

PARTIE IV :

Effets anticholinergiques & psychogériatrie



Pharmacologie cholinergique...

	Récepteurs nicotiniques (nAChRs)				Récepteurs muscariniques (mAChRs)				
Substances	« musculaires » (α_1) ₂ $\beta_1\delta\epsilon$ (α_1) ₂ $\beta_1\delta\gamma$	« ganglionnaires » (α_3) ₂ (β_4) ₃	$\alpha_4\beta_2$ (SNC)	α_7 (SNC)	M1	M2	M3	M4	M5
Acétylcholine	+	+	+		+	+	+	+	+
Nicotine		+	+						
Tubocurarine (curare)	-								
Muscarine Pilocarpine					+	+	+		
Atropine, Scopolamine Ipratropium					-	-	-		



Amanita muscaria



Pilocarpus microphyllus
(jaborandi)



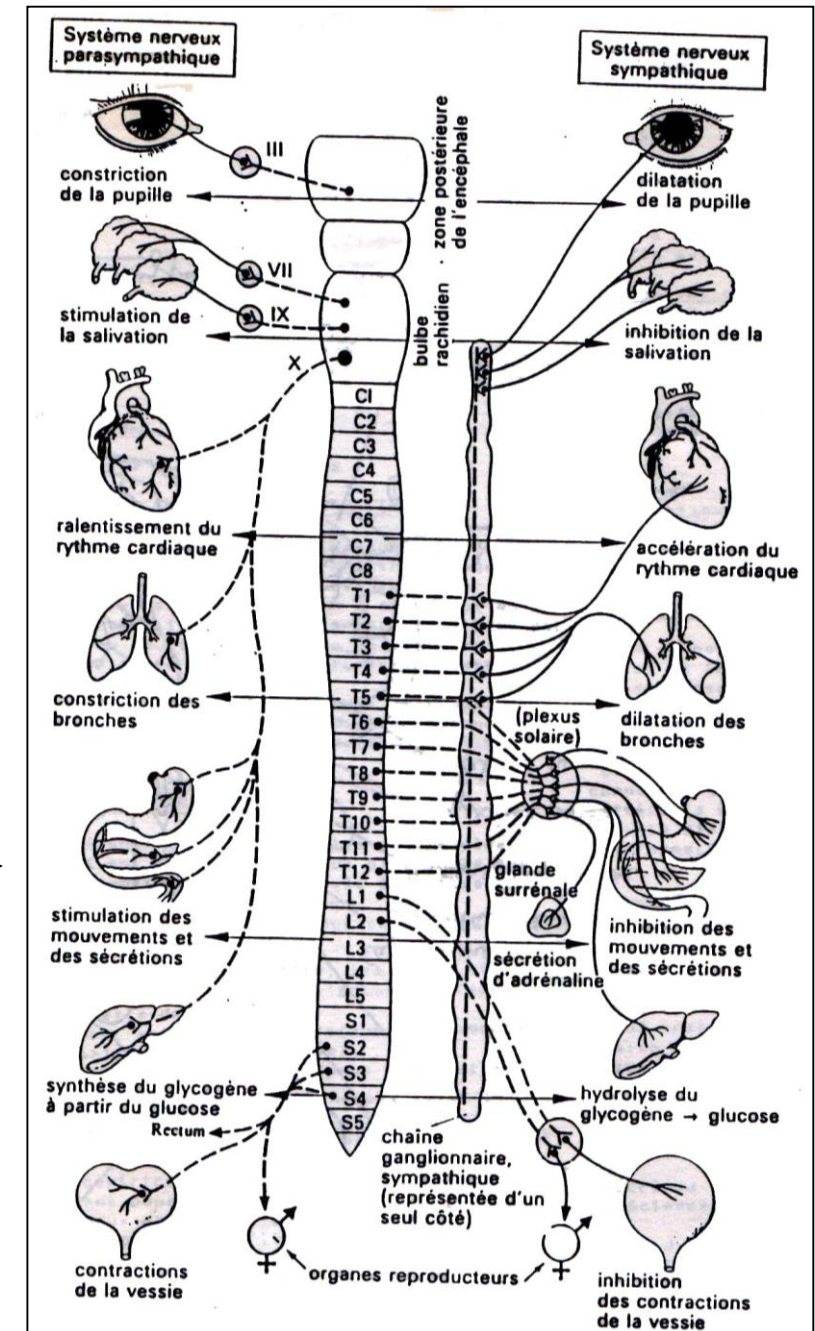
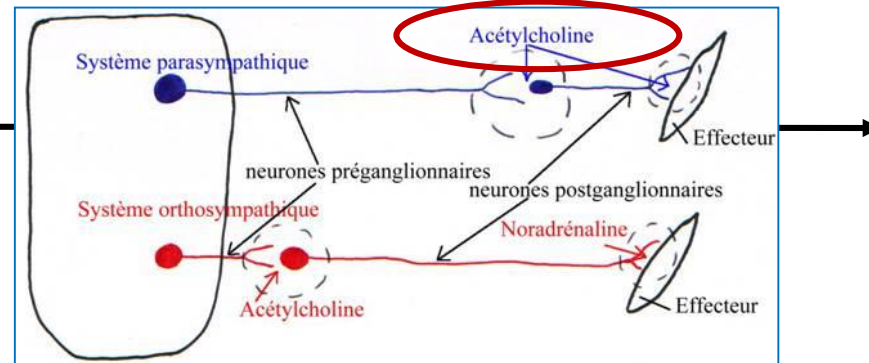
Effets anticholinergiques (antimuscariniques)
ou atropiniques

Système nerveux autonome (ou viscéral ou neurovégétatif)

↓
Fonctions automatiques
(respiratoires, digestives, cardiovasculaires)

Système nerveux
parasymphatique
ou vagal

Système nerveux
orthosymphatique
ou sympathique



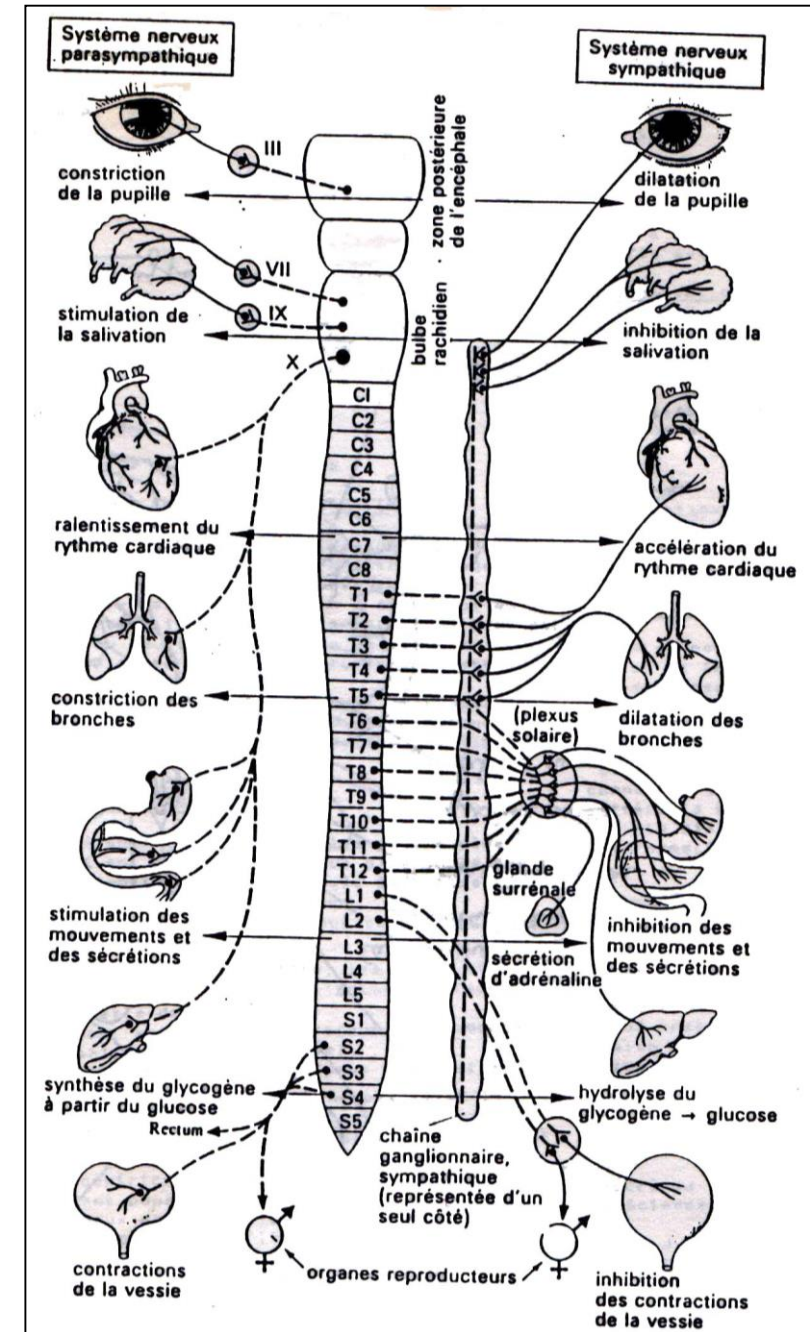
Les effets anticholinergiques...

Acétylcholine :
neurotransmetteur du
système nerveux
parasymphathique (SNP)

« Effets
anticholinergiques »
(parasympatholytiques)

Médicaments
« anticholinergiques » :
bloquent principalement le
SNP

Augmentation
relative du « tonus
sympathique »



Les effets anticholinergiques...

Antagoniste des récepteurs muscariniques		Antagonistes des récepteurs nicotiques	
Alcaloïdes	Synthétiques et semi-synthétiques	Non dép. NM	Dép. NM
Scopolamine : SCOPOLAMINE RENAUDIN® (inj), SCOBUREN®, SCOPODERM® Atropine : ATROPINE AGUETTANT® / LAVOISIER® / RENAUDIN® (inj) ATROPINE ALCON® (coll), INEUROPE® (cardio / opht / SP / antispasmo / toxico / divers)	Antispasmodiques en urologie Oxybutynine : DITROPAN®, DRIPTANE® Toltérodine : DETRUSITOL® Tropium : CERIS® Fosétérodine : TOVIAZ® Solifénacine : VESICARE® Antiasmthiques Ipratropium : ATROVENT®, BRONCHODUAL® Glycopyrronium : SEEBRI BREEZHALER®, ULTIBRO BREEZHALER® Tiotropium : SPIRIVA® Uméclidinium : INCRUSE®, ANORO® Collyres atropiniques (parasympatholytiques ou mydriatiques) Tropicamide : MYDRIATICUM® Cyclopentolate : SKIACOL® Homatropine : ISOPTO-HOMATROPINE® Atropine : ATROPINE® Antiparkinsoniens Bipéridène : AKINETON® Trihexyphénidyle : ARTANE® PARKINANE® Tropatépine : LEPTICUR®	Atracurium : ATRACURIUM®, TRACRIUM® Cisatracurium : CISATRACURIUM®, NIMBEX® Rocuronium : ESMERON® Mivacurium : MIVACRON® Tubocurarine (curare)	Suxaméthonium (succinylcholine) CELOCURINE®, SUXAMETHONIUM®

Les effets anticholinergiques...

Antagoniste des récepteurs muscariniques

Alcaloïdes

Scopolamine : SCOPOLAMINE
RENAUDIN® (inj), SCOBUREN®,
SCOPODERM®

Atropine : ATROPINE AGUETTANT® /
LAVOISIER®
/ RENAUDIN® (inj)
ATROPINE ALCON® (coll), INEUROPE®

(cardio / opht / SP / antispasmo /
toxico / divers)

Synthétiques et semi-synthétiques

Antispasmodiques en urologie

Oxybutynine : DITROPAN®, DRIPTANE®

Toltérodine : DETRUSITOL®

Tropium : CERIS®

Fosétérodine : TOVIAZ®

Solifénacine : VESICARE®

Antiasmthiques

Ipratropium : ATROVENT®, BRONCHODUAL®

Glycopyrronium : SEEBRI BREEZHALER®, ULTIBRO
BREEZHALER®

Tiotropium : SPIRIVA®

Uméclidinium : INCRUSE®, ANORO®

Collyres atropiniques (parasympholytiques ou mydriatiques)

Tropicamide : MYDRIATICUM®

Cyclopentolate : SKIACOL®

Homatropine : ISOPTO-HOMATROPINE®

Atropine : ATROPINE®

Antiparkinsoniens

Bipéridène : AKINETON®

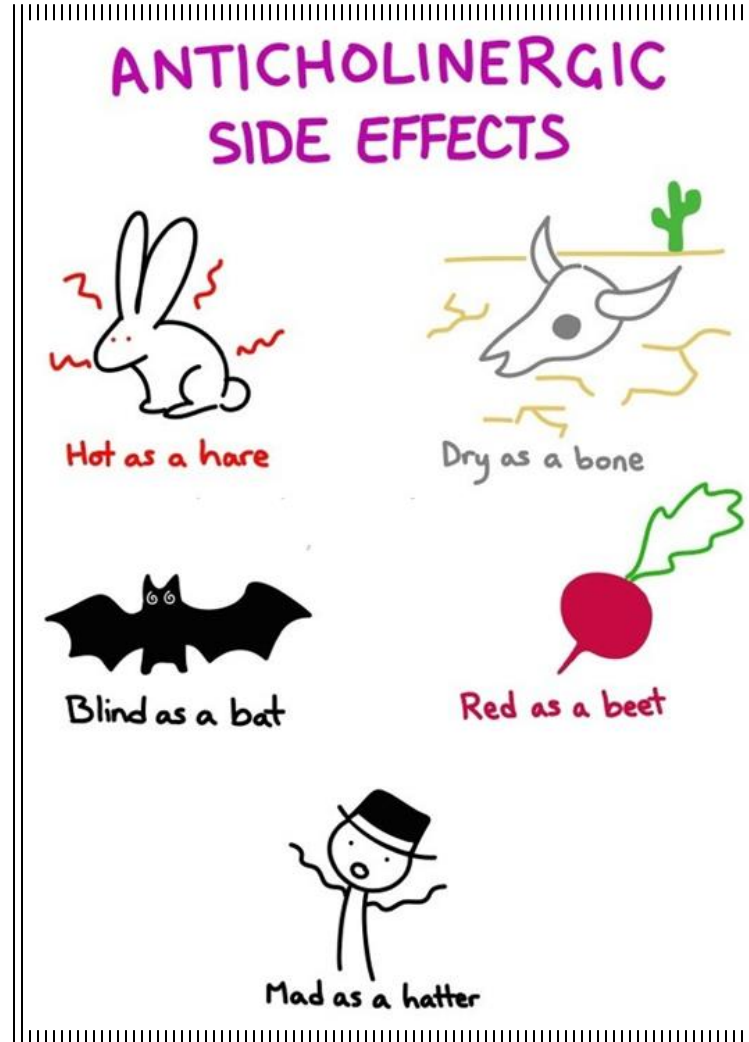
Trihexyphénidyle : ARTANE®

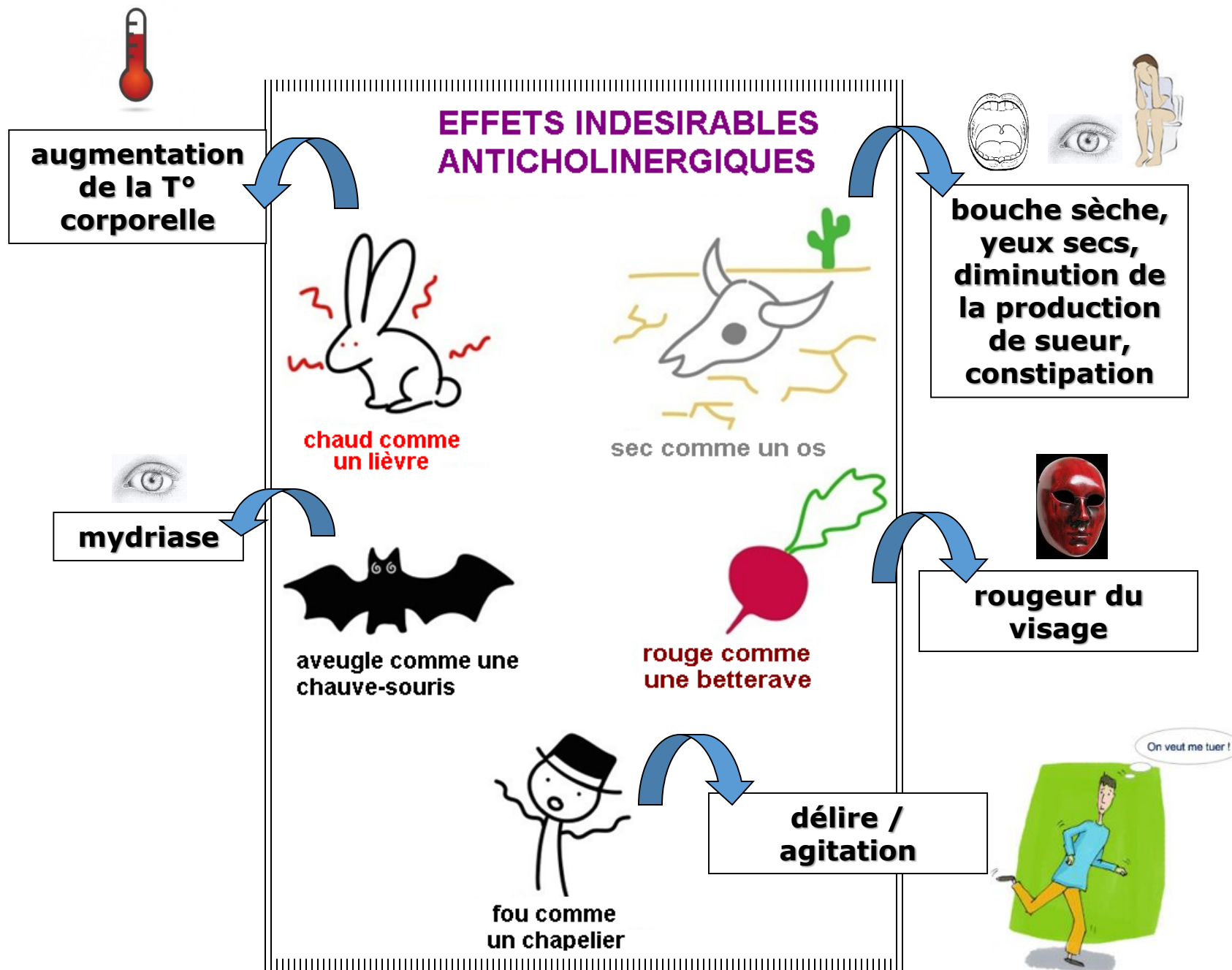
Tropatépine : LEPTICUR®

MAIS...

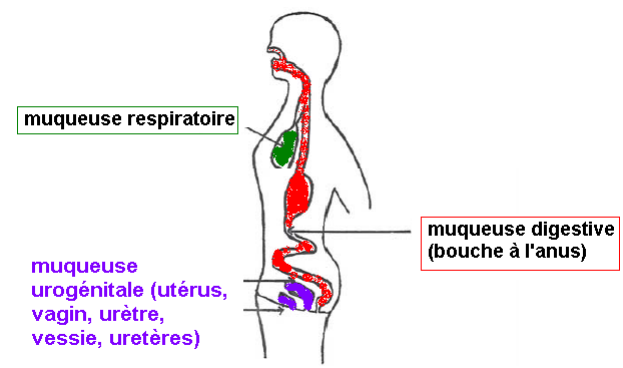
les « effets anticholinergiques »
« s'entendent » souvent (par
restriction) aux « effets
antimuscariniques »

Effets anticholinergiques - schématisation





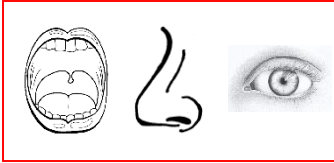
Les effets anticholinergiques périphériques



- **Muqueuse, sécrétions et température corporelle :**

- **Sécheresse des muqueuses au niveau nasal, buccal, oculaire :**

- **Diminution de la production de salive, irritation, toux sèche,**



→ Sécheresse/irritation/inconfort de la bouche et oculaire, irritation nasale

- **Diminution du péristaltisme intestinal** et des sécrétions digestives,



→ Constipation



- **Diminution de la transpiration**

⇒ baisse de la déperdition de chaleur (peau chaude et rouge)

→ Augmentation de la température corporelle

Les effets anticholinergiques périphériques

Sécheresse au niveau buccal

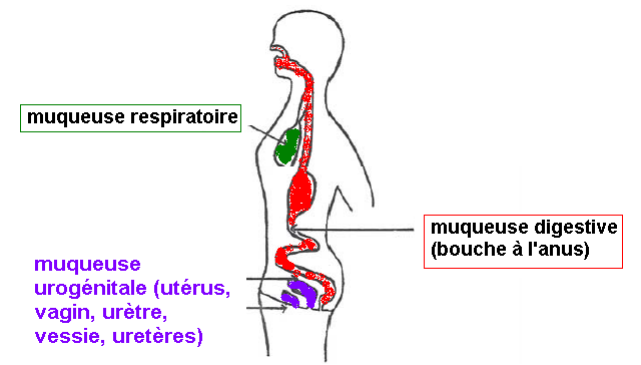


1. conséquences fonctionnelles :

- **mastication**
- **déglutition**
- **phonation**

2. facteur de risque :

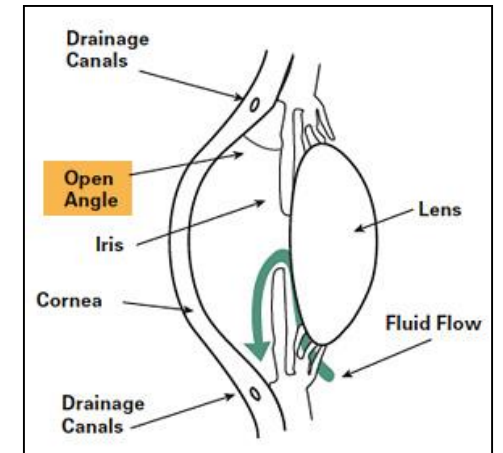
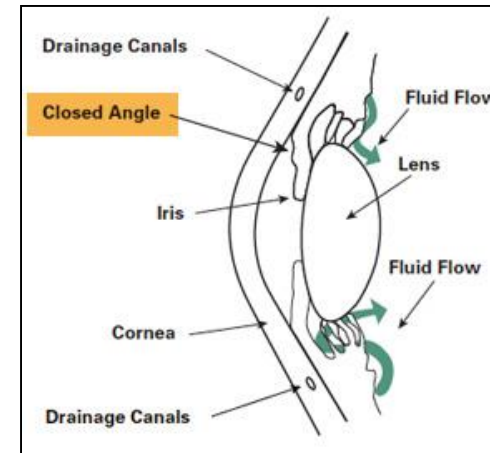
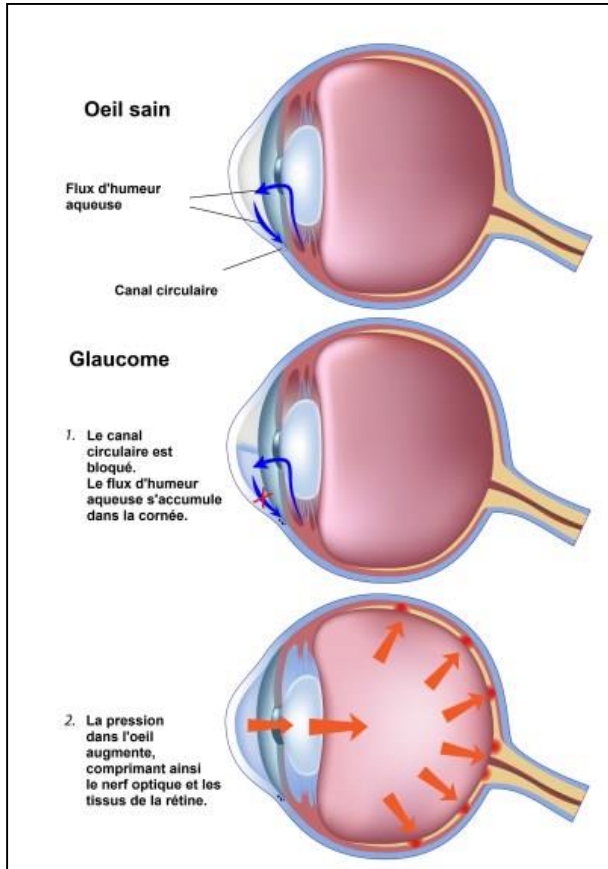
- d'apparition de **pathologies buccodentaires**



Les effets anticholinergiques périphériques

Effets oculaires :

- Mydriase
- Cycloplégie
- Diplopie
- Augmentation de la pression intraoculaire
- Sécheresse oculaire

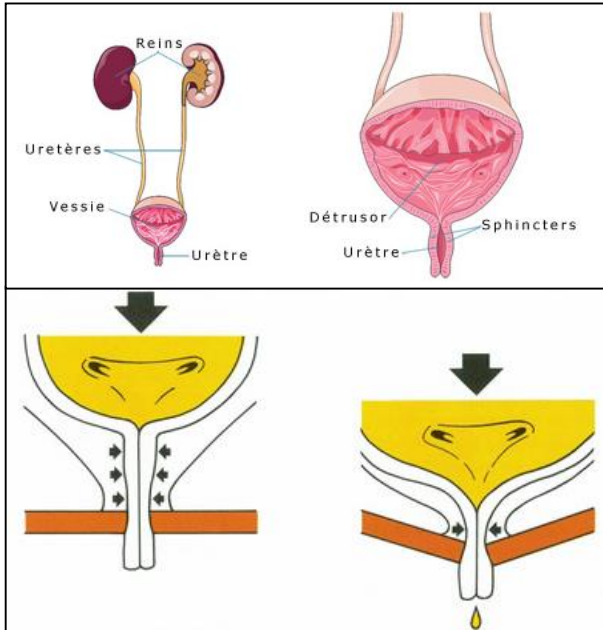


Les effets anticholinergiques périphériques

Constipation & rétention urinaire :



Constipation (jusqu'au fécalome)



Rétention urinaire



Les effets anticholinergiques périphériques



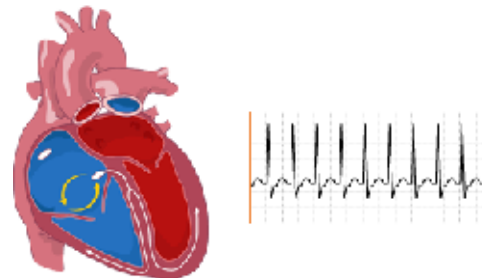
**Diminution de la transpiration
& augmentation de la température corporelle :**



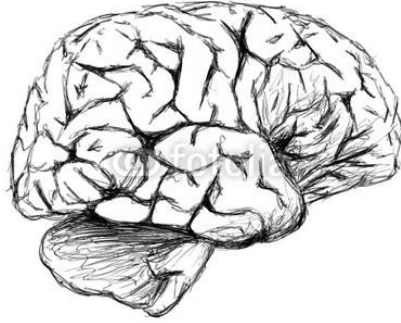
Les effets anticholinergiques périphériques



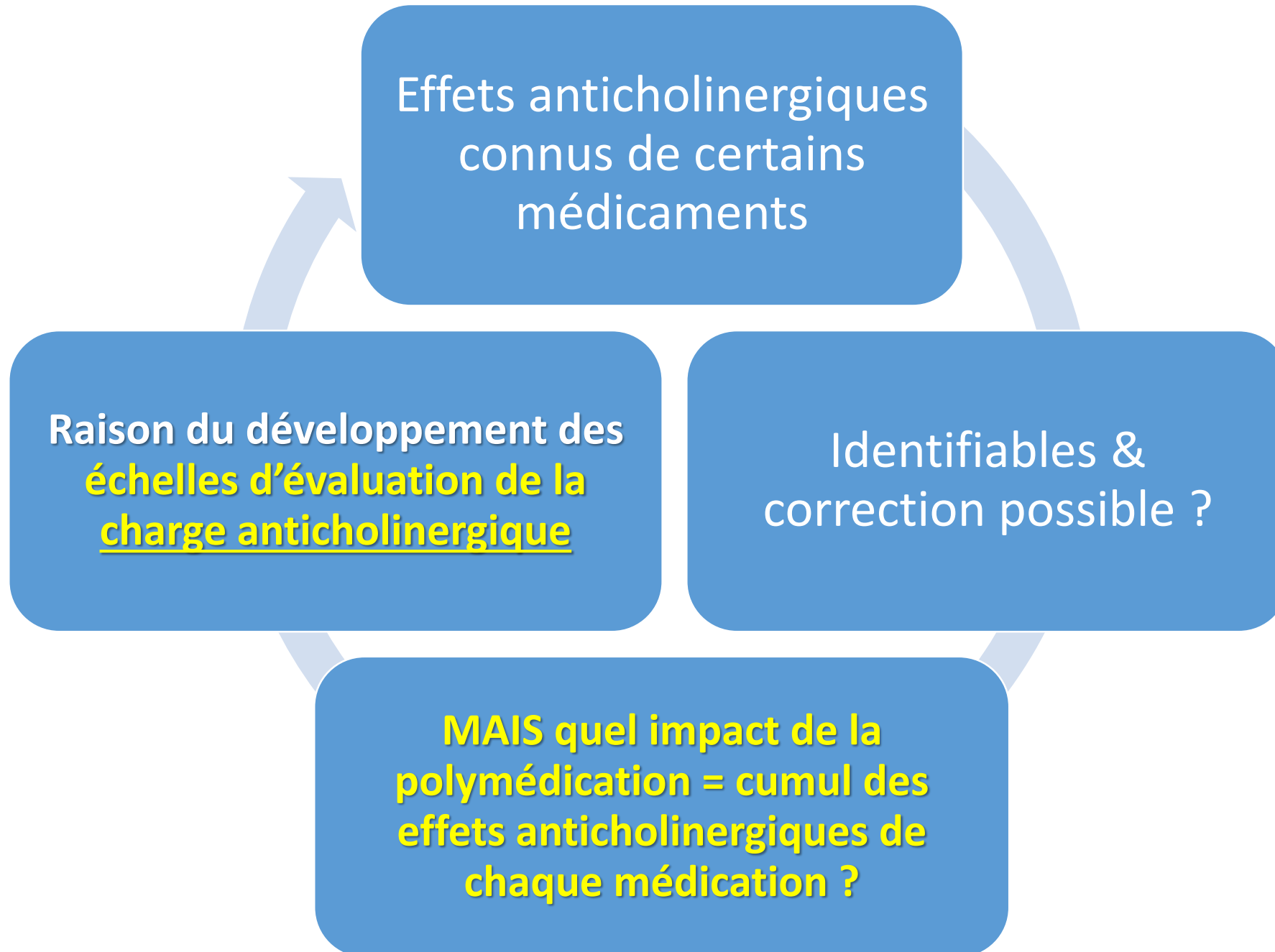
**Augmentation de la fréquence cardiaque (tachycardie)
& troubles du rythme cardiaque**



Les effets anticholinergiques centraux



- **confusion,**
- **désorientation spatio-temporelle,**
- **agitation,**
- **troubles de la mémoire**
- **difficultés de concentration,**
- incohérence du discours,
- hypersensibilité aux stimuli sonores,
- hallucinations sensorielles (visuelles, auditives notamment).



Principe...

- **Cotation des effets anticholinergiques** de 1 à 3 (parfois 0-3) :
 - 0 = pas d'effet anticholinergique
 - 1 = effets anticholinergiques faibles
 - 2 = effets anticholinergiques modérés
 - 3 = effets anticholinergiques forts



Quelles échelles ?

Synthèses « récentes » :

Durán CE et al. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(7):1485-96.

Salahudeen MS et al. *BMC Geriatr*. 2015;15:31.

Overview of included anticholinergic rating scales

Expert opinion based rating scales	Description	Number of medicines listed
Carnahan USA, 2006 [9]	ADS is a four-point (0-3) scale that ranks anticholinergic drugs based on expert opinion	117
Ancelin France, 2006 [25]	ABC is a four-point scale (0-3) based on SAA and expert opinion	27
Han USA, 2008 [22]	CrAS is a four-point scale (0-3) based on pre-existing published anticholinergic scales and expert opinion	60
Rudolph USA, 2008 [19]	ARS is a four-point scale (0-3) based on extensive literature review and expert opinion	49
Boustani USA, 2008 [24]	ACB is a four-point (0-3) scale developed based on published data and expert opinion	88
Ehrt Norway, 2010 [26]	AAS is a five-point scale (0-4) based on existing evidence (Chew 2008 [38]) and expert opinion	99
Sittironnarit Australia, 2011 [23]	ACL is a four-point (0-3) scale based on pre-existing published anticholinergic scales and expert opinion	49

Salahudeen et al., 2015



ELSEVIER

Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

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



CLINICAL PHARMACOLOGY

The anticholinergic impregnation scale: Towards the elaboration of a scale adapted to prescriptions in French psychiatric settings

L'échelle d'imprégnation anticholinergique : vers l'élaboration d'une échelle adaptée aux prescriptions en milieu psychiatrique français

Jeanne Briet^{a,b}, Hervé Javelot^{b,c,*},
Edwige Heitzmann^c, Luisa Weiner^d,
Catherine Lameira^c, Philippe D'Athis^e,
Marie Corneloup^e, Jean-Louis Vailleau^{a,b}

Démarche...



- Constat sur l'existant :
 - 3 **échelles américaines** avec les spécialités anglo-saxonnes,
 - validées en **population gériatrique** ; généralement sur l'**abord cognitif**.
- Globalement - volonté de faire une échelle :
 - Adaptée en **psychiatrie**,
 - Avec les **spécialités françaises**,
 - **En partant des effets indésirables périphériques**.

• en psychiatrie

= pas que des sujets âgés touchés par les effets anticholinergiques

• avec les spécialités françaises,

= fréquence apparente des prescriptions de spécialités comme **LEPTICUR®**, **TERCIAN®**...

• **avec les effets indésirables périphériques.**

= problème de l'évaluation de l'impact anticholinergique par l'impact cognitif chez des patients en santé mentale



Idée d'une **évaluation indirecte des effets anticholinergiques** en évaluant leur impact physiologique **par la prescription de traitements « correcteurs »** :

- **Traitement de la constipation**
- **Traitements des sécheresses buccales (xérostomie) et lacrymales (xérophtalmie)**

Résumé Certains médicaments ont une activité anticholinergique et peuvent provoquer des effets secondaires périphériques ou centraux. Plusieurs échelles existent pour évaluer l'effet anticholinergique potentiel des médicaments prescrits, mais : (i) elles sont validées chez les personnes âgées et principalement par le biais des effets cognitifs des traitements ; (ii) elles n'incluent pas certains médicaments fréquemment utilisés en France et notamment en psychiatrie. Le but de notre étude était de construire une nouvelle échelle, l'« échelle d'imprégnation anticholinergique » (EIA), intégrant les médicaments utilisés en France et sur la base d'une évaluation des médicaments prescrits pour lutter contre les effets indésirables anticholinergiques périphériques. Notre travail a permis la construction d'une liste de 128 médicaments : (i) avec une approche de consensus entre les données de la littérature et des avis d'experts et (ii) en s'appuyant pour sa validation sur 7278 prescriptions recueillies dans 34 établissements psychiatriques français.

© 2017 Société française de pharmacologie et de thérapeutique. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.



Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

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



CLINICAL PHARMACOLOGY

The anticholinergic impregnation scale: Towards the elaboration of a scale adapted to prescriptions in French psychiatric settings



- Liste de 128 médicaments**
- Evaluation sur 7278 patients**
- 34 établissements psychiatriques français**

Methods. – We assigned a score, ranging from 1 to 3, to a list of 128 drugs with a consensus approach obtained via literature data and expert opinions. We collected data from 7278 prescriptions in 34 French psychiatric facilities: age, sex, atropinic drugs, laxatives and treatments of xerophthalmia and xerostomia, in order to evaluate the association between AIS score and the prescription of drugs aiming to reduce peripheral anticholinergic side effects.

Table 2 Twelve anticholinergic drugs most prescribed

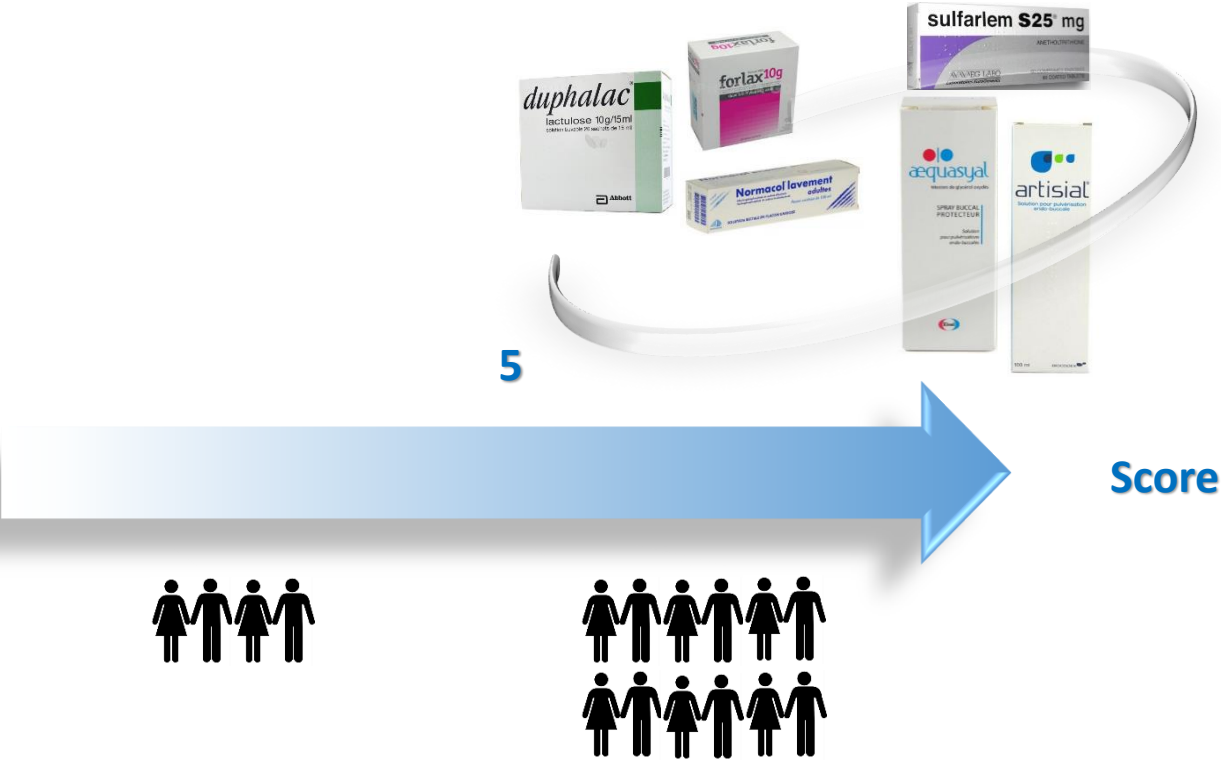
Drugs prescribed "systematically"

Drugs	AIS score	n (%)
Cyamemazine	3	1429 (20)
Tropatepine ^e	3	1403 (19)
Loxapine ^{b,c}	2	1295 (18)
Risperidone ^{a,c,d,g}	1	1272 (17)
Diazepam ^{b,c,d,f}	1	1206 (17)
Oxazepam ^{b,g}	1	1139 (16)
Alimemazine ^{c,e}	1	1038 (14)
Haloperidol ^{a,c,g}	1	1022 (14)
Valproic acid or sodium divalproex or valpromide ^b	1	986 (14)
Olanzapine ^{a,b,c,d,f}	2	761 (10)

Letters underlined if the scale gives the same score that AIS.

- ^a ARS (Anticholinergic Risk Scale; Rudolph et al. [10]).
- ^b ADS (Anticholinergic Drug Scale; Carnahan et al. [8,9]).
- ^c ACB (Anticholinergic Cognitive Burden Scale; Boustani et al. [11]).
- ^d CrAS Clinician-rated Anticholinergic Score; Han et al. [13]).
- ^e ABC (Anticholinergic Burden Classification; Ancelin et al. [12]).
- ^f AAS (anticholinergic activity scale; Ehrt et al. [14]).
- ^g ACL (anticholinergic loading scale; Sittironnarit et al. [15]).

Results. – The most frequently prescribed drugs were cyamemazine (n=1429; 20%) and tropatepine (n= 1403; 19%), two drugs marketed almost exclusively in France and with a score of 3. The frequency of patients with a high AIS score, greater than 5, was significantly higher in patients who received laxatives and treatments of xerostomia. AIS score represents the first validated solution to evaluate anticholinergic load in psychiatry settings in France.



Groupes pharmacologiques	DCI	Nom commercial	SIA
Antidépresseurs ISRS IRSNa Tricycliques	Amitriptyline	LAROXYL® ELAVIL®	3
	Amoxapine	DEFANYL®	3
	Bupropion	ZYBAN®	1
	Citalopram	SEROPRAM® CITALOPRAM®	1
	Clomipramine	ANAFRANIL® CLOMIPRAMINE®	3
	Dosulépine	PROTHIADEN®	2
	Doxépine	QUITAXON®	3
	Duloxétine	CYMBALTA® DULOXETINE®	1
	Fluoxétine	PROZAC® FLUOXETINE®	1
	Fluvoxamine	FLOXYFRAL® FLUVOXAMINE®	1
	Imipramine	TOFRANIL®	3
	Iproniazide	MARSILID®	1
	Maprotiline	LUDIOMIL®	3
	Mirtazapine	NORSET® MIRTAZAPINE®	1

Groupes pharmacologiques	DCI	Nom commercial	Score SIA
Antidépresseurs ISRS IRSNa Tricycliques	Paroxétine	DEROXAT® DIVARIUS® PAROXETINE®	2
	Phénelzine	NARDIL® NARDELZINE®	1
	Sertraline	SERTRALINE® ZOLOFT®	1
	Tranylcypromine	PARNATE® TRANLYCYPROMINE®	
	Trazodone	TRAZOLAN®	1
	Trimipramine	SURMONTIL®	3
	Venlafaxine	EFFEXOR® VENLAFAXINE®	1

<u>Antipsychotiques</u>	Clozapine	LEPONEX® CLOZAPINE®	3
	Chlorpromazine	LARGACTIL®	3
	Cyamémazine	TERCIAN®	3
	Fluphénazine	MODECATE®	3
	Halopéridol	HALDOL®	1
	Lévomépromazine (méthotriméprazine)	NOZINAN®	2
	Loxapine	LOXAPAC® ADASUVE®	2
	Olanzapine	ZYPREXA® ZYPADHERA® ZALASTA® OLANZAPINE®	2
	Pimozide	ORAP®	2
	Pipotiazine	PIPORTIL®	1
	Propériciazine	NEULEPTIL®	1
	Quetiapine	XEROQUEL® QUETIAPINE®	2
	Palipéridone	XEPLION®	1
	Rispéridone	RISPERDAL® RISPERDAL CONSTA® RISPERIDONE®	1

<u>Anxiolytiques & hypnotiques</u>	Alimémazine	THERALENE®	1
	Alprazolam	XANAX® ALPRAZOLAM® 0,25 mg	1
	Chlordiazépoxyde	LIBRAX®	1
	Clorazépate	TRANXENE®	1
	Diazépam	DIAZEPAM® VALIUM ROCHE®	1
	Doxylamine	DONORMYL® 15 mg DOXYLAMINE® 15 mg LIDENE® 15 mg NOCTYL® 15 mg	3
	Lorazépam	TEMESTA® LORAZEPAM®	1
	Oxazépam	SERESTA®	1
	Hydroxyzine	ATARAX® HYDROXYZINE RENAUDIN®	3
	Midazolam	HYPNOVEL® BUCCOLAM® MIDAZOLAM®	1

Antiparkinsoniens	Amantadine	MANTADIX®	2
	Bipéridène	AKINETON®	3
	Bromocriptine	PARLODEL®	1
	Carbidopa	SINEMET®	1
	Entacapone	COMTAN®	1
	Lévodopa	MODOPAR® SINEMET®	1
	Pramipexole	SIFROL®	1
	Sélégiline	DEPRENYL®	1
	Trihexyphénidyle	ARTANE® PARKINANE® TRIHEXY®	3
	Tropatépine	LEPTICUR®	3

Extrait de la liste antiparkisoniens

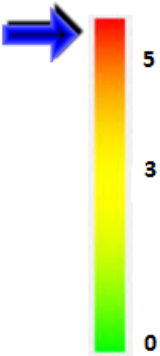
THE
PRACTICE
Y

Limites actuelles des échelles

- Essentiellement :
 - **Anglo-saxonnes** : traduction, médicaments non commercialisés en France, et manque des médicaments spécifiquement (ou presque) français,
 - **Format papier** ... cotation individuelle d'une ordonnance ??
- A développer :
 - **Echelle française & développée/validée en psychiatrie,**
 - **Intégration au logiciel de prescription ?**

⚡	Diazépam 10 mg/mL (10 mg/(30 gouttes)) solution voie orale (VALIUM 1% gtte buvable 20 ml (1 goutte = 0,33 mg))	🔍	gtte	10	10	10	10	10	10	-
⚡	Flécaïide 150 mg gélule à libération prolongée (FLECAINE LP 150MG GELULE)	🔍	comp	1	-	-	-	-	-	-
⚡	Lithium 400 mg comprimé à libération prolongée (TERALITHE LP 400 mg cpr séc.)	🔍	comp	-	-	-	-	-	1,50	-
⚡	Macrogol 3350 13,125 g + Electrolytes (sodium, potassium) poudre voie orale (MOVICOL sachet)	🔍	sach	1	-	1	-	-	1	-
⚡	Nitrazépam 5 mg comprimé (MOGADON 5 mg cpr séc.)	🔍	comp	-	-	-	-	-	-	1
⚡	Nébivolol 5 mg comprimé (NEBIVOLOL EG 5 MG cpr séc. (=TEMERIT 5MG CPR))	🔍	comp	0,50	-	-	-	-	-	-
	Paracétamol 500 mg comprimé (DAFALGAN 500 mg cpr)	🔍	comp	(2)	-	(2)	-	-	(2)	(2)
⚡	Risperidone 1 mg comprimé (RISPERIDONE 1 mg cpr séc. = RISPERDAL 1 mg cpr séc.)	🔍	comp	1	-	-	-	-	1	-
⚡	Tamsulosine 0,4 mg gélule à libération prolongée (TAMSULOSINE LP 0,4mg gélule = MECIR LP 0,4mg cpr)	🔍	gel	-	-	1	-	-	-	-
⚡	Tiaprïde 5 mg/goutte solution voie orale (TIAPRIDAL gtte buvable 30 ml (1goutte= 5 mg))	🔍	gtte	5	5	5	5	5	10	10
⚡	Tropatépïne 10 mg comprimé (LEPTICUR 10 mg cpr)	🔍	comp	1	-	1	-	-	1	-
	DIETETIQUE - COMPLEMENT HYPERPROTIDIQUE CREME	🔍	pot	-	1	-	-	1	-	-

CHARGE ANTICHOLINEGIQUE DE LA PRESCRIPTION



Médicaments arrêtés

Arrêts et changements de traitement depuis :
(Pour traitement EXTRA, utilisation date ordonnance)

24 heures

Rechercher un traitement dans l'historique :
Rechercher une ordonnance dans l'historique :

Rafraîchir l'affichage

☐ Afficher également les prescriptions extra-hospitalières (en cours ou non)

0 ligne(s) de traitement trouvée(s)

Médicament	N° ordo	Date ordo	Unité	Début	Arrêt
------------	---------	-----------	-------	-------	-------

Contrôler les interactions entre produits

Valider l'ordonnance

Arrêter l'ordonnance









































Annuler

Aide à la prescription

Historique des traitements

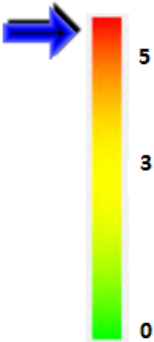
Charge anticholinergique de l'ordonnance
(informations détaillées)

Base des médicaments Suggestions

Médicament		Unité	8	10	12	14	16	19	C	Arrêt	
Acide acétylsalicylique 75 mg poudre orale cardiologie (KARDEGIC 75 mg sachet)	 	sach	-	-	1	-	-	-	-		
 Alimémazine 40 mg/mL solution voie orale (THERALENE 40 mg/ml gtte buvable 30 ml (1goutte = 1 mg))	 	gtte	-	-	-	-	-	-	50		
Anétholtrithione 25 mg comprimé (SULFARLEM S 25 mg cpr)	 	comp	1	-	1	-	-	1	-		
 Diazépam 10 mg/mL (10 mg/(30 gouttes)) solution voie orale (VALIUM 1% gtte buvable 20 ml (1 goutte = 0,33 mg))	 	gtte	10	10	10	10	10	10	-		
 HL Flécaïnide 150 mg gélule à libération prolongée (FLECAINE LP 150MG GELULE)	 	comp	1	-	-	-	-	-	-		
 Lithium 400 mg comprimé à libération prolongée (TERALITHE LP 400 mg cpr séc.)	 	comp	-	-	-	-	-	1,50	-		
 Macrogol 3350 13,125 g + Electrolytes (sodium, potassium) poudre voie orale (MOVICOL sachet)	 	sach	1	-	1	-	-	1	-		
 Nitrazépam 5 mg comprimé (MOGADON 5 mg cpr séc.)	 	comp	-	-	-	-	-	-	1		
 Nébivolol 5 mg comprimé (NEBIVOLOL EG 5 MG cpr séc. (=TEMERIT 5MG CPR))	 	comp	0,50	-	-	-	-	-	-		
Paracétamol 500 mg comprimé (DAFALGAN 500 mg cpr)	 	comp	(2)	-	(2)	-	-	(2)	(2)		
 Risperidone 1 mg comprimé (RISPERIDONE 1 mg cpr séc. = RISPERDAL 1 mg cpr séc.)	 	comp	1	-	-	-	-	1	-		
 Tamsulosine 0,4 mg gélule à libération prolongée (TAMSULOSINE LP 0,4mg gélule = MECIR LP 0.4mg cpr)	 	gel	-	-	1	-	-	-	-		
 Tiapride 5 mg/goutte solution voie orale (TIAPRIDAL gtte buvable 30 ml (1goutte= 5 mg))	 	gtte	5	5	5	5	5	10	10		
 Tropatépine 10 mg comprimé (LEPTICUR 10 mg cpr)	 	comp	1	-	1	-	-	1	-		
DIETETIQUE - COMPLEMENT HYPERPROTIDIQUE CREME	 	pot	-	1	-	-	1	-	-		

EIA
0
1
0
1
0
1
0
0
0
0
1
0
0
3
0

CHARGE ANTICHOLINEGIQUE DE LA PRESCRIPTION * = 7



* d'après BRIET J et al.. (2017) une charge anticholinergique > 5 est associée à une augmentation significative des effets indésirables.

The Anticholinergic Impregnation Scale: Towards the elaboration of a scale adapted to prescriptions in French psychiatric settings. Thérapie. 2017

SYNTHESE

- **Les effets anticholinergiques :**

- **Axe majeur d'effets indésirables** à prendre en considération,
- **Manque d'outils adaptés** : échelle française & validée en psychiatrie,
- **Score d'imprégnation anticholinergique : outil en devenir ?**

⇒ Site internet dédié – projet en cours ...

⇒ Intégration logiciels – projet ultérieur ...

⇒ Développement à venir – intégration de la posologie (modèle MARANTE, 2017)