

Comment évaluer la charge anticholinergique ?

Marie-Josée Boily, Louise Mallet

Prologue

Il s'agit d'une patiente de 80 ans admise à l'unité de gériatrie pour chutes et délirium. Avant son admission, elle prenait les médicaments suivants à la maison : aténolol 50 mg une fois par jour, nortriptyline 25 mg une fois par jour au coucher, toltérodine 2 mg une fois par jour, carbonate de calcium 500 mg + vitamine D 400 UI deux fois par jour, atorvastatine 10 mg une fois par jour, docusate de sodium 100 mg au coucher. L'histoire médicamenteuse effectuée par la pharmacienne révèle que la toltérodine a été débutée il y a une semaine. Quelle est la charge anticholinergique pour cette patiente et faut-il la calculer pour tous nos patients ?

Introduction

L'intérêt de développer des méthodes de dosage ou des échelles cliniques pour déterminer le fardeau, la charge ou l'activité anticholinergique demeure un sujet d'actualité. En effet, les chercheurs s'intéressent à cette question depuis le début des années 80¹⁻³. Il est bien connu que les personnes âgées courent un risque accru de présenter des effets indésirables, tels que confusion, délirium, perte de concentration, chutes en raison de la prise de médicaments avec propriétés anticholinergiques⁴. Le vieillissement entraîne un affaiblissement du système cholinergique qui peut contribuer à l'apparition d'effets néfastes chez les patients âgés traités à l'aide de médicaments anticholinergiques⁵.

Méthode de dosage pour déterminer l'activité anticholinergique

Des chercheurs ont développé des méthodes de dosage *in vitro* pour quantifier l'activité anticholinergique de différents médicaments. Tune et collaborateurs ont mesuré le degré d'affinité des médicaments pour le récepteur muscarinique de l'acétylcholine à l'aide d'une méthode de dosage utilisant des radiorécepteurs. Cette technique permet de mesurer l'activité anticholinergique totale associée à différents médicaments, à leurs métabolites actifs, en utilisant le plasma du patient. On obtient un résultat d'activité anticholinergique, *serum anticholinergic activity* (SAA), en équivalent atropine pour chacun des produits étudiés. Cette méthode permet difficilement de comparer l'activité anticholinergique entre les différentes molécules¹. Elle est plutôt utilisée à des fins de recherche, et sa place est limitée en pratique clinique.

Mulsant et collaborateurs ont déterminé s'il existait une association entre le niveau d'activité anticholinergique

dans le plasma (SAA) et la présence de problèmes cognitifs chez une population âgée ambulatoire. La SAA des échantillons de sérum a été mesurée chez 201 personnes âgées de 65 ans vivant à domicile, et l'évaluation cognitive a été évaluée à l'aide du test mini-mental évaluant les fonctions cognitives. Ces personnes âgées faisaient partie d'une cohorte de patients qui avait été suivie pendant une période de 15 ans. Pour cette étude, les échantillons avaient été collectés durant la période de mars 1995 à septembre 1997. Une histoire médicamenteuse auprès de ces patients avait permis de documenter les médicaments prescrits et en vente libre. Les auteurs mentionnent que les patients ayant des niveaux de SAA de plus de 2,0 pmol/ml étaient 13 fois plus exposés au risque de présenter une altération de la fonction cognitive correspondant à une diminution du score du mini-mental (résultat de 24 et moins)⁶.

Tune et collaborateurs ont comparé l'activité anticholinergique de différents médicaments. On prépare une solution de 10⁻⁸ M du médicament étudié, qui est dosée en utilisant un dosage radiorécepteur. Puis on mesure et standardise l'activité anticholinergique du médicament en utilisant l'atropine comme médicament de référence. Le résultat est exprimé en équivalent atropine. Les médicaments ayant des valeurs élevées en équivalent atropine auraient des propriétés anticholinergiques plus élevées que les médicaments exprimant des valeurs basses².

Les limites à l'utilisation de cette méthode sont les suivantes. Dans un premier temps, la solution standard du médicament étudié ne reflète pas les concentrations obtenues *in vivo* dans des conditions physiologiques normales. Il est également difficile d'évaluer la quantité de médicaments qui traverse la barrière hématoencéphalique. De plus, la majorité des laboratoires n'est pas équipée pour effectuer cette méthode de dosage.

Une autre méthode évalue *in vitro* l'affinité du médicament pour le récepteur muscarinique afin de déterminer l'activité anticholinergique de différentes molécules. Cette méthode évalue l'interaction entre le médicament et le

Marie-Josée Boily, B.Pharm. M.Sc., est pharmacienne à l'Hôpital Laval

Louise Mallet, B.Sc.Pharm., Pharm.D., CGS, est professeure titulaire de clinique à la faculté de pharmacie de l'Université de Montréal et pharmacienne au Centre hospitalier de santé McGill

Tableau I : Médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (adapté de référence 7)**Niveau 3 : potentiel anticholinergique élevé**

| | | |
|------------------|-----------------|-----------------|
| amitriptyline | dicyclomine | oxybutynine |
| atropine | dimenhydrinate | procyclidine |
| benztropine | diphenhydramine | prométhazine |
| bromphéniramine | doxépine | propanthéline |
| chlorphéniramine | hydroxyzine | pyrilamine |
| chlorpromazine | hyoscyamine | scopolamine |
| clemastine | imipramine | toltérodine |
| clomipramine | mécizine | trihexyphénidyl |
| clozapine | nortriptyline | trimipramine |
| désipramine | orphénadrine | |

Niveau 2 : effet anticholinergique habituellement observé à dose élevée

| | | |
|-----------------|-------------------|---------------|
| carbamazépine | disopyramide | oxcarbazépine |
| cimétidine | loxapine | pimozide |
| cyclobenzaprine | mépéridine | ranitidine |
| cyproheptadine | méthotriméprazine | |

Niveau 1 : potentiel anticholinergique démontré

| | | |
|------------------|--------------------|------------------|
| acide valproïque | dipyridamole | oxazépan |
| alprazolam | divalproex | oxycodone |
| amantadine | famotidine | pancuronium |
| ampicilline | fentanyl | paroxétine |
| azathioprine | fluoxétine | perphénazine |
| bromocriptine | fluphénazine | phénelzine |
| captopril | flurazépan | pipéracilline |
| céfoxitine | fluvoxamine | prednisolone |
| céphalotine | furosémide | prednisone |
| chlordiazépoxyde | gentamicine | prochlorpérazine |
| chlorthalidone | hydralazine | sertraline |
| clindamycine | hydrocortisone | témazépan |
| clonazépan | isosorbide | théophylline |
| clorazépane | lopéramide | thiothixène |
| codéine | lorazépan | tramadol |
| cortisone | méthylprednisolone | triamcinolone |
| cyclosporine | midazolam | triamtèrene |
| dexaméthasone | morphine | triazolam |
| diazépan | nifédipine | vancomycine |
| digoxine | nizatidine | warfarine |
| diltiazem | olanzapine | |

Niveau 0 : aucune propriété anticholinergique connue

| | | |
|----------------|--------------|------------------|
| acarbose | béthanechol | céfuroxime |
| acétaminophène | bicalutamide | célécoxib |
| acétazolamide | bisacodyl | céphalexine |
| acyclovir | bisoprolol | cétirizine |
| adénosine | brimonidine | cétylpyridinium |
| alendronate | brinzolamide | chloral hydrate |
| allopurinol | budésonide | chlorambucil |
| amiloride | bumétanide | chlorpropamide |
| amiodarone | bupropion | cholestyramine |
| amlodipine | buspiron | ciprofloxacine |
| amoxicilline | butalbital | citalopram |
| anagrélide | caféine | clarithromycine |
| anastrozole | calcitonine | clobazam |
| aspirine | calcitriol | clodronate |
| aténolol | candésartan | clonidine |
| atorvastatine | carbidopa | clopidogrel |
| azithromycine | carvédilol | cloxacilline |
| bacitracine | céfaclor | colchicine |
| baclofène | céfazoline | colestipol |
| béclométhasone | céfixime | cyanocobalamine |
| bénazepril | ceftriaxone | cyclophosphamide |

Niveau 0 : aucune propriété anticholinergique connue (suite)

| | | |
|---------------------|---------------------|------------------|
| danazol | isoniazide | phytonadione |
| dantrolène | labétalol | pindolol |
| desmopressine | lactulose | pioglitazone |
| dextrométhorphan | lamotrigine | piroxicam |
| diclofénac | lansoprazole | pivampicilline |
| diflunisal | leuprolide | pramipexole |
| dobutamine | lévodopa | pravastatine |
| donépézil | lévofloxacine | prazosine |
| dopamine | lévothyroxine | primidone |
| doxazosine | lidocaïne | probénécid |
| doxycycline | liothyronine | procainamide |
| duloxétine | lisinopril | progestérone |
| énalapril | lithium | propafénone |
| énoxaparine | loratadine | propoxyphène |
| entacapone | losartan | propranolol |
| époétin alfa | lovastatine | propylthiouracil |
| ergocalciférol | médroxyprogestérone | pseudoéphedrine |
| érythromycine | mégestrol | pyrazinamide |
| escitalopram | meprobamate | quétiapine |
| esoméprazole | mésalamine | quinapril |
| estradiol | metformine | quinine |
| éthambutol | méthazolamide | rabéprazole |
| éthinyliestradiol | méthotrexate | raloxifène |
| étidronate | méthylidopa | ramipril |
| étodolac | méthylphenidate | repaglinide |
| felbamate | méthyltestosterone | rifampine |
| félodipine | métoclopramide | risédronate |
| fénofibrate | métolazone | rispéridone |
| fexofénadine | métoprolol | ropinirole |
| filgrastim | metronidazole | rosiglitazone |
| finastéride | méxiletine | salmétérol |
| flécaïnide | midodrine | sélégiline |
| fluconazole | minocycline | siméthicone |
| fludrocortisone | mirtazapine | simvastatine |
| flumazénil | misoprostol | sotalol |
| flutamide | montélukast | spironolactone |
| fluticasone | moxifloxacine | succinylcholine |
| fluvastatine | nabumétone | sucralfate |
| fosinopril | nadolol | sulfaméthoxazole |
| gabapentine | naloxone | sulindac |
| galantamine | naproxène | tamoxifène |
| gemfibrozil | natéglidine | tamsulosine |
| glimépiride | nitrofurantoïne | térazosin |
| glipizide | nitroglycérine | terbutaline |
| glucagon | norépinéphrine | tétracycline |
| glyburide | norfloxacine | ticlopidine |
| guafénesine | nystatine | timolol |
| halopéridol | octréotide | tolbutamide |
| héparine | ofloxacine | topiramate |
| hydrochlorothiazide | oméprazole | trandolapril |
| hydrocodone | pamidronate | trazodone |
| hydromorphone | pancrélipase | triméthoprime |
| hydroxychloroquine | pantoprazole | ursodiol |
| hydroxyurée | pénicilline | valsartan |
| ibuprofène | pentoxifylline | vécuronium |
| imipénem | pergolide | venlafaxine |
| indapamide | perindopril | vérapamil |
| indométhacine | phénazopyridine | zafirlukast |
| insuline | phénobarbital | zaleplon |
| ipratropium | phényléphrine | zopiclone |
| irbésartan | phénytoïne | |

récepteur muscarinique. Par exemple, l'atropine possède une affinité élevée pour le récepteur muscarinique et a le potentiel d'induire des effets anticholinergiques importants. La trazodone a une affinité faible pour le récepteur muscarinique et aurait moins d'effets anticholinergiques³.

Il s'avère difficile de déterminer l'importance clinique de l'activité anticholinergique d'un médicament obtenu *in vitro*. Par exemple, si on tente de transposer ces résultats à un patient, recevant un médicament avec propriétés anticholinergiques, on peut s'interroger sur les conséquences cliniques qui en résulteraient. Un médicament ayant une affinité élevée pour le récepteur muscarinique et ne passant pas la barrière hématoencéphalique provoquerait-il moins d'effets indésirables qu'un autre médicament démontrant une faible affinité pour ces mêmes récepteurs mais qui pénètre la barrière hématoencéphalique ? Il faudrait également se questionner sur le degré de perméabilité de la barrière hématoencéphalique avec l'âge.

Échelles d'évaluation de la charge anticholinergique

Caranhan et collaborateurs ont développé une « échelle de médicaments anticholinergiques » (*Anticholinergic Drug Scale*) pour évaluer la charge anticholinergique des médicaments. À partir de l'échelle modifiée anticholinergique évaluée par le clinicien et le niveau de SAA, les auteurs ont déterminé un potentiel anticholinergique pour différents médicaments. Ce potentiel anticholinergique est divisé en quatre niveaux : le niveau 0 (aucune propriété anticholinergique connue) ; le niveau 1 (potentiel anticholinergique démontré *in vitro*) ; le niveau 2 (effet anticholinergique observé habituellement à dose élevée) et le niveau 3 (potentiel anticholinergique élevé). Une liste de

médicaments (Tableau I) a été publiée en tenant compte du potentiel anticholinergique⁷.

Rudolph et collaborateurs ont développé une échelle de risque anticholinergique (anticholinergic risk scale) à partir des potentiels anticholinergiques déterminés pour différents médicaments. Sur une échelle de 1 à 3 points, on détermine le risque anticholinergique de différents médicaments : 1 point : risque faible; 2 points : risque modéré; 3 points : risque élevé⁸. Le fardeau anticholinergique pour un patient représente la somme du score obtenu pour les médicaments ayant des propriétés anticholinergiques. Le tableau II présente l'échelle de risque anticholinergique pour certains médicaments. Rudolph et collaborateurs ont démontré que la présence d'un score élevé est associée à un risque élevé d'effets anticholinergiques chez des patients âgés⁸.

Du point de vue clinique, cette échelle pourrait s'avérer intéressante. Cependant, la liste répertoriant les produits avec potentiel anticholinergique n'est pas exhaustive et beaucoup de médicaments utilisés en gériatrie n'y sont pas inclus. Il s'agit d'un facteur limitant lorsqu'on veut effectuer une évaluation complète de la médication d'un patient.

Charge anticholinergique pour notre patiente

Selon l'échelle présentée au tableau II, notre patiente a une charge anticholinergique de 4. Ce résultat prend en considération le fait que la patiente prend de la nortriptyline (2 points) et de la toltérodine (2 points) pour un score de 4. Cette échelle n'apporte toutefois pas de réponse quant à l'effet clinique de cette charge anticholinergique. De plus, cette échelle ne prend pas en considération les conséquences d'interactions médicamenteuses et des

Tableau II : Échelle de risque anticholinergique (adapté de la référence 8)

| 1 point : risque faible | 2 points : risque modéré | 3 points : risque élevé |
|-------------------------|--------------------------|-------------------------|
| carbinodopa-lévodopa | amantadine | amitriptyline |
| entacapone | baclofène | atropine |
| halopéridol | cétirizine | benztropine |
| méthocarbamol | cimétidine | chlorphéniramine |
| métoclopramine | clozapine | chlorpromazine |
| mirtazapine | cyclobenzaprine | cyproheptadine |
| paroxétine | désipramine | dicyclomine |
| pramipexole | lopéramide | diphenhydramine |
| quétiapine | loratadine | fluphénazine |
| ranitidine | nortriptyline | hydroxyzine |
| rispéridone | olanzapine | hyoscyamine |
| sélégiline | prochlorpérazine | imipramine |
| trazodone | pseudoéphédrine | mécilzine |
| ziprasidone | toltérodine | oxybutynine |
| | | perphénazine |
| | | prométhazine |
| | | thioridazine |
| | | thiothixène |
| | | tizanidine |
| | | trifluopérazine |

grands principes gériatriques. La nortriptyline et la toltérodine sont deux médicaments classés comme ayant un potentiel anticholinergique élevé selon le Tableau I. La patiente a fait une chute et un délirium. Il demeure que le pharmacien doit juger de la pertinence clinique du résultat obtenu et offrir une solution et un suivi au patient.

Discussion

Comme le démontrent les résultats de ces différentes échelles, il est important de se rappeler que les effets indésirables des agents anticholinergiques sont rarement le résultat d'un seul médicament⁹. Les études démontrent en effet que les patients reçoivent souvent plus d'un médicament ayant des propriétés anticholinergiques¹⁰. De surcroît, la présence d'interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre les différentes molécules peut engendrer une accumulation de molécules-mères ainsi que de leurs métabolites, ce qui entraîne la potentialisation des effets anticholinergiques. Il importe donc de mettre en perspective la charge anticholinergique que reçoit un patient et les effets indésirables qu'il présente.

Conclusion

Bien que les échelles anticholinergiques demeurent des outils de travail intéressants pour évaluer la charge anticholinergique d'un patient, elles ne doivent pas se substituer au jugement clinique. En gériatrie, on doit faire appel au concept de médicaments appropriés. Tel que le propose l'article de Bergeron et collaborateurs, on doit effectuer une évaluation globale du patient, tout en tenant compte des considérations gériatriques.

Pour toute correspondance :
Marie-Josée Boily
Hôpital Laval
Département de pharmacie
2725, Chemin Sainte-Foy
Québec (Québec) G1V 4G5
Téléphone : 418 656-4590
Télécopieur : 418 656-4656
Courriel : marie-josée.boily@ssss.gouv.qc.ca

Références

1. Tune L, Coyle JT. Serum levels of anticholinergic drugs in the treatment of acute extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry* 1980;37:293-7.
2. Tune L, Carr S, Hoag E, Cooper T. Anticholinergic effects of drugs commonly prescribed for the elderly : potential means for assessing risk of delirium. *Am J Psychiatry* 1992;149:1393-4.
3. Tune L, Carr S, Cooper T, Klung B, Golinger RC. Association of anticholinergic activity of prescribed medications with post-operative delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1993;5:208-10.
4. Gray SL, Lai KV, Larson EB. Drug-induced cognition disorders in the elderly : incidence, prevention and management. *Drug Safety* 1999;21:101-22.
5. Feinberg M. The problems of anticholinergic adverse effects in older patients. *Drugs Aging* 1993;3:335-48.
6. Mulsant BH, Pollock BG, Kirshner M, Shen C, Dodge H, Ganguli M. Serum anticholinergic activity in a community-based sample of older adults: relationship with cognitive performance. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:198-203.
7. Camahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Culp KR. The anticholinergic drug scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. *J Clin Pharmacol* 2006;46:1481-6.
8. Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med* 2008;168:508-13.
9. Flacker JM, Cumming V, Mach JR, Bettin K, Kiely DK, Wei J. The association of serum anticholinergic activity with delirium in elderly medical patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 1998;6:31-41.
10. Egger SS, Bachmann A, Hubmann N, Schlienger RG, Krähenbühl S. Prevalence of potentially inappropriate medication use in elderly patients: Comparison between general medical and geriatric wards. *Drugs Aging* 2006;23:823-37.