la mémoire ou de la concentration ont même été rapportés, mais sont peu susceptibles de se produire aux doses usuelles [32]. Cependant, ces effets sont beaucoup moins fréquemment observés qu'avec les antidépresseurs tricycliques, la paroxétine ne possédant qu'un cinquième des propriétés muscariniques de la nortriptyline lorsque les deux médicaments sont administrés à des doses thérapeutiques chez le sujet âgé [33]. Compte tenu de ces données, il semble plus logique d'utiliser l'échelle ADS qui classe la paroxétine à 1, plutôt que l'échelle ACB qui attribue à la paroxétine les mêmes effets anticholinergiques importants que les antidépresseurs tricycliques en les notant tous deux à 3.

En pratique, il faudrait un consensus de spécialistes pour statuer sur le niveau anticholinergique de l'olanzapine et de la paroxétine.

Conclusion

De par leurs effets secondaires importants, les médicaments à fort pouvoir anticholinergique sont très peu utilisés en gériatrie. Les médecins doivent bien connaître les médicaments atropiniques et leurs effets néfastes notamment sur la cognition et utiliser, à chaque fois que cela est possible, des molécules alternatives. Ces médicaments, lorsqu'ils sont nécessaires, doivent être utilisés avec beaucoup de prudence dans la population âgée, et en respectant les règles de bon usage.

Les médicaments de niveau 3 sont bien connus et ne sont pas habituellement utilisés chez les malades âgés en dehors de situation bien particulière comme par exemple les soins palliatifs. En ce qui concerne les anticholinergiques cachés (niveau 1), il n'existe pas actuellement de certitude quant au réel effet atropinique en clinique de ces molécules.

Les échelles de par leurs limites certaines ont actuellement très peu d'utilité en pratique courante, le jugement clinique et le concept de bénéfice-risque de chaque médicament étant les piliers de chaque acte de prescription en gériatrie.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Laroche ML, Bouthier F, Merle L, et al. Médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées : intérêt d'une liste adaptée à la pratique médicale française. *Rev Med Interne* 2009;7:592–601.
- [2] Fick DM, Cooper JW, Wade WE, et al. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Int Med* 2003;22:2716–24.
- [3] Flacker JM, Virginia C, Mach JR, et al. The association of serum anticholinergic activity with delirium in elderly medical patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 1998;6:31–41.
- [4] Mulsant BH, Pollock BG, Kirshner M, et al. Serum anticholinergic activity in a community-based sample of older adults. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:198–203.
- [5] Tune LE. Anticholinergic effects of medication in elderly patients. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl. 21):11–4.
- [6] Dyer CB, Ashton CM, Teasdale TA. Postoperative delirium: a review of 80 primary data collection studies. *Arch Intern Med* 1995;155:461–5.
- [7] Lechevallier-Michel N, Molimard M, Dartigues JF, et al. Drugs with anticholinergic properties and cognitive performance in the elderly: results from the PAQUID study. *Br J Clin Pharmacol* 2005;59:143–51.
- [8] Lieberman III JA. Managing anticholinergic side effects. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004;6(Suppl. 2):20–3.
- [9] Bodineau-Mobarak A, Veille-Finet A, Giacobbi A, Folliguet M. Polymédication et sécheresse buccale chez le sujet âgé. *Rev Fr Geriatr Gerontol* 2006;XIII(127):396–9.
- [10] Feinberg M. The problems of anticholinergic adverse effects in older patients. *Drugs Aging* 1993;3:335–48.
- [11] Gauthier J, Morais JA, Malle L. Impact des vagues de chaleur en gériatrie et risques associés aux médicaments. *Pharmactuel* 2005;38:123–33.
- [12] Kibourne EM, Choi K, Jones TS, Thacker SB. Risk factors for heatstroke: a case control study. *JAMA* 1982;247:3332–6.
- [13] Han L, McCusker J, Cole M, et al. Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical patients. *Arch Intern Med* 2001;161:1099–105.
- [14] Carriere I, Fourrier-Reglat A, Dartigues JF, et al. Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population, the 3-city study. *Arch Intern Med* 2009;169:1317–24.
- [15] Bartus RT, Dean 3rd RL, Beer B, Lippa AS. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science* 1982;217:408–14.
- [16] Tune L, Carr S, Hoag E, et al. Anticholinergic effects of drugs commonly prescribed for the elderly: potential means for assessing risk of delirium. *Am J Psychiatry* 1992;149:1393–4.
- [17] Mulsant BH, Pollock BG, Kirshner M, et al. Serum anticholinergic activity in a community-based sample of older adults: relationship with cognitive performance. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:198–203.
- [18] Rudd KM, Raehl CL, Bond CA, et al. Methods for assessing drug-related anticholinergic activity. *Pharmacotherapy* 2005;1592–601.
- [19] Tune L, Carr S, Cooper T. Association of anticholinergic activity of prescribed medications with postoperative delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1993;5:208–10.
- [20] Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG. A critical appraisal of the utility of the serum anticholinergic activity assay in research and clinical practice. *Psychopharmacol Bull* 2002;36:24–39.
- [21] Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med* 2008;16:508–13.
- [22] Boustani MA, Campbell NL, Munger S, et al. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging Health* 2008;4:311–20.

- [23] Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, et al. The relationship of an anticholinergic rating scale with serum anticholinergic activity in elderly nursing home residents. *Psychopharmacol Bull* 2002;36:14–9.
- [24] Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, 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.
- [25] Richelson E. Preclinical pharmacology of neuroleptics: focus on new generation compounds. *J Clin Psychiatry* 1996;57(Suppl. 11):4–11.
- [26] Bymaster FP, Nelson DL, DeLapp NW, et al. Antagonism by olanzapine of dopamine D1, serotonin 2, muscarinic, histamine H1, and alpha 1-adrenergic receptors in vitro. *Schizophr Res* 1999;37:107–22.
- [27] Chengappa KN, Pollock BG, Parepally H, et al. Anticholinergic differences among patients receiving standard clinical doses of olanzapine or clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:311–6.
- [28] Lim CJ, Trevino C, Tampi RR. Can olanzapine cause delirium in the elderly? *Ann Pharmacother* 2006;40:135–8.
- [29] Kennedy JS, Bymaster FP, Schuh L, et al. A current review of olanzapine's safety in the geriatric patient: from pre-clinical pharmacology to clinical data. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16(Suppl. 1):S33–61.
- [30] Zhang W, Bymaster FP. The in vivo effects of olanzapine and other antipsychotic agents on receptor occupancy and antagonism of dopamine D1, D2, D3, 5HT2A and muscarinic receptors. *Psychopharmacology (Berl)* 1999;141:267–78.
- [31] Sanchez C, Hyttel J. Comparison of the effects of antidepressants and their metabolites on reuptake of biogenic amines and on receptor binding. *Cell Mol Neurobiol* 1999;19:467–89.
- [32] Stein RA, Strickland TL. A review of the neuropsychological effects of commonly used prescription medications. *Arch Clin Neuropsychol* 1998;13:259–84.
- [33] Pollock BG, Mulsant BH, Nebes R, et al. Serum anticholinergic activity in elderly depressed patients treated with paroxetine or nortriptyline. *Am J Psychiatry* 1998;155:1110–2.