

ANALYSE DU RISQUE IATROGENIQUE LIE AUX EFFETS ANTICHOLINERGIQUES A L'AIDE DE 2 ECHELLES EN COURT SEJOUR GERIATRIQUE

A. Gouraud-Tanguy, L. De Decker, C. Sahel-Serre, M. Berlioz-Thibal, J-M.
Brisseau, O. Beauchet, V. Ould Aoudia, G. Berrut

Pôle de Gériatrie Clinique - CHU Nantes

SGOC Brest 18.06.2010

- Plus de 600 médicaments anticholinergiques, 11% utilisation fréquente chez le sujet âgé

Tune et al. Am J Psychiatry 1992

- Anticholinergiques = médicaments inappropriés chez le sujet âgé

Beers M.H. Arch Inter Med 1997

- 2 échelles d'évaluation de la charge anticholinergique et du risque d'EI anticholinergique

ARS : Anticholinergic Rating Scale

Rudolph J.L. Arch Intern Med 2008

- Constantes de dissociation pK_i avec le récepteur cholinergique et données de la littérature
- Score individuel anticholinergique: 49 molécules
 - Score 1 à 3
 - Somme des scores des médicaments pris par un sujet

ADS : Anticholinergic Drug Scale

Carnahan RM et al. *J. Clin. Pharmacol* 2006

- Dosage radio-récepteur tissus de rat,
- activité anticholinergique sérique (SAA) = propension de l'atropine à déplacer le 3H-QNB* des récepteurs muscariniques.
- Score individuel anticholinergique: 99 molécules
 - Score 0 à 3
 - Somme des scores des médicaments pris par un sujet

Objectifs de l'étude

- Objectif principal :
 - analyser la performance diagnostique des scores de Rudolph et Carnahan pour la prédiction des signes liés à un effet anticholinergique
- Objectif secondaire :
 - comparer les 2 scores en regard de leur capacité à évaluer le risque de voir apparaître des signes Ach périphériques ou centraux

Matériel et méthode

- 1379 patients ≥ 75 ans hospitalisés en court séjour gériatrique CHU, période du 01.01.2002 au 31.12.2005
- Critère d'exclusion : âge < 75 ans
- Traitements et événements cliniques renseignés de façon prospective, systématique et informatisée,
- Signes d'anticholinergie retrouvés de façon rétrospective : signes majeurs
 - plaintes des patients : constipation, xérostomie, xérophtalmie, chutes, asthénie
 - par les cliniciens : RAU, confusion, HTO
- Analyse descriptive des patients inclus
- Puis partage en 3 groupes selon: score aux 2 échelles et nombre d'effet anticholinergique présenté

Caractéristiques de la population

Age (ans)		85 ± 6 [75-102]
Sexe ratio homme (%)		30,4
Créatininémie (μmol/l)		102 ± 58
Nombre de médicament moyen		7,52 ± 5
<u>Signes anticholinergiques centraux</u>	n(%)	
Confusion		168 (12,1)
Asthénie		247 (17,8)
Chute		423 (30,6)
Hypotension orthostatique		105 (7,6)
<u>Signes anticholinergiques périphériques</u>	n(%)	
Constipation		380 (27,5)
Rétention aiguë d'urines		34 (2,5)
Xérostomie		47 (3,4)
Xérophtalmie		2 (0,1)
<u>Score de Carnahan</u>		
0		528 (38,3)
1-2		654 (47,4)
≥ 3		198 (14,3)
<u>Score de Rudolph</u>		
0		1114 (80,8)
1-2		168 (12,1)
≥ 3		97 (7,0)

Évaluation du risque anticholinergique

Score de risque	Nombre d'effets anticholinergiques totaux				Valeur de p (Inter- groupes)
	0	1	2	3	
Score Carnahan ADS					0,0403
0 (n=528)	201 (38,1)	205 (38,8)	92 (17,4)	30 (5,7)	(0.009)a
1-2 (n=654)	202 (30,9)	267 (40,8)	143 (21,9)	42 (6,4)	(NS)b
≥ 3 (n=198)	52 (26,3)	84 (42,24)	47 (23,7)	15 (7,6)	
Score Rudolph ARS					0,0547
0 (n=1114)	378 (34)	446 (40)	227 (20,4)	63 (5,6)	(NS)a
1-2 (n=168)	57 (34)	67 (39,9)	32 (19)	12 (7,1)	(0,0309)b
≥ 3 (n=97)	20 (20,6)	42 (43,3)	23 (23,7)	12 (12,4)	

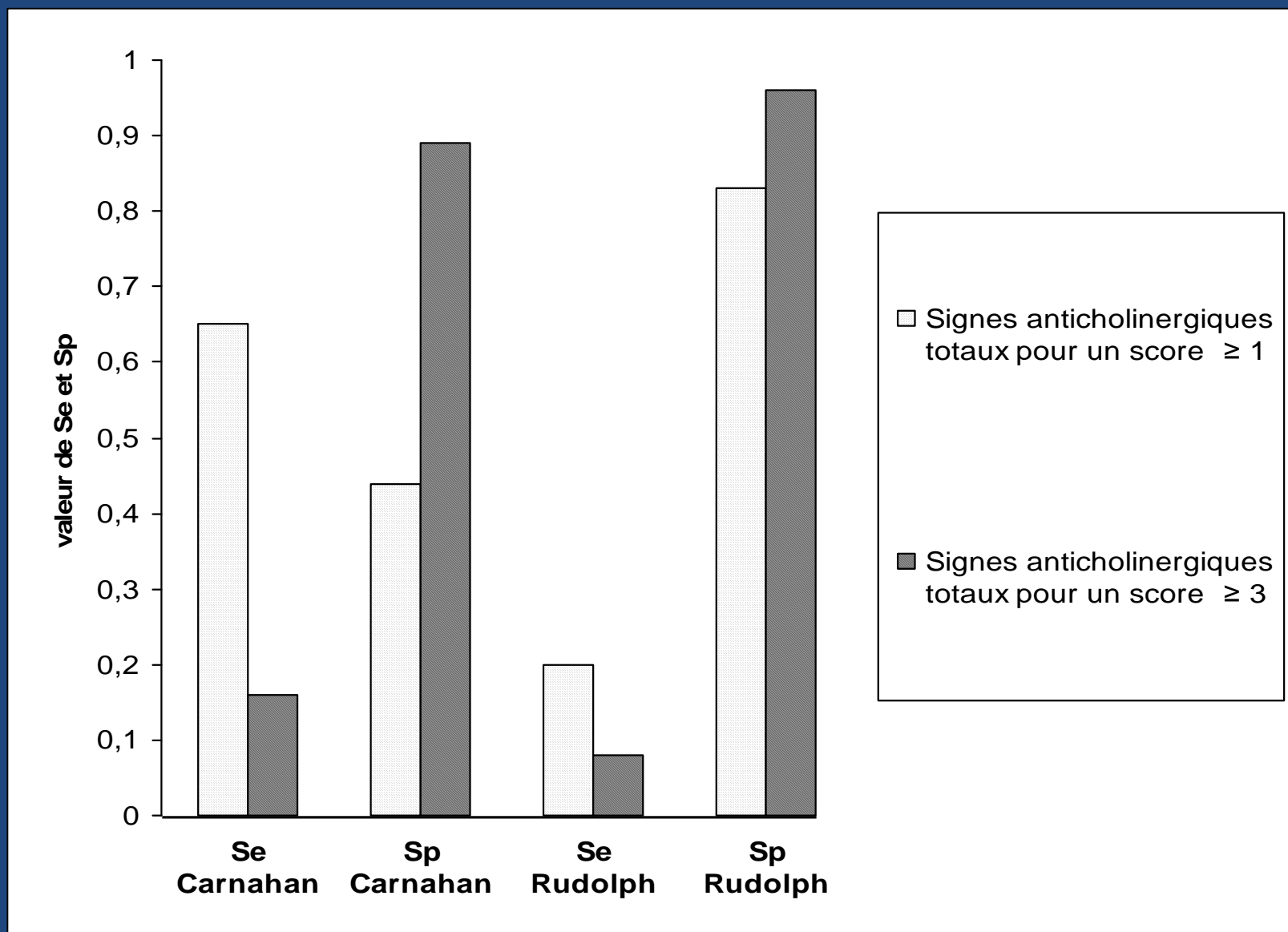
a : comparaison groupes score 0 vs 1-2

b : comparaison groupes scores 1-2 vs 3

Risque de majoration des EI anticholinergiques

Effets indésirables anticholinergiques	Odds ratio [IC 95 %]	Valeur de p	Se %	Sp %	VPP %
<u>Score de Carnahan ADS</u>					
Signes anticholinergiques totaux pour un score ≥ 1	1,45 [1,15-1,82]	<0,01	64,65	44,18	70,19
Signes anticholinergiques totaux pour un score ≥ 3	1,45 [1,03-2,03]	0,037	15,78	88,57	73,74
Signes centraux pour un score ≥ 1	1,14 [0,92-1,42]	NS	63,24	39,94	54,11
Signes centraux pour un score ≥ 3	1,08 [0,8-1,46]	NS	14,81	86,18	54,55
Signes périphériques pour un score ≥ 1	1,58 [1,24-2,01]	<0,01	69,03	41,48	34,27
Signes périphériques pour un score ≥ 3	1,66 [1,22-2,26]	<0,01	18,91	87,67	40,4
<u>Score de Rudolph ARS</u>					
Signes anticholinergiques totaux pour un score ≥ 1	1,25 [0,93-1,68]	NS	20,35	83,08	70,94
Signes anticholinergiques totaux pour un score ≥ 3	1,98 [1,19-3,28]	<0,01	8,33	95,6	79,38
Signes centraux pour un score ≥ 1	1,12 [0,86-1,47]	NS	20,03	81,69	55,09
Signes centraux pour un score ≥ 3	0,93 [0,67-1,28]	NS	11,8	87,38	51,19
Signes périphériques pour un score ≥ 1	1,26 [0,95-1,67]	NS	21,8	80,93	34,72
Signes périphériques pour un score ≥ 3	1,81 [1,19-2,75]	<0,01	9,95	94,25	43,3

Sensibilité et Spécificité des échelles



Discussion

Résultats principaux :

- Carnahan : meilleure Sensibilité, différence de Spécificité entre scores 1-2 et 3
- Rudolph : addition des scores ne majore pas la puissance du test : $Sp \approx 0,8$ scores 1-2 et ≥ 3
- Dans notre étude : moins de signes Ach présentés et moins de médicaments Ach prescrits, or Se et Sp dépendantes de la prévalence des EI Ach et d'une moindre prescription
- Sur les 2 échelles: Sp moyenne, peu de différences selon les scores: valeur de la charge anticholinergique ?
 - pas de démonstration avec échelle de Rudolph dans cette étude
 - Carnahan : Sp dépendante de la charge Ach donc de l'addition des médicaments de l'ordonnance

Discussion

- Résultats :
 - Conformes à l'étude de Rudolph pour les signes totaux : majoration du risque d'EI anticholinergique avec scores élevés (OR 1,98)
 - Mais plutôt majoration du risque significatif pour les signes périphériques (OR = 1,81)
- Signes centraux : majoritairement présents dans notre étude, chute et confusion, conforme à l'étude de Rudolph
- Signes centraux / périphériques étudiés de façon isolée : Pas de majoration significative du risque d'EI avec majoration du score

Discussion

Limites de l'étude

- Méthode : recueil rétrospectif systématique
 - Rudolph : cohorte issue de l'EGS : rétrospectif
- Médicaments des 2 échelles : à adapter à la pharmacopée française
- Imprécision des signes relevés dans le dossier:
 - définitions : syndrome confusionnel, HTO, asthénie
 - Xérophtalmie, xérostomie : plainte du patient, probable sous-estimation par les patients présentant des troubles cognitifs

Conclusion

- Au total :
 - Rudolph : peu de médicaments mais bien choisis
 - Carnahan : nombreux médicaments, Se moyenne, écart de performance intéressant entre les scores 1-2 et 3
- Intérêt du calcul de la charge anticholinergique totale de l'ordonnance reste à démontrer



ARS : Anticholinergic Rating Scale

3 points	2 points	1 point
Amitriptyline	Amantadine	Carbidopa-levodopa
Atropine	Baclophène	Entacapone
Benztropine mesylate	Cetirizine	Haloperidol
Carisoprodol	Cimetidine	Methocarbamol
Chlorpheniramine	Clozapine	Metoclopramide
Chlorpromazine	Cyclobenzaprine	Mirtazapine
Cyproheptadine	Desipramine	Paroxétine
Dicyclomine	Loperamide	Pramipexole
Diphenhydramine	Loratidine	Quietapine
Fluphenazine	Nortriptyline	Ranitidine
Hydroxyzine	Olanzapine	Risperidone
Hyocyamine	Prochlorperazine	Selegiline
Imipramine	Pseudoephedrine	Trazodone
Meclizine	Triprolodine	ziprazidone
Oxybutinine	Tolterodine	
Perphenazine		
Promethazine		
Thioridazine		
Thiothixène		
Tizanidine		
trifluoperazine		

ADS : Anticholinergic Drug Scale

Niveau 3 potentiel anticholinergique élevé		
Amitriptyline Atropine Bentropine Brophéniramine Chlorphéniramine Clemastine Clomipramine Clozapine desipramine	Dicyclomine Dimenhydrinate Doxépine Hydroxyzine Hyocyamine Imipramine Méclizine Nortriptyline orphénadrine	Oxybutinine Procyclidine Prométhazine Propanthéline Pyrilamine Scopolamine Toltérodine Trihexyphénidyl trimipramine
Niveau 2 : effet anticholinergique habituellement observé à dose élevée		
Carbamazépine Cimétidine Cyclobenzaprine cyproheptadine	Disopyramide Loxapine Mépéridine méthotriméprazine	Oxcarbazépine Pimozide Ranitidine
Niveau 1 : potentiel anticholinergique démontré		
Acide valproïque Alprazolam Amantadine Ampicilline Azathioprine Bromocriptine Captopril Cefoxitine Céphalotine Chlordiazépoxyde Chlorthalidone Clindamycine Clonazépan Chlorazépan Codeine Cortisone Cyclosporine Déxaméthasone Diazépan Digoxine diltiazem	Dipyridamole Divalproex Famotidine Fentanyl Fluoxétine Fluphénazine Flurazépan Fluvoxamine Furosémide Gentamicine Hydralazine Hydrocortisone Isosorbide Lopéramide Lorazépan Methylprednisolone Midazolam Morphine Nifédipine nizatidine olanzapine	Oxazépan Oxycodone Pancuronium Paroxétine Perphénazine Phénelzine Piperacilline Prednisolone Prochlorpérazine Sertraline Témazépan Théophylline Thiothixène Tramadol Triamcinolone Triatérene Triazolam Vancomycine Warfarine