



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Anticholinergiques et personnes âgées : étude des prescriptions
inappropriées en milieu hospitalier**

Présentée et soutenue publiquement le 1^{er} décembre 2016 à 18h
au Pôle Formation.

Par Emeline Delaviez

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Puisieux

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Deleplanque

Monsieur le Professeur Luyckx

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Beuscart

Avertissement

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises
dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs**

Liste des abréviations

ADS : Anticholinergic Drugs Scale (échelle des médicaments anticholinergiques)

AAS : Activité Anticholinergique du Sérum

ARS : Anticholinergic Risk Scale (échelle du risque anticholinergique)

ACB : Anticholinergic Cognitive Burden (échelle du risque cognitif lié aux anticholinergiques)

PSIP : Patient Safety through Intelligent Procedures in medication

EIM : Effet Indésirable Médicamenteux

HBP : Hypertrophie Bénigne de Prostate

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| RESUME | 7 |
| CONTEXTE DE L'ETUDE | 8 |
| I. EPIDEMIOLOGIE ET DEFINITION | 8 |
| A. <i>Les personnes âgées en France</i> | 8 |
| B. <i>Consommation de médicaments chez la personne âgée</i> | 8 |
| C. <i>La prescription médicamenteuse inappropriée</i> | 9 |
| D. <i>Prescription inappropriée en anticholinergique chez la personne âgée</i> | 10 |
| II. L'ACÉTYLCHOLINE ET LES ANTICHOLINERGIQUES | 11 |
| A. <i>L'acétylcholine : le plus important neurotransmetteur du système nerveux</i> | 11 |
| B. <i>Le potentiel anticholinergique d'un médicament</i> | 13 |
| C. <i>Echelles d'évaluation de l'effet anticholinergique des médicaments</i> | 14 |
| D. <i>La liste de Laroche</i> | 15 |
| E. <i>Principaux effets indésirables des anticholinergiques</i> | 17 |
| III. PRESCRIPTION EN ANTICHOLINERGIQUE CHEZ LA PERSONNE AGEE EN MILIEU HOSPITALIER | 18 |
| A. <i>Peu de données dans la littérature</i> | 18 |
| B. <i>Le projet PSIP</i> | 19 |
| C. <i>L'outil ADE-Scorecards</i> | 19 |
| D. <i>Objectif de l'étude</i> | 20 |
| INTRODUCTION | 22 |
| MATERIEL ET METHODE | 24 |
| I. BASE DE DONNEES | 24 |
| II. DETECTION AUTOMATIQUE DES PRESCRIPTIONS D'ANTICHOLINERGIQUES ET DES TERRAINS A HAUT RISQUE D'EFFET INDESIRABLE MEDICAMENTEUX | 25 |
| III. DETECTION DES CONSTIPATIONS POTENTIELLEMENT SECONDAIRES A L'ADMINISTRATION D'ANTICHOLINERGIQUES FORTS | 26 |
| IV. ANALYSE STATISTIQUE | 27 |
| RESULTATS | 28 |

| | | |
|------|--|-----------|
| I. | DESCRIPTION DE LA POPULATION SOURCE | 28 |
| II. | FREQUENCE DE L'ADMINISTRATION D'ANTICHOLINERGIQUES CHEZ LA PERSONNE AGEE | 28 |
| III. | FREQUENCE DE L'ADMINISTRATION D'ANTICHOLINERGIQUES CHEZ LA PERSONNE AGEE PRESENTANT UN TERRAIN CLINIQUE A HAUT RISQUE | 29 |
| IV. | EFFETS INDESIRABLES DIGESTIFS POTENTIELLEMENT LIES A L'ADMINISTRATION D'ANTICHOLINERGIQUE | 29 |
| | DISCUSSION | 31 |
| | CONCLUSION | 35 |
| | RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES | 36 |
| | TABLEAUX ET FIGURES | 42 |
| | ANNEXES | 46 |

Résumé

Introduction : La prescription inappropriée en anticholinergique chez la personne âgée hospitalisée n'était pas bien caractérisée. Les principaux objectifs de cette étude étaient de décrire la fréquence des prescriptions d'anticholinergiques selon plusieurs terrains à risque et de quantifier les effets indésirables digestifs chez des patients âgés hospitalisés.

Méthode : En utilisant la base de données d'un hôpital général français, nous avons extrait les informations de 14090 séjours entre 2009 et 2013 de personnes âgées de 75 ans et plus. Nous avons détecté et analysé les prescriptions d'anticholinergiques réalisées sur trois terrains à haut risque d'effets indésirables médicamenteux : les chutes à répétition, les démences et l'hypertrophie bénigne de prostate. Nous avons recherché les constipations potentiellement imputables à l'administration d'anticholinergique.

Résultats : Une administration en anticholinergique a été détectée dans 1412 (10,0%) séjours de patients âgés hospitalisés. La présence d'un ou plusieurs terrains à risque était retrouvée dans 29,2% d'entre eux : 137 séjours avec chute, 243 avec démence et 114 avec hypertrophie bénigne de prostate. Près d'un quart de ces séjours associaient deux ou trois situations à haut risque. La constipation était imputable ou associée à l'anticholinergique dans 188 séjours en utilisant l'algorithme de Kramer (103 comme effet indésirable médicamenteux « certain » ou « probable » et 85 évalués comme « possible » effet indésirable médicamenteux).

Conclusion : Les personnes âgées de 75 ans et plus se voient souvent administrer un médicament anticholinergique. Ses expositions peuvent survenir dans des contextes à haut risque d'effet indésirable médicamenteux.

Contexte de l'étude

I. Epidémiologie et définition

A. Les personnes âgées en France

Selon l'INSEE (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques), la France compte 66,6 millions d'habitants au 1^{er} janvier 2016. Les habitants âgés d'au moins 65 ans représentent 18,8 % de la population, soit une progression de 3,7 points en vingt ans. La hausse est de 2,8 points sur la même période pour les habitants âgés de 75 ans ou plus qui représentent près d'un habitant sur dix (9,1% de la population). La population française continue de vieillir sous l'effet de l'augmentation de l'allongement de la durée de vie et de l'avancée en âge des générations du baby-boom. L'espérance de vie à la naissance atteint 78,9 ans pour les hommes et 85,0 ans pour les femmes en France métropolitaine. Selon les projections démographiques pour les différents pays européens à l'horizon 2060, les personnes âgées représenteraient une part croissante de la population de l'Union Européenne. La population âgée de 65 ans ou plus devrait quasiment doubler entre 2008 et 2060, passant de 85 millions à 151 millions, et celle âgée de plus de 80 ans devrait presque tripler, passant de 22 millions à 61 millions. Au cours des 60 dernières années, hommes et femmes ont gagné 14 ans de vie en moyenne. Cela augmente les taux de pathologies chroniques et les prescriptions médicamenteuses.

B. Consommation de médicaments chez la personne âgée

Les patients âgés souvent polypathologiques sont très exposés aux médicaments. La polymédication est fréquente dans cette population et a tendance à

augmenter [1–3]. En France, l'enquête PAQUID (Personnes Agées QUID) estime le nombre moyen journalier de médicaments consommés par sujet âgé à 5,2 en institution [4]. L'enquête ESPS (Enquête sur la Santé et la Protection Sociale) l'estime à 3,9 chez les sujets âgés de plus de 65 ans vivant à domicile et à 4,4 chez ceux de plus de 80 ans [5]. Plus récemment, une étude réalisée dans le Nord-Pas-de-Calais retrouve des chiffres encore plus élevés avec une consommation médicamenteuse moyenne de 8,3 chez les patients âgés de 75 ans et plus vivant à domicile et en institution [6]. Les médicaments, s'ils sont indispensables dans la prise en charge de la plupart des pathologies, comportent néanmoins des risques qui ne sauraient s'envisager indépendamment de leurs bénéfices. Ainsi la iatrogénie serait responsable de 10% des admissions aux urgences des patients âgés de 65 ans et plus [7] et de 16% des hospitalisations [8].

C. La prescription médicamenteuse inappropriée

La prescription médicamenteuse inappropriée désigne les prescriptions dont la balance bénéfice-risque est défavorable. Elle désigne également l'emploi de médicaments à une dose ou sur une durée inadaptée, la prescription de médicaments incompatibles avec une pathologie du patient ou un autre médicament pris régulièrement par le patient, et également la sous-utilisation de médicaments potentiellement bénéfiques [9]. Plusieurs études ont montré que les prescriptions inappropriées étaient fréquentes chez la personne âgée [10]. Elles étaient associées à un risque accru d'événements indésirables liés aux médicaments, de morbidité, de recours aux soins et d'hospitalisation [9-11].

Les critères de Beers [12], la liste de Laroche en France [13], ou encore les critères STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate

Prescriptions) et START (Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment) [14] sont autant d'indicateurs développés depuis les années 1990 afin de définir et décrire les prescriptions inappropriées. Les anticholinergiques font partis de ces principales listes de prescriptions inappropriées.

D. Prescription inappropriée en anticholinergique chez la personne âgée

En soins primaires, la prévalence des prescriptions inappropriées d'anticholinergiques a déjà été étudiée dans des cohortes de personnes âgées. Entre 7,5 % et 21% des personnes âgées vivant à domicile sont exposées aux anticholinergiques [15-17]. L'analyse des données administratives de remboursement des médicaments objective une prévalence proche de 10% dans différents pays [17]. Deux études de cohorte française retrouvaient une prévalence de 7,5% et 9,6% [16,18]. Une récente étude française a déterminé la prévalence des prescriptions inappropriées en anticholinergique dans une population âgée de 75 ans et plus, dans le Nord Pas de Calais [6]. Un patient sur 10 (9,4%, n=18747) vivant au domicile et un patient sur 4 (24,0%, n=2231) vivant en maison de retraite recevaient un traitement de haut niveau anticholinergique (score ADS supérieur ou égal à 3). L'hydroxyzine était le traitement le plus souvent prescrit (58,0%, n=12167). Les personnes âgées vivant en institution ou atteintes de démence sont plus exposées que les autres, avec une prévalence des prescriptions en anticholinergique variant de 24% à 36,7% [19,20].

II. L'acétylcholine et les anticholinergiques

A. L'acétylcholine : le plus important neurotransmetteur du système nerveux

L'acétylcholine est un neurotransmetteur qui joue un rôle important aussi bien dans le système nerveux central, où elle est impliquée dans la mémoire et l'apprentissage, que dans le système nerveux autonome, notamment dans l'activité musculaire et les fonctions végétatives.

L'acétylcholine est synthétisée par la cellule présynaptique à partir de la choline et de l'acétylco-enzyme A grâce à l'action enzymatique de la choline-acétyltransférase. Elle interagit avec des récepteurs situés sur les cellules post-synaptiques. Les récepteurs sont classés en deux catégories : nicotiques et muscariniques. L'action qui en résulte correspond ainsi aux effets de la muscarine et de la nicotine. L'acétylcholine est ensuite éliminée de la fente synaptique (et les récepteurs sont ainsi libérés) grâce à l'action de l'acétylcholinestérase (**Figure 1**).

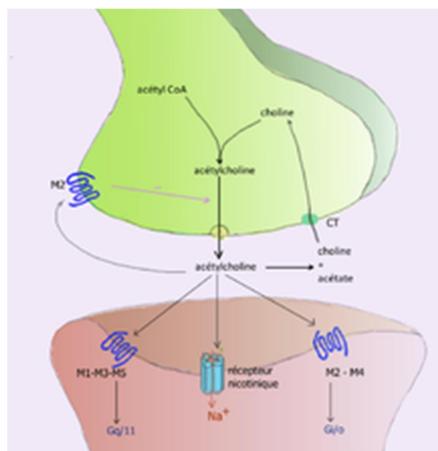


Figure 1 : synapse cholinergique

Les récepteurs nicotiques sont de type ionotrope et constituent des canaux ioniques ligands dépendants. Leur action est rapide, adaptée à la transmission

nerveuse et induit une réponse excitatrice. On les trouve principalement dans les jonctions neuromusculaires et dans les ganglions du système nerveux végétatif ainsi que dans la médullosurrénale et le système nerveux central. Ils forment une structure pentamérique et sont constitués de cinq types de sous unités.

Les récepteurs muscariniques sont de type métabotrope, ils sont couplés à la protéine G. Leur action est plus lente, destinée à la modulation du système parasympathique. Ils se situent au niveau des organes effecteurs et dans le système nerveux central notamment le cerveau. L'acétylcholine peut induire sur ces récepteurs une réponse excitatrice ou inhibitrice.

Cinq types ont été décrits et sont dénommés : M1, M2, M3, M4 et M5.

| | Récepteurs | Localisation | Réponse fonctionnelle |
|--------------|------------------------------------|---|---|
| Muscarinique | M1 | <ul style="list-style-type: none"> • Cerveau (hippocampe, striatum, cortex) • Ganglions • Tube digestif (glandes) • Muscle lisse (bronches) | <ul style="list-style-type: none"> • ↑ Mémoire, apprentissage • ↑ Sécrétions • Bronchoconstriction |
| | M2 | <ul style="list-style-type: none"> • Cœur • Muscle lisse • SNC | <ul style="list-style-type: none"> • ↓ Fréquence, ↓ conduction • ↑ Contractions • Inhibition |
| | M3 | <ul style="list-style-type: none"> • Cœur, vaisseaux • Muscle lisse (vessie+++ , bronches) • Glandes (salivaires+++) • SNC | <ul style="list-style-type: none"> • Synthèse du NO • Contraction du détrusor, bronchoconstriction • Sécrétion de salive |
| | M4 | SNC (lobe frontal) | Analgésie, catalepsie |
| | M5 | SNC (substantia nigra) | <ul style="list-style-type: none"> • Dilatation artérielle • ↑ Libération de dopamine |
| Nicotinique | $\alpha_1\beta_1\delta\varepsilon$ | Muscle strié | Stimule la plaque motrice → contraction |
| | $(\alpha_3)_2(\beta_4)_3$ | Ganglions végétatifs | Excitateur |
| | $(\alpha_4)_2(\beta_4)_3$ | SNC | Contrôle préjonctionnel |
| | $(\alpha_7)_5$ | SNC | Contrôle présynaptique |

Figure 2 : action de l'acétylcholine dans le système nerveux

L'industrie pharmaceutique a largement contribué aux avancées scientifiques dans ce domaine. Celle-ci a mis sur le marché de nombreuses molécules qui exercent des effets agonistes ou antagonistes de l'acétylcholine. Ces médicaments, actifs sur le système parasympathique, peuvent être classés en parasymphaticomimétiques et parasymphaticolytiques. Les parasymphaticomimétiques sont notamment les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase comme ceux utilisés dans la maladie d'Alzheimer. Les parasymphaticolytiques sont des anticholinergiques et sont eux aussi abondamment utilisés en thérapeutique.

B. Le potentiel anticholinergique d'un médicament

Les anticholinergiques font partie des principales listes de prescriptions potentiellement inappropriées développées pour les personnes âgées. Pourtant ces médicaments appartiennent à diverses classes thérapeutiques et leur utilisation est répandue en gériatrie. Certains comme l'oxybutynine dans l'incontinence urinaire ou l'ipratopium dans la bronchopneumopathie obstructive sont clairement utilisés pour leur propriété anticholinergique. Dans ce cas, les effets anticholinergiques sont bien connus et recherchés. D'autres appartiennent à des classes pharmacologiques (antidépresseurs imipraminiques, antihistaminiques H1, antiarythmiques, neuroleptiques, antiémétiques...) et ont des propriétés anticholinergiques sans rapport avec leur utilisation initiale et méconnues des prescripteurs. De plus, certains médicaments ont un faible potentiel anticholinergique mais peuvent induire d'importants effets indésirables s'ils sont coprescrits avec d'autres atropiniques [21,22].

Plusieurs méthodes ont été développées pour déterminer l'activité anticholinergique d'un médicament [23] : 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 basée sur l'avis d'experts.

L'AAS 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. Le but est de classer les médicaments selon leur niveau d'équivalence anticholinergique à l'atropine. La mesure in vitro de l'affinité d'un médicament au récepteur muscarinique 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. Ces échelles, bien qu'intéressantes d'un point de vue pharmacologique, reflètent peu les effets cliniques et leur intensité chez la personne âgée.

Enfin, 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.

C. Echelles d'évaluation de l'effet anticholinergique des médicaments

Plusieurs échelles permettant de mesurer l'effet anticholinergique cumulatif chez les patients ont déjà été élaborées. Cela permet aux différents prescripteurs de connaître la charge anticholinergique globale pour un patient et de limiter les risques de iatrogénie, induit par l'effet cumulatif de ces traitements. A une ordonnance, peut

donc correspondre une charge anticholinergique totale. Cela est intéressant d'un point de vue pharmacologique mais semble plus difficilement utilisable en pratique clinique qu'une liste de médicament à éviter chez la personne âgée.

Il existe dans la littérature trois principales échelles permettant d'évaluer la charge anticholinergique potentielle des médicaments [23]. Il s'agit de l'échelle du risque anticholinergique (ARS), de l'échelle du risque cognitif lié aux anticholinergiques (ACB) et de l'échelle des médicaments anticholinergiques (ADS).

Ces échelles donnent un score à chaque médicament en fonction de leur potentiel anticholinergique. Ces scores allant de 0 (aucune propriété anticholinergique connue) à 3 (charge anticholinergique élevée, risque majeur). Puis les scores de chaque médicament pris par le sujet sont additionnés. Cela permet de calculer la charge anticholinergique totale prise par le sujet. Ainsi, à chaque médicament anticholinergique peut correspondre un potentiel anticholinergique faible, modéré ou fort et donc un niveau de risque équivalent. Pour sensibiliser les prescripteurs de différentes spécialités à la iatrogénie, calculer une charge anticholinergique totale sur la base d'une ordonnance semble complexe.

D. La liste de Laroche

Des listes de médicaments potentiellement inappropriés chez la personne âgée ont déjà été établies : Aux Etats Unis, Beers [12] fut le premier à publier une telle liste en 1991, qui fut remise à jour en 2003. Cette liste est utilisée dans de nombreux pays mais ne semble pas adaptée aux pratiques françaises. En effet, il existe des différences de disponibilité des médicaments, de pratique médicale, de niveau socioéconomique et de système de régulation sanitaire. Un consensus d'experts a permis de proposer une liste de médicaments potentiellement

inappropriés aux personnes âgées de 75 ans ou plus, en tenant compte des pratiques médicales françaises : la liste de Laroche [13]. Quinze experts français (gériatres, médecins généralistes, pharmaciens, pharmacologues et pharmaco-épidémiologistes) ont été sollicités pour réaliser cette liste. Au total, elle contient 34 critères dont 29 médicaments ou classes médicamenteuses potentiellement inappropriés et 5 situations cliniques particulières (hypertrophie de la prostate, glaucome par fermeture de l'angle, incontinence urinaire, démence et constipation chronique). 25 critères correspondent à un rapport bénéfice/risque défavorable, 1 critère à une efficacité discutable et 8 critères à un rapport bénéfice/risque défavorable et une efficacité discutable. Cette liste s'applique aux personnes âgées de 75 ans et plus et propose des alternatives thérapeutiques.

Les anticholinergiques représentent 8 critères sur 34 de cette liste de Laroche. Ils sont également présents et inappropriés dans 4 des 5 situations cliniques particulières (hypertrophie de la prostate, glaucome par fermeture de l'angle, démence et constipation chronique).

Cette liste vise aussi à alerter sur des situations médicamenteuses dangereuses, inutiles, ou des associations de médicaments illogiques qui doivent être évitées chez les personnes âgées : Par exemple, l'association d'au moins deux médicaments anticholinergiques (critère 9) ou l'association d'un médicament ayant des propriétés anticholinergiques avec un anticholinestérasique (critère 34). Cette dernière association (produit bloquant les récepteurs muscariniques et produit élevant le taux d'acétylcholine au niveau synaptique) risque d'aggraver les troubles cognitifs et de diminuer l'efficacité de l'anticholinestérasique. Cette situation est pourtant fréquemment rencontrée [24].

E. Principaux effets indésirables des anticholinergiques

Les effets indésirables des anticholinergiques découlent directement du blocage des récepteurs cholinergiques périphériques et centraux.

1. Effets indésirables périphériques

Les effets indésirables périphériques sont la constipation [25], la rétention aigue d'urine [26], la xérostomie, la xérophtalmie, la tachycardie, la mydriase, les troubles de l'accommodation et les dysrégulations thermiques (risque d'hyposudation et d'hyperthermie grave).

Chez la personne âgée, ces effets peuvent être responsables de réactions en cascade, parfois graves [21,25]. En effet, la rétention urinaire peut causer des infections plus ou moins grave, des syndromes confusionnels et retentir sur le métabolisme général. Les troubles visuels peuvent engendrer des pertes d'autonomie et des chutes. La sécheresse buccale peut être responsable de candidoses, dénutrition, pathologies bucco-dentaires et d'infections respiratoires [28].

2. Effets indésirables centraux

Les effets indésirables centraux sont surtout les syndromes confusionnels et la possible induction ou majoration de troubles cognitifs.

De nombreuses études ont montré que la prise d'anticholinergique pouvait être responsable de syndromes confusionnels, aggraver des troubles cognitifs préexistants et précipiter l'entrée dans la démence [16,29-32]. Les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) dans la prise en charge du syndrome confusionnel chez la personne âgée précise que l'étiologie médicamenteuse est la première à rechercher [33]. Les médicaments ayant des propriétés

anticholinergiques sont cités en premier comme facteur déclenchant majeur de confusion chez la personne âgée.

Ils sont également associés à une majoration des troubles de l'équilibre et à une marche plus lente [15]. Une étude italienne réalisée chez des patients âgés de 80 ans et plus retrouvait de moins bonnes performances motrices et un retentissement négatif sur les activités de la vie quotidienne chez les consommateurs d'anticholinergiques [34].

III. Prescription en anticholinergique chez la personne âgée en milieu hospitalier

A. Peu de données dans la littérature

Les prescriptions inappropriées en anticholinergique en milieu hospitalier ont été moins étudiées. Pourtant, l'influence des prescriptions hospitalières sur les médecins généralistes est importante [35,36].

Une étude, réalisée en République Slovaque dans trois services de long séjour [37], retrouvait que l'hospitalisation était responsable d'une augmentation significative dans la prévalence des utilisateurs de médicament anticholinergique lorsque l'on comparait leur présence à l'admission de l'hôpital et en sortie (10,5 et 14,2% respectivement, p inférieur à 0,001). Une autre, réalisée en Suisse sur 700 lits, retrouvait que 13,0 à 17,5% des patients âgés de 65 ans et plus prenaient un anticholinergique et cette proportion ne diminuait pas durant l'hospitalisation [38].

Ainsi, les prescriptions en anticholinergique chez la personne âgée semblent répandues mais les données restent insuffisantes. Aucune étude française ne les a évaluées en milieu hospitalier.

B. Le projet PSIP

Le projet PSIP (Patient Safety through Intelligent Procedures in medication) est un projet de recherche européen financé dans le cadre d'un appel à projets en informatique médicale et technologies de la santé [39]. Ce projet, coordonné par le CHRU de Lille, a débuté en janvier 2008 et s'est terminé en septembre 2011. Il est depuis poursuivi sous la forme du projet PSIP-EVAL. Le projet PSIP-EVAL assure le maintien et l'évaluation des outils développés au cours du projet PSIP.

Les objectifs du projet PSIP étaient d'une part de développer des outils de détection automatisée d'effets indésirables médicamenteux (EIM) dans de grandes bases de données hospitalières, afin de développer d'autre part des outils d'aide à la décision capables de prendre en compte les contextes à risque d'effets indésirables.

Cette considération des contextes à risque consiste à fournir aux professionnels de santé des informations sur les EIM prenant en compte les antécédents médicaux du patient, sa situation médicale en cours d'hospitalisation en termes de diagnostics, de médicaments administrés et de paramètres biologiques, ainsi que des éléments de contexte sur l'hospitalisation (mouvements du patient).

Les règles ont été implémentées dans un outil appelé ADE-Scorecards® [40].

C. L'outil ADE-Scorecards

Il s'agit d'un outil dans lequel ont été implémentées des règles de détection d'effets indésirables potentiels et un certain nombre de conditions pouvant les avoir causés ou favorisés. Pour chaque type d'EIM l'outil ADE-scorecards permet de visualiser le nombre de patients détectés, l'âge moyen, le taux de décès, le ratio homme-femme et les principales maladies chroniques. Les dossiers médicaux des cas détectés peuvent ensuite être consultés au moyen de l'interface « Expert-

Explorer ». Cette interface permet de visualiser à l'aide de différents onglets les données administratives, les étapes du séjour hospitalier, les actes réalisés au cours du séjour ainsi que leur compte-rendu, les médicaments administrés, les résultats biologiques et les courriers de sortie.

D. Objectif de l'étude

L'objectif principal était d'analyser de façon descriptive la fréquence des prescriptions inappropriées en anticholinergique au sein d'une population hospitalière de patients âgés de 75ans et plus.

Les objectifs secondaires étaient :

- d'identifier des sous-groupes dans lesquels la prescription d'anticholinergique est plus particulièrement inappropriée : patients souffrant de démence, d'hypertrophie bénigne de prostate ou chuteur.
- de décrire sur cette population hospitalière la iatrogénie potentielle secondaire à la prise de médicament ayant un effet anticholinergique : calcul des fréquences de constipations imputables à l'anticholinergique.

La rédaction du travail dans la partie suivante correspond à la traduction française du travail rédigé en anglais sous forme d'article, tel que soumis à la revue « International Journal of Clinical Pharmacy » en septembre 2016.

Introduction

Les anticholinergiques font partie des principales listes de prescriptions potentiellement inappropriées développées pour les personnes âgées, notamment les critères de Beers, les critères STOPP-START ou la liste de Laroche [12–14]. En effet, les anticholinergiques exposent les sujets âgés à de nombreux effets indésirables, comme la chute, la confusion, la dénutrition, la rétention urinaire aigue ou la constipation [25-32]. Les conséquences de tels effets indésirables peuvent être particulièrement délétères chez les personnes âgées, notamment en cas de fragilité ou de syndromes gériatriques comme la démence ou la dépendance [30].

La prévalence des prescriptions inappropriées d'anticholinergiques a été étudiée dans de nombreuses cohortes de patients âgés en soins primaires. Entre 7,5% et 21% des personnes âgées vivant à domicile sont exposées aux anticholinergiques [15-17]. Les personnes âgées vivant en institution ou atteintes de démence sont plus exposées que les autres, avec une prévalence des prescriptions anticholinergique variant de 24% à 36,7% [6,19,20].

Les prescriptions inappropriées d'anticholinergiques ont été moins étudiées en milieu hospitalier. Les prescriptions réalisées en milieu hospitalier peuvent pourtant influencer les prescriptions réalisées au domicile par les médecins généralistes [35,36]. Par ailleurs, certaines comorbidités peuvent augmenter le risque d'effet indésirable lié aux anticholinergiques comme la chute à répétition, l'hypertrophie bénigne de prostate et la démence. L'association entre prescription en anticholinergique et ces terrains à risque a rarement été étudiée.

L'objectif de cette étude était de décrire les prescriptions d'anticholinergique en termes de fréquence, de terrains à risque et d'effets indésirables digestifs sur une population âgée de 75 ans et plus, dans un centre hospitalier français.

Matériel et méthode

I. Base de données

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective, monocentrique et observationnelle.

Cette étude a été menée dans 222 lits d'un hôpital du Nord de la France comprenant différents services de chirurgie, pneumologie, cardiologie, angiologie, hépato-gastro-entérologie et médecine interne. Les données ont été extraites de 2009 à 2013, correspondant à 72228 numéros de séjour. Ces données ont été anonymisées. Le projet a reçu l'accord de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) sous le numéro d'autorisation 1487204 ainsi que l'accord du Comité de Protection des personnes en janvier 2008.

- Pour chaque cas, ont été extraites de la base de données :
 - les données administratives (âge, sexe...)
 - les diagnostics associés au séjour hospitalier selon la classification CIM10 (10^{ème} révision de la classification internationale des maladies) [41]
 - tous les médicaments administrés pendant le séjour avec les classifications ATC (anatomical therapeutic chemical) [42]
 - toutes les mesures biologiques effectuées selon la classification C-NPU (committee on nomenclature properties and units) [43]
 - les courriers de sortie et comptes rendus d'actes (à partir de 2010) [44].
- La liste des médicaments correspond aux médicaments administrés par l'infirmière aux patients lors de leur séjour. Le nombre de médicaments administrés la veille de la sortie était également extrait de la base de données. L'index de comorbidité de Charlson (The Charlson comorbidity Index) a été

calculé en utilisant les classifications CIM10, comme proposé par Quan et associé [45].

- Seuls les patients âgés de 75 ans et plus ont été inclus dans l'étude. Les séjours présentant une qualité de données insuffisante tels que l'absence de données médicamenteuses, diagnostiques ou biologiques ont été exclus, ainsi que les séjours d'une durée inférieure à 2 jours.

II. Détection automatique des prescriptions d'anticholinergiques et des terrains à haut risque d'effet indésirable médicamenteux

Nous avons identifié tous les séjours hospitaliers contenant au moins une administration d'un anticholinergique appartenant à la liste de LAROCHE [13]. Les médicaments détectés sont répertoriés en annexe (annexe 1).

Trois situations à haut risque d'effet indésirable médicamenteux lié aux anticholinergiques ont été considérées dans cette étude : les chutes à répétition, les démences et l'HBP. Les chutes ont été identifiées de manière automatique par les codes CIM-10 correspondants. Les démences ont été détectées par les codes CIM-10 et par la prescription d'anticholinestérasique ou de Mémantine. L'HBP a été détectée par les codes CIM-10 et par la prescription d'un alpha-bloquant. La liste des codes CIM-10 ainsi que les médicaments utilisés pour la détection de ces pathologies sont disponibles en annexe (Annexe 2).

Tous les séjours identifiés par ces requêtes ont été relus par un médecin via l'outil ADE-Scorecards® [40]. Cet outil a été développé au cours du projet Européen PSIP (Patient Safety through Intelligent Procedures in medication ; convention de subvention n° 216130) [39]. Il permet de revoir les cas détectés au moyen d'une

interface synthétisant les données disponibles pour chaque séjour (données administratives, biologiques, diagnostiques, médicamenteuses et courriers de sortie). L'exposition à l'anticholinergique était considérée comme significative si l'administration était réalisée durant 3 jours ou plus. La présence d'antécédents de chute, démence, ou HBP était confirmée par la relecture des médicaments, codes CIM-10 et courrier anonymisé du séjour.

L'exhaustivité de la détection des chutes, démences, HBP a été vérifiée. Nous avons sélectionné au hasard 80 (10%) séjours parmi les 800 séjours dans lesquels aucune de ces 3 conditions (chute, démence, HBP) n'était détectée par les méthodes de détection automatique. Ces cas ont été relus par un médecin à l'aide de l'outil ADE-Scorecards®. L'absence de chute, démence ou HBP était recherchée via les médicaments, les codes CIM-10 et les courriers médicaux. La revue des 80 cas a permis d'identifier un seul faux négatif. Il s'agissait d'un séjour pour lequel la chute n'avait pas été repérée par la requête car elle n'avait pas été codée dans les données diagnostiques.

III. Détection des constipations potentiellement secondaires à l'administration d'anticholinergiques forts

La constipation était recherchée de manière indirecte par la prescription de laxatifs : les administrations de laxatifs débutant dans les 5 jours suivant une administration d'anticholinergiques forts étaient détectées de manière automatique.

L'imputabilité de la constipation à l'anticholinergique était ensuite confirmée à l'aide de l'algorithme de Kramer [46]. Cet algorithme est un outil validé qui permet l'évaluation de la causalité des EIM, selon six axes. Un score est attribué à chaque

axe et le score total correspond à l'une des catégories de probabilité suivantes : peu probable (score < 0), possible ($0 \leq \text{score} \leq 3$), probable ($4 \leq \text{score} \leq 5$) ou certaine ($6 \leq \text{score} \leq 7$). Nous avons considéré que la constipation était imputable aux anticholinergiques forts en cas de score « probable » ou « certain » et qu'elle était associée aux anticholinergiques forts en cas de score « possible ».

L'axe II prend en compte les étiologies alternatives possibles. L'alitement est une situation favorisant la constipation. Cependant, la donnée sur l'alitement n'était pas disponible (alitement strict versus fauteuil versus déambulation). En l'absence de données fiables, nous avons établi deux scores de Kramer : un score qui considérerait tous les patients alités et un score où l'alitement n'était pas pris en compte.

IV. Analyse statistique

Chaque variable numérique était décrite par sa moyenne et sa déviation standard (D.S.) si sa distribution était normale ou par la médiane et les premier et troisième quartiles (Q1, Q3) dans le cas contraire. Les variables en classes étaient décrites par leur fréquence et leur pourcentage.

Résultats

I. Description de la population source

Au total, 14090 séjours correspondaient à des patients de 75 ans et plus dont la durée de séjour était supérieure ou égale à deux jours soit 18,2% des séjours sur la période étudiée. Les caractéristiques des séjours sont présentées dans le tableau 1. Les patients étaient âgés (âge moyen 83,2 ans) et de prédominance féminine (64,9%). La polymédication était fréquente avec plus de 50% des patients recevant 5 médicaments quotidiens ou plus la veille de la sortie.

II. Fréquence de l'administration d'anticholinergiques chez la personne âgée

Les résultats de la détection automatisée et de la revue des cas sont présentés dans la figure 3. Une administration inappropriée en anticholinergique fort était retrouvée dans 10,0% (n=1412) des séjours de patients de 75 ans ou plus inclus dans l'étude. Les molécules concernées sont présentées dans le tableau 2. L'hydroxyzine était la principale molécule impliquée et était retrouvée dans 73,3% (n= 1035) des cas identifiés. Les autres molécules impliquées dans plus de 5% des cas étaient la lévomépromazine (n=98 ; 6,9%), l'alimémazine (n=80 ; 5,7%) et l'amitriptyline (n=76 ; 5,4%).

III. Fréquence de l'administration d'anticholinergiques chez la personne âgée présentant un terrain clinique à haut risque

L'administration d'anticholinergique chez des patients ayant un terrain à haut risque d'effet indésirable médicamenteux a été détectée de manière automatique dans 556 séjours puis confirmée par relecture experte dans 413 séjours, soit 29,2% des séjours avec administration d'anticholinergiques (Figure 3).

Le détail des expositions prolongées de 3 jours ou plus sur terrain à risque est présenté dans le Tableau 3. On retrouve 137 séjours de patients présentant des antécédents de chutes, 243 séjours de patients déments et 114 séjours de patients présentant une hypertrophie bénigne de la prostate. 78 (18,9%) de ces 413 séjours associaient deux ou trois situations à haut risque.

IV. Effets indésirables digestifs potentiellement liés à l'administration d'anticholinergique

Une introduction de laxatifs suivant l'administration d'anticholinergiques a été détectée dans 215 séjours. La relecture experte a permis d'exclure 25 séjours pour lesquels l'exposition à l'anticholinergique était faible (inférieure à 3 jours) et d'appliquer l'algorithme de Kramer aux 190 séjours restants.

Lorsque la présence ou l'absence d'alitement n'était pas prise en compte, 188 effets indésirables digestifs étaient identifiés : l'administration d'anticholinergique était « probablement » à « certainement » responsable (score ≥ 4) de 103 constipations, et « possiblement associée » à 85 constipations (score de 0 à 3). Lorsque l'alitement était considéré comme pouvant être une étiologie alternative à la constipation, dans

les 190 séjours, l'administration d'anticholinergique était « *possiblement associée* » à 164 constipations.

Discussion

Notre étude montre que les prescriptions inappropriées d'anticholinergiques sont fréquentes chez les personnes âgées en milieu hospitalier. Un séjour hospitalier sur dix contenait une administration d'anticholinergique fort chez les patients de 75 ans et plus. Plus d'un tiers des administrations d'anticholinergiques étaient des administrations prolongées de 3 jours ou plus sur des terrains à haut risque d'effets indésirables liés aux anticholinergiques.

13,3% de ces prescriptions induisaient un effet indésirable digestif.

Les prescriptions inappropriées d'anticholinergiques ont été peu décrites en milieu hospitalier. Une étude réalisée dans trois services de long séjour mettait en évidence une augmentation significative de la prévalence des patients sous anticholinergiques après une admission à l'hôpital [37]. Une étude suisse réalisée dans un hôpital de 700 lits a montré que 13,0 à 17,5% des patients âgés de 65 ans et plus prenaient un médicament anticholinergique et que cette proportion ne diminuait pas durant l'hospitalisation [38]. Nos données confirment que la prescription d'anticholinergiques est importante en milieu hospitalier chez les sujets âgés. Ces éléments suggèrent que les mesures destinées à diminuer les prescriptions d'anticholinergiques ne doivent pas se concentrer sur les soins primaires seuls, mais devraient associer les médecins hospitaliers.

Nous avons contextualisé les prescriptions inappropriées d'anticholinergiques selon le terrain pathologique des patients. L'administration prolongée d'anticholinergiques est fréquente chez des patients aux antécédents de chute à répétition, d'hypertrophie bénigne de prostate ou de démence. Les anticholinergiques sont pourtant associés à une majoration des troubles de l'équilibre

et une marche plus lente [15]. L'HBP constitue pourtant une contre-indication à la prescription d'anticholinergiques liée au risque de rétention aiguë d'urine et de dysurie sévère [47]. L'association d'une démence à l'HBP était retrouvée chez une part non négligeable de ces patients (23 séjours) alors que la démence augmente le risque de confusion [48]. Enfin, les anticholinergiques forts augmentent le risque de confusion et des études suggèrent un lien avec l'apparition ou l'aggravation de troubles cognitifs [16,32]. Leur administration en présence d'une démence semble donc particulièrement inappropriée. L'ensemble de ces données suggèrent que la problématique des anticholinergiques, de leurs contre-indications et des terrains à risque d'effets indésirables graves est mal connue des prescripteurs hospitaliers.

L'exposition des personnes âgées aux anticholinergiques a été bien décrite en soins primaires. La prévalence de prescription d'anticholinergiques est similaire à celle observée dans notre étude. L'analyse des données administratives de remboursement des médicaments objective une prévalence proche de 10% dans différents pays [17]. Deux études de cohorte française retrouvaient une prévalence de 7,5% et 9,6% [16,18]. Une étude récente réalisée dans la région où se trouve l'hôpital étudié (Nord-Pas-de-Calais, France) a montré que 10% des patients de 75 ans et plus avaient une prescription anticholinergique forte et l'hydroxyzine était le traitement le plus souvent prescrit (58,0%), comme c'est le cas dans notre étude [6]. Notre analyse des prescriptions hospitalières suggère donc que la prévalence de prescriptions inappropriées d'anticholinergiques est similaire en soins primaires et en milieu hospitalier et qu'il existe une continuité entre les prescriptions inappropriées réalisées à domicile et en milieu hospitalier. Les interventions visant à réduire la prescription en anticholinergique chez les personnes âgées devraient cibler aussi bien les praticiens hospitaliers que les médecins généralistes. Effectivement,

différentes études ont montré que les prescriptions initiées ou maintenues à l'hôpital étaient rarement modifiées par les médecins généralistes [35,36,49].

Dans notre étude, un traitement par laxatifs était initié après une administration en anticholinergique dans 13,5% (n=190) des patients prenant un anticholinergique depuis 3 jours ou plus. Un effet indésirable digestif a été confirmé dans 86,3% à 98,9% de ces 190 cas selon l'algorithme de Kramer. L'interprétation est limitée par l'absence de données fiables sur l'alitement et sa durée. Toutefois, ces résultats ont montré que les effets indésirables digestifs étaient fréquents chez les personnes âgées recevant des médicaments anticholinergiques. La constipation est souvent présente chez les personnes âgées et peut influencer négativement la qualité de vie et augmenter les coûts [50]. Ces résultats confirment également qu'utiliser la prescription de laxatifs pour détecter indirectement les effets indésirables digestifs liés aux anticholinergiques est efficace dans un milieu hospitalier [51].

Nos résultats sont issus de l'analyse d'une base de données contenant un grand nombre d'hospitalisations, permettant l'analyse de plus de 14000 séjours de sujets de 75 ans et plus. Le développement d'une interface spécifique fournissant la synthèse des données de chaque séjour a permis une revue des séjours avec terrains à haut risque d'effet indésirable ou avec prescription de laxatifs [39,40]. Nos résultats donnent donc une vision fiable et contextualisée des prescriptions inappropriées d'anticholinergiques chez les personnes âgées hospitalisées à l'échelle de l'ensemble d'un hôpital.

Cependant, plusieurs limites doivent être soulignées. Cette étude est monocentrique, sur un hôpital général du Nord de la France. Les résultats peuvent être le reflet des habitudes de prescription des médecins de cet hôpital. Par ailleurs,

l'analyse des dossiers était rétrospective et basée sur les données CIM-10 et les médicaments administrés. De nombreux effets indésirables n'ont donc pas pu être analysés, comme la confusion, la sécheresse buccale, les troubles d'accommodation ou la dénutrition. Finalement, la détection de la constipation était basée sur les prescriptions de laxatifs, comme dans les autres études [51]. Cela sous-estime probablement l'importance de l'effet indésirable en ne détectant pas les cas où une prescription n'a pas été nécessaire.

Conclusion

Notre étude montre que l'administration d'anticholinergiques forts est fréquente en milieu hospitalier chez les patients de 75 ans et plus. Les expositions sont souvent prolongées sur des terrains à haut risque d'effets indésirables liés aux anticholinergiques. Il semble indispensable de sensibiliser les prescripteurs à ces pratiques et à la iatrogénie qui en découle.

Références bibliographiques

1. Gallagher P, Barry P, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in the elderly. *J Clin Pharm Ther.* avr 2007;32(2):113-21.
2. Haider SI, Johnell K, Thorslund M, Fastbom J. Trends in polypharmacy and potential drug-drug interactions across educational groups in elderly patients in Sweden for the period 1992 - 2002. *Int J Clin Pharmacol Ther.* déc 2007;45(12):643-53.
3. Hovstadius B, Hovstadius K, Astrand B, Petersson G. Increasing polypharmacy - an individual-based study of the Swedish population 2005-2008. *BMC Clin Pharmacol.* 2010;10:16.
4. Fourrier A, Letenneur L, Dartigues J, Decamps A, Begaud B. Consommation médicamenteuse chez le sujet âgé vivant à domicile et en institution à partir de la cohorte Paquid : importance de la polymédication et utilisation des psychotropes. In: *La Revue de gériatrie* [Internet]. Gériamed; 1996 [cité 1 avr 2015]. p. 473-82. Disponible sur: <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=3232624>
5. Auvray L, Sermet C. Consommations et prescriptions pharmaceutiques chez les personnes âgées. *Gérontologie Société.* 1 déc 2002;103(4):13-27.
6. Beuscart J-B, Dupont C, Defebvre M-M, Puisieux F. Potentially inappropriate medications (PIMs) and anticholinergic levels in the elderly: a population based study in a French region. *Arch Gerontol Geriatr.* déc 2014;59(3):630-5.
7. Hohl CM, Dankoff J, Colacone A, Afilalo M. Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department. *Ann Emerg Med.* déc 2001;38(6):666-71.

8. Beijer HJM, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci PWS*. avr 2002;24(2):46-54.
9. Spinewine A, Schmader KE, Barber N, Hughes C, Lapane KL, Swine C, et al. Appropriate prescribing in elderly people : how well can it be measured and optimised ? *The lancet* 14;370(9582):173-184.
10. Guaraldo L, Cano FG, Damasceno GS, Rozenfeld S. Inappropriate medication use among the elderly : a systematic review of administrative databases. *BMC Geriatr*. 2011;11: 79.
11. Klarin DI, Wimo A, Fastbom J. The Association of Inappropriate Drug Use with Hospitalisation and Mortality. *Drugs Aging*. 1 janv 2005;22(1):69-82.
12. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch. Intern. Med*. 1991;151:1825–32.
13. Laroche M-L, Charmes J-P, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 2007;63:725–31.
14. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther*. 46:72–83.
15. Gnjjidic D, Cumming RG, Le Couteur DG, Handelsman DJ, Naganathan V, Abernethy DR, et al. Drug Burden Index and physical function in older Australian men. *Br. J. Clin. Pharmacol*. 2009;68:97–105.

16. Carrière I, Fourrier-Reglat A, Dartigues J, 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.
17. Kachru N, Carnahan RM, Johnson ML, Aparasu RR. Potentially Inappropriate Anticholinergic Medication Use in Community-Dwelling Older Adults: A National Cross-Sectional Study. *Drugs Aging.* 2015;32:379–89.
18. Ancelin ML, Artero S, Portet F, Dupuy A-M, Touchon J, Ritchie K. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ.* 2006;332:455–9.
19. Kolanowski A, Fick DM, Campbell J, Litaker M, Boustani M. A Preliminary Study of Anticholinergic Burden and Relationship to a Quality of Life Indicator, Engagement in Activities, in Nursing Home Residents With Dementia. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2009;10:252–7.
20. Kumpula E-K, Bell JS, Soini H, Pitkälä KH. Anticholinergic drug use and mortality among residents of long-term care facilities: a prospective cohort study. *J. Clin. Pharmacol.* 2011;51:256–63.
21. Tune LE. Anticholinergic effects of medication in elderly patients. *J. Clin. Psychiatric.* 2001;62:11-14.
22. Dyer CB, Ashton CM, Teasdale TA. Postoperative delirium: a review of 80 primary data collection studies. *Arch. Intern. Med.* 1995;155:641-5.
23. Mebarski S, Trivalle C. Echelles d'évaluation de l'effet anticholinergique des médicaments. *NPG Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie.* 2012;12:131-8.
24. Gill SS, Mamdani M, Naglie G, Steiner DL, Bronskill SE, Kopp A, et al. A prescribing cascade involving cholinesterase inhibitors and anticholinergic drugs. *Arch Intern Med* 2005;165:808–13

25. Kerdraon J, Eleouet M, Coignard P, Siproudhis L. Constipation iatrogène. *Pelvi-Périnéologie*. 2010;5:261–6.
26. Verhamme KMC, Sturkenboom MCJM, Stricker BHC, Bosch R. Drug-induced urinary retention: incidence, management and prevention. *Drug Saf*. 2008;31:373–88.
27. Lieberman III JA. Managing anticholinergic side effects. *Prim Care Companion. J. Clin. Psychiatry*. 2004;6:20-3.
28. Bodineau-Mobaraka 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.
29. Campbell N, Boustani M, Limbil T, Ott C, Fox C, Maidment I, et al. The cognitive impact of anticholinergics: a clinical review. *Clin. Interv. Aging*. 2009;4:225–
30. Mintzer J, Burns A. Anticholinergic side-effects of drugs in elderly people. *J. R. Soc. Med*. 2000;93:457–62.
31. Jonathan M. Flacker, M.D., Virginia Cummings, M.D., John R. Mach Jr., M.D., Kris Bettin, B.S., Dan K. Kiely, M.P.H., M.A., Jeanne Wei, M.D., Ph.D. The Association of Serum Anticholinergic Activity With Delirium in Elderly Medical Patients. *Receiv. March 11 1997 Revis. June 10 1997 Accept. August 11 1997 Harv. Med. Sch. Div. Aging Boston Mass. Address Corresp. Dr Flacker Hebr. Rehabil. Cent. Aged 1200 Cent. St Boston MA 02131 Copyr. Q 1998 Am. Assoc. Geriatr. Psychiatry*.
32. Kalisch Ellett LM, Pratt NL, Ramsay EN, Barratt JD, Roughead EE. Multiple Anticholinergic Medication Use and Risk of Hospital Admission for Confusion or Dementia. *J. Am. Geriatr. Soc*. 2014;62:1916–22.

33. HAS. Confusion aigue chez la personne âgée: prise en charge initiale de l'agitation. HAS Mai 2009.

34. Landi F, Russo A, Liperoti R, Cesari M, Barillaro C, Pahor M, et al. Anticholinergic Drugs and Physical Function Among Frail Elderly Population. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2006;81:235–41.

35. Prosser H, Almond S, Walley T. Influences on GPs' decision to prescribe new drugs-the importance of who says what. *Fam. Pract.* 2003;20:61–8.

36. Lublóny Á. Factors affecting the uptake of new medicines: a systematic literature review. *BMC Health Serv. Res.* 2014;14:469.

37. Wawruch M, Macugova A, Kostkova L, Luha J, Dukat A, Murin J, et al. The use of medications with anticholinergic properties and risk factors for their use in hospitalised elderly patients. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2012;21:170–6.

38. Egger SS, Bachmann A, Hubmann N, Schlienger RG, Krähenbühl S. Prevalence of Potentially Inappropriate Medication Use in Elderly Patients. *Drugs Aging.* 2006;23:823–37.

39. Beuscart R, McNair P, Brender J, PSIP consortium. Patient safety through intelligent procedures in medication: the PSIP project. *Stud. Health Technol. Inform.* 2009;148:6–13.

40. Chazard E, Băceanu A, Ferret L, Ficheur G. The ADE scorecards: a tool for adverse drug event detection in electronic health records. *Stud Health Technol Inform.* 2011;166:169-79.

41. World Health Organization. International Classification of Diseases [Internet]. [cited 2015 Apr 9]. Available from: <http://www.who.int/classifications/icd/en/>

42. World Health Organization. Anatomical and Therapeutical Classification [Internet]. [cited 2015 Apr 9]. Available from: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/

43. IUPAC. International Union of Pure and Applied Chemistry [Internet]. [cited 2015 Apr 9]. Available from: <http://www.iupac.org/>
44. Chazard E, Mouret C, Ficheur G, Schaffar A, Beuscart J-B, Beuscart R. Proposal and evaluation of FASDIM, a Fast And Simple De-Identification Method for unstructured free-text clinical records. *Int. J. Med. Inf.* 2014;83:303–12.
45. Quan H, Sundararajan V, Halfon P, Fong A, Burnand B, Luthi J-C, et al. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med. Care.* 2005;43:1130–9.
46. Kramer MS, Leventhal JM, Hutchinson TA, Feinstein AR. An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. I. Background, description, and instructions for use. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 1979;242:623–32.
47. Martindale. *The Complete Drug Reference*. 36th ed. The Pharmaceutical Press; 2009.
48. Inouye SK. Predisposing and precipitating factors for delirium in hospitalized older patients. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 1999;10:393–400.
49. Gnjjidic D, Le Couteur DG, Abernethy DR, Hilmer SN. A Pilot Randomized Clinical Trial Utilizing the Drug Burden Index to Reduce Exposure to Anticholinergic and Sedative Medications in Older People. *Ann. Pharmacother.* 2010;44:1725–32.
50. Dennison C, Prasad M, Lloyd A, Bhattacharyya SK, Dhawan R, Coyne DK. The health-related quality of life and economic burden of constipation. *PharmacoEconomics.* 2012;23:461–76.
51. Gnjjidic D, Couteur DGL, Abernethy DR, Hilmer SN. Drug Burden Index and Beers Criteria: Impact on Functional Outcomes in Older People Living in Self-Care Retirement Villages. *J. Clin. Pharmacol.* 2012;52:258–65.

Tableaux et figures

Tableau 1: Caractéristiques de la population de l'étude (N=14.090)

| | Séjours (N = 14.090) |
|---|---------------------------------|
| Age, années [Moyenne (DS)] | 83.2 (5.3) |
| Sexe féminin, N (%) | 9147 (64.9%) |
| Décès intra hospitalier, N (%) | 798 (5.7%) |
| Durée d'hospitalisation, jours [Moyenne [1Q, 3Q]] | 9 [4.12] |
| Adressé par urgences, N (%) | 10237 (72.7%) |
| CHARLSON, [Moyenne (DS)] | 1.03 (0.1) |
| Nombre de médicaments quotidiens [Moyenne [1Q, 3Q]] | 5 [3.7] |

Abréviations : DS, Déviation standard.

1Q : 1^{er} quartile

3Q : 3^{ème} quartile

Tableau 2 : Médicaments anticholinergiques (AC) retrouvés dans les 1412 séjours ayant au moins une administration d'AC lors de l'hospitalisation chez les patients de 75 ans et plus.

| ATC code | Dénomination commune internationale | Nombre de séjours |
|---|---|--------------------------|
| N05BB01 | Hydroxyzine | 1035 |
| N05AA02 | Levomepromazine | 98 |
| R06AD01 | Alimemazine | 80 |
| N06AA09 | Amitriptyline | 76 |
| R06AB02 | Dexchlorpheniramine | 55 |
| G04BD04 | Oxybutynine | 53 |
| N05AA06 | Cyamemazine | 48 |
| G04BD08 | Solifenacine | 21 |
| N06AA16 | Dosulepine | 8 |
| N06AA04 | Clomipramine | 7 |
| R06AD07 | Mequitazine | 6 |
| R06AB52 | Dexchlorpheniramine, associations | 5 |
| R06AX02 | Cyproheptadine | 5 |
| N05AA01 | Chlorpromazine | 4 |
| N06AA02 | Imipramine | 2 |
| N06AA21 | Maprotiline | 2 |
| G04BD07; N05AB02; N05AB03; N05AC01; N05AC04; N05BB51; N06AA03; N06AA06; N06AA12; N06AA17; N06CA01; R06AA08; R06AA09; R06AB01; R06AD02; R06AD52; V03AB05 | Tolterodine; fluphenazine; perphenazine; periciazine; pipotiazine; hydroxyzine, combinations; imipramine oxide; trimipramine; doxepine; amoxapine; amitriptyline with psycholeptics; carbinoxamine; doxylamine; brompheniramine; promethazine; promethazine; combinations of prednisolone & promethazine | 0 |

Tableau 3: Détail des terrains à haut risque d'effet indésirable lié aux anticholinergiques (AC) pour lesquels une prescription d'AC fort prolongée (≥ 3 jours) a été confirmée par relecture experte.

| | Nombre confirmés | % adm. AC (n=1412) |
|-------------------------------------|-------------------------|---------------------------|
| Une seule condition présente | 335 | 23.7% |
| Chute | 82 | 5.8% |
| Démence | 173 | 12.3% |
| HBP | 80 | 5.7% |
| Deux conditions présentes | 75 | 5.3% |
| Chute + Démence | 44 | 3.1% |
| Chute + HBP | 8 | 0.6% |
| Démence + HBP | 23 | 1.6% |
| Trois conditions | 3 | 0.2% |

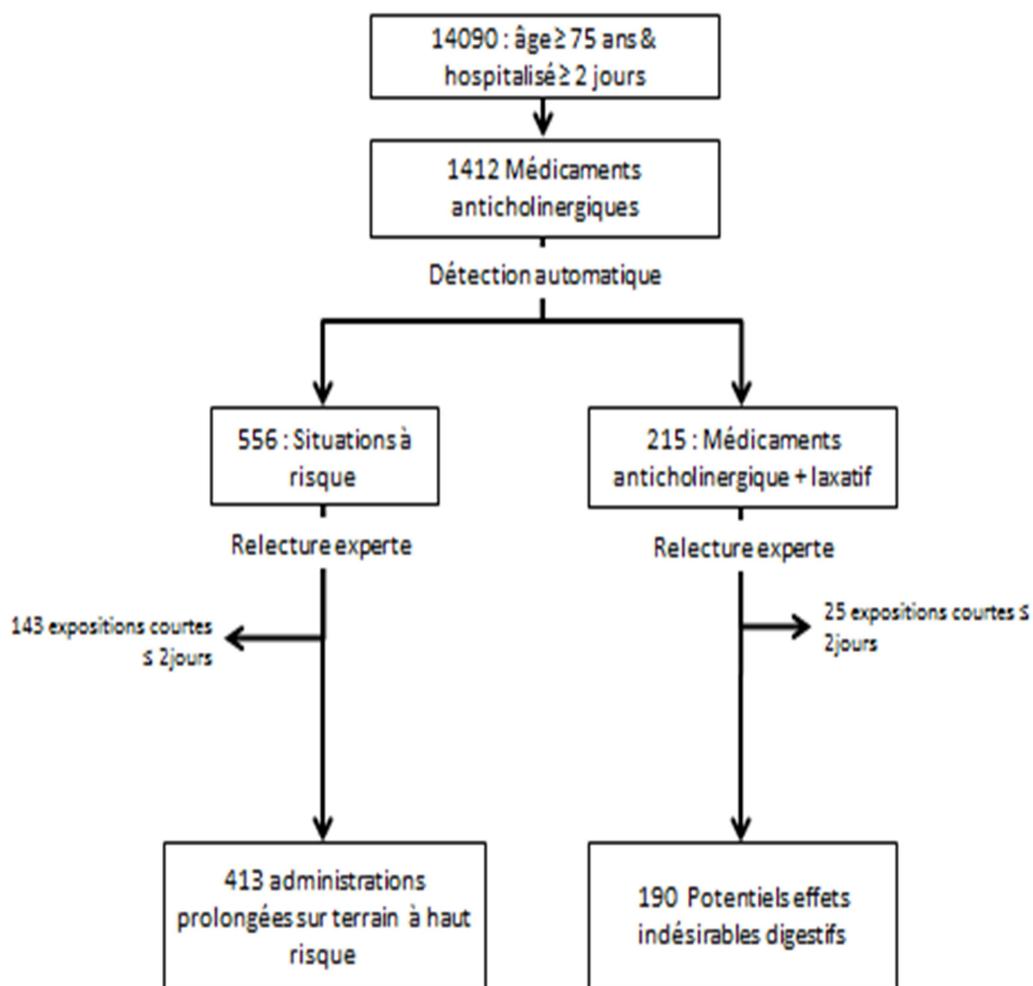
Abréviations :

HBP : Hypertrophie bénigne de la prostate ;

AC : anticholinergique fort de la Liste de Laroche ;

adm : administration.

Figure 3: Flux des séjours selon les prescriptions d'anticholinergiques forts de la liste de Laroche, séparés selon la présence d'un terrain à haut risque de effet indésirables (chute, démence, hypertrophie bénigne de la prostate) et la prescription de laxatifs.



Annexes

Annexe 1

Liste des médicaments détectés

| | |
|---------|---------------------------|
| G04BD04 | Oxybutynine |
| G04BD07 | Tolterodine |
| G04BD08 | Solifenacine |
| N05AA01 | Chlorpromazine |
| N05AA02 | Lévomépromazine |
| N05AA06 | Cyamémazine |
| N05AB02 | Fluphénazine |
| N05AB03 | Perphénazine |
| N05AC01 | Périciazine |
| N05AC04 | Pipotiazine |
| N05BB01 | Hydroxyzine |
| N05BB51 | Hydroxyzine, associations |
| N06AA02 | Imipramine |
| N06AA03 | Imipramine oxyde |
| N06AA04 | Clomipramine |
| N06AA06 | Trimipramine |
| N06AA09 | Amitriptyline |
| N06AA12 | Doxépine |
| N06AA16 | Dosulépine |
| N06AA17 | Amoxapine |

| | |
|---------|-----------------------------------|
| N06AA21 | Maprotiline |
| N06CA01 | Amitryptilline et psychotrope |
| R06AA08 | Carbinoxamine |
| R06AA09 | Doxylamine |
| R06AB01 | Brompheniramine |
| R06AB02 | Dexchlorphéniramine |
| R06AB52 | Dexchlorphéniramine, associations |
| R06AD01 | Alimémazine |
| R06AD02 | Prométhazine |
| R06AD07 | Méquitazine |
| R06AD52 | Prométhazine, associations |
| R06AX02 | Cyproheptadine |
| V03AB05 | Prednisolone et prométhazine |

Annexe 2

Codes ATC et molécules utilisées pour la détection de l'HBP

| |
|------------------------------------|
| G04CA01 alfuzosine |
| G04CA02 tamsulosine |
| G04CA03 terazosine |
| G04CA04 silodosine |
| G04CA05 doxazosine |
| G04CB01 finasteride |
| G04CB02 dutasteride |
| G04CX01 prunus africanae cortex |
| G04CX02 sabalis serrulatae fructus |
| G04CX03 mepartricine |

Codes ATC et molécules utilisées pour la détection de la démence

| |
|----------------------|
| N06DA01 tacrine |
| N06DA02 donepezil |
| N06DA03 rivastigmine |
| N06DA04 galantamine |
| N06DX01 memantine |

Classification CIM-10 utilisée pour l'HBP

| | |
|-----|----------------------------|
| N40 | Hyperplasie de la prostate |
|-----|----------------------------|

Classification CIM-10 utilisée pour la démence

| | |
|----------------|------------------------------------|
| F00 et dérivés | Démence de la maladie d'Alzheimer |
| F01 et dérivés | Démence vasculaire |
| F02 et dérivés | Démence au cours d'autres maladies |
| F03 et dérivés | Démence, sans précision |
| G30 et dérivés | Maladie d'Alzheimer |
| F051 | Delirium surajouté à une démence |

Classification CIM-10 utilisée pour la détection de la chute

R2680, R296, V800, V815, V816,V825,V826, W00, W000, W001, W002, W003, W004, W005, W006, W007, W008, W009, W01, W010, W011, W012, W013, W014, W015, W016, W017, W018, W019,W02, W020, W021, W022, W023, W024, W025, W026, W027, W028, W029, W03, W030, W031, W032, W033, W034, W035, W036, W037, W038, W039, W04, W040, W041, W042, W043, W044, W045, W046, W047, W048, W049, W05, W050, W051, W052, W053, W054, W055, W056, W057, W058, W059, W06, W060, W061, W062, W063, W064, W065, W066, W067, W068, W069, W07, W070, W071, W072, W073, W074, W075, W076, W077, W078, W079, W08, W080, W081, W082, W083, W084, W085, W086, W087, W088, W089, W09, W090, W091, W092, W093, W094, W095, W096, W097, W098, W099, W10, W100, W101, W102, W103, W104, W105, W106, W107, W108, W109, W11, W110, W111, W112, W113, W114, W115, W116, W117, W118, W119, W12, W120, W121, W122, W123, W124, W125, W126, W127, W128, W129, W13, W130, W131, W132, W133, W134, W135, W136, W137, W138, W139, W14, W140, W141, W142, W143, W144, W145, W146, W147, W148, W149, W15, W150, W151, W152, W153, W154, W155, W156, W157, W158, W159, W17, W170, W171, W172, W173, W174, W175, W176, W177, W178, W179, W18, W180, W181, W182, W183, W184, W185, W186, W187,

W188, W189, W19, W190, W191, W192, W193, W194, W195, W196, W197, W198,
W199, W66, W660, W661, W662, W663, W664, W665, W666, W667, W668, W669,
W68, W680, W681, W682, W683, W684, W685, W686, W687, W688, W689, W70,
W700, W701, W702, W703, W704, W705, W706, W707, W708, W709, Y30, Y300,
Y301, Y302, Y303, Y304, Y305, Y306, Y307, Y308, Y309.

AUTEUR : Nom : DELAVIEZ

Prénom : Emeline Céline

Date de Soutenance : 01 Décembre 2016

Titre de la Thèse : Anticholinergiques et personnes âgées : étude des prescriptions inappropriées en milieu hospitalier

Thèse - Médecine - Lille 2016

Cadre de classement : Médecine

DES + spécialité : Médecine générale

Mots-clés : Anticholinergiques, prescriptions inappropriées, personnes âgées

Résumé :

Introduction : La prescription inappropriée en anticholinergique chez la personne âgée hospitalisée n'était pas bien caractérisée. Les principaux objectifs de cette étude étaient de décrire la fréquence des prescriptions d'anticholinergiques selon plusieurs terrains à risque et de quantifier les effets indésirables digestifs chez des patients âgés hospitalisés.

Méthode : En utilisant la base de données d'un hôpital général français, nous avons extrait les informations de 14090 séjours entre 2009 et 2013 de personnes âgées de 75 ans et plus. Nous avons détecté et analysé les prescriptions d'anticholinergiques réalisées sur trois terrains à haut risque d'effets indésirables médicamenteux : les chutes à répétition, les démences et l'hypertrophie bénigne de prostate. Nous avons recherché les constipations potentiellement imputables à l'administration d'anticholinergique.

Résultats : Une administration en anticholinergique a été détecté dans 1412 (10.0%) séjours de patients âgés hospitalisés. La présence d'un ou plusieurs terrains à risque était retrouvée dans 29.2% d'entre eux : 137 séjours avec chutes, 243 avec démence et 114 avec hypertrophie bénigne de prostate. Près d'un quart de ces séjours associaient deux ou trois situations à haut risque. La constipation était imputable ou associée à l'anticholinergique dans 188 séjours en utilisant l'algorithme de Kramer (103 comme effet indésirable médicamenteux « certain » ou « probable » et 85 évalués comme « possible » effet indésirable médicamenteux).

Conclusion : Les personnes âgées de 75 ans et plus se voient souvent administré un médicament anticholinergique. Ses expositions peuvent survenir dans des contextes à haut risque d'effet indésirable médicamenteux.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Puisieux

Assesseurs : Monsieur le Professeur Deleplanque, Monsieur le Professeur Luyckx, Monsieur le Docteur Beuscart