

Université de Nantes

Faculté de médecine

Année 2007

N° 7

Thèse

pour le

**Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine
Qualification en Médecine Générale**

Par

Pascal GUILLET

Né le 30 juin 1975 à Nantes

Présenté et soutenu le

**La prescription de traitements
à activité parasympholytique
chez le sujet de soixante quinze ans et plus
en pratique de médecine générale :
Etude préliminaire.**

Président de jury : **Monsieur le Professeur Olivier RODAT**

Directeur de thèse : **Monsieur le Docteur Vincent OULD-AOUDIA**

Sommaire :

Introduction.....	4
Chapitre I : Bases physiologiques et physiopathologiques	5
I Les Parasympatholytiques.....	5
1.1. Le neurotransmetteur : l'acétylcholine	5
1.1.1. Quelques définitions	5
1.1.2. L'acétylcholine	6
1.2. Les récepteurs de l'acétylcholine	6
1.2.1. Les récepteurs muscariniques.....	7
1.2.2. Les récepteurs nicotiniques.....	11
1.2.3. Phénomène de « up-regulation » et « down-regulation » des récepteurs.....	11
1.3. Les synapses cholinergiques	11
1.3.1. Synapse de type muscarinique	12
1.3.2. Synapse de type nicotinique.....	13
1.4. Organisation topographique du système cholinergique	13
1.4.1. Le système nerveux central.....	14
1.4.2. Les ganglions du système nerveux végétatif.....	14
1.4.3. Le système parasympathique.....	15
1.4.4. Les plaques motrices.....	15
1.5. Agonistes, antagonistes et parasympatholytiques	16
1.5.1. Agonistes.....	16
1.5.2. Antagonistes.....	16
1.5.3. Les parasympatholytiques.....	17
1.5.4. Les Anticholinergiques nicotiniques	18
1.5.5. Les inhibiteurs de la libération de l'acétylcholine.....	18
1.6. Les effets recherchés et les effets secondaires des traitements parasympatholytiques	19
1.7. Les effets recherchés des traitements à activité cholinolytique nicotinique	20
1.8. Les classes médicamenteuses à activité parasympatholytique	20
1.8.1. Les parasympatholytiques vrais sans spécificité d'organe.....	21
1.8.2. Les parasympatholytiques vrais avec spécificité d'organe.....	21
1.8.3. Les antiparkinsoniens.....	22
1.8.4. Les antidépresseurs tricycliques	23
1.8.5. Les neuroleptiques	24
1.8.6. Les antihistaminiques H ₁	25
1.8.7. Certain traitement de fond de la migraine	27
1.8.8. Les anti-arythmiques Classe Ia	27
1.9. Le Clostridium botulinum.....	28
1.10 Les Curarisants	28
1.11. La notion d'indice thérapeutique	28
II. Spécificités liées au sujet âgé.....	29
2.1. Physiologie du sujet âgé	29
2.1.1. Modifications pharmacocinétiques	29
La résorption digestive.....	30
Le volume de distribution	30
Le métabolisme hépatique	30
L'élimination rénale	32
2.1.2. Modifications pharmacodynamiques	32
2.2. La polypathologie	33
2.3. La polymédication	33
2.3.1. Les raisons de la surconsommation	34
2.3.2. Les interactions médicamenteuses	35
2.4. L'observance.....	35
2.4.1. Inobservance médicamenteuse.....	35

2.4.2. Les erreurs de prises médicamenteuses.....	36
2.5. Critères développés pour prévenir des accidents médicamenteux chez le sujets vieillissants.....	36
2.6. Quelques étude préoccupantes	38
Chapitre 2 : Les données actuelles et but de l'études.....	39
I Les données actuelles.....	39
1.1. Le vieillissement de la population française.....	39
1.2. La morbidité en gériatrie	41
1.3. La polymédication : les chiffres.....	41
1.4.. Importance de la iatrogénie.....	42
II. Objectifs de l'étude	43
2.1. But.....	43
2.2. Objectif de l'étude	43
Chapitre 3 : Intervenants, matériel et méthode	44
I. Les critères d'inclusion et d'exclusion.....	44
II. Le recueil des données.....	44
III. Le questionnaire	45
IV. L'analyse statistique	48
Chapitre 4 : Résultats.....	49
I. Résultat des ordonnances	49
1.1. La population de patient étudiée	49
1.2. Les médicaments prescrits	50
1.3. Les traitements parasympholytiques.....	51
1.4. Identification des parasympholytiques par les médecins généralistes.....	53
II. Résultat du questionnaire	54
Chapitre 5 : Discussion	60
I. Interprétation.....	60
1.1. Les ordonnances.....	60
1.2. Le questionnaire.....	60
1.2.1. Les médecins interrogés	60
1.2.2. Connaissance des médicaments ayant une action parasympholytique	61
1.2.3. Référentiels et outils de prescription	62
1.2.4. La sensibilisation aux dangers de ces traitements	62
1.2.5. Formation	63
II. Critique de la méthode et des résultats	64
2.1. La taille de l'échantillon	64
2.2. Les biais	64
2.3. Critique des résultats	64
III. Confrontation des résultats aux données de la littérature	65
IV. Orientations qui se dégagent de l'enquête.....	65
Bibliographie	67
Annexes	73
Les Tableaux	73
Les Figures.....	73

INTRODUCTION

Les médicaments ayant une action parasympholytique sont des substances réputées pour leur fort potentiel iatrogène chez les sujets âgés. Seulement de nombreux médicaments sont pourvus de cette action en raison de leurs défaut de spécificité.

Ce travail consiste à évaluer sur un échantillon de médecins généralistes du département de Loire-Atlantique et de Vendée l'importance et le mode de leurs prescriptions de médicaments ayant une activité parasympholytique.

Il consiste également à s'interroger sur leur besoin de formation et sur les outils permettant d'améliorer leurs prescriptions vis à vis de ces substances.

CHAPITRE I : BASES PHYSIOLOGIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIQUES

I LES PARASYMPATHOLYTIQUES

Les parasympatholytiques sont des substances exogènes ayant un effet antagoniste sur le système nerveux autonome parasympathique, et plus largement un effet antagoniste sur les récepteurs muscariniques. Le neurotransmetteur de ces récepteurs, l'acétylcholine, est impliqué dans des fonctions cardiaques et du système nerveux central et périphérique (glandulaire, œil, muscles lisses (vasculaire, digestif, urinaire, bronchique, etc.)). En dehors des traitements dits parasympatholytiques, des traitements d'autres classes médicamenteuses peuvent avoir également une activité parasympatholytique.

1.1. Le neurotransmetteur : l'acétylcholine

1.1.1. Quelques définitions

Neuromédiateur : *N. m.* (du grec *neuron* ; du latin *modulare*). Substance chimique qui intervient dans la transmission synaptique entre deux neurones[1].

Neurotransmetteur : *N. m.* (du grec *neuron* ; du latin *transmittere*). Substance sécrétée et libérée par un neurone présynaptique ou préjonctionnel (ex : l'acétylcholine) pour véhiculer l'information vers une structure postsynaptique ou postjonctionnelle (autre neurone, muscle, glande sécrétrice). Synonyme plus simple ; transmetteur de l'influx nerveux [1].

Acétylcholine : *N. f.* (DCI : Chlorure d'Acétylcholine) (d'acétyl et choline) Ester acétique de la choline $\text{CH}_3\text{-COOH}_2\text{-CH}_2\text{-N}^+(\text{CH}_3)_3$, L'acétylcholine intervient principalement comme transmetteur chimique de l'influx nerveux au niveau de certaines synapses neuro-neuroniques du système nerveux central et des ganglions du système nerveux autonome, sur les effecteurs du parasympathique et des synapses myoneurales de la plaque motrice. Les effets expérimentaux de l'acétylcholine se répartissent en deux catégories principales suivant les doses, les conditions et les modes d'administration : 1° effets muscariniques qui traduisent l'activation des récepteurs muscariniques du même nom et sont obtenus par de faibles doses par voie générale : hypotension, bradycardie, stimulation du tractus digestif et des sécrétions, tous effets inhibés par l'atropine ; 2° effets nicotiniques, par activation des récepteurs du même nom et obtenus, après administration d'atropine, à l'aide de fortes doses par voie générale ou par injection artérielle proche du territoire intéressé : hypertension artérielle par stimulation ganglionnaire directe et par adrénosécrétion, tachycardie ... Tous ces effets sont inhibés par les ganglioplégiques. La fugacité de l'action de l'Acétylcholine la fait considérer actuellement comme impropre à tout usage thérapeutique. Abréviation : Ach. [1]

1.1.2. L'acétylcholine

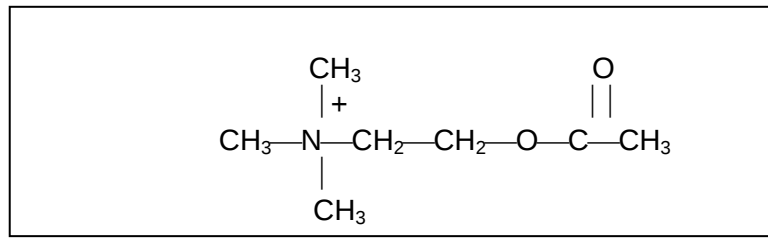


Figure 1 : Structure moléculaire de l'Acétylcholine.

L'acétylcholine est un neuromédiateur capable d'adopter différentes conformations privilégiées pouvant stimuler différents récepteurs, cette molécule est dite flexible. [2]

La synthèse de l'acétylcholine résulte de l'association d'acétylcoenzyme A et de choline via l'enzyme Choline acétyl-transférase (ou choline acétylase) [2] :

- L'acétylcoenzyme A est synthétisée à partir d'acétate et de coenzyme A catalysé par l'acétylcoenzyme A synthétase, (étape limitante de la synthèse).
- La choline de l'organisme provient d'origine exogène (alimentaire) et endogène (par biosynthèse). La glycine est un précurseur de la synthèse endogène de l'acétylcholine. Elle est successivement transformée en sérine, éthanolamine, phosphatidyl-éthanolamine, phosphatidyl-choline puis choline. Elle nécessite la présence de vitamine B₁₂, d'acide folique et de méthionine.

L'acétylcholine est présente au niveau des vésicules des terminaisons pré-synaptiques. L'influx nerveux engendre une migration et une fusion de ces vésicules vers la membrane libérant ainsi l'acétylcholine dans la fente synaptique. L'acétylcholine viendra se fixer aux récepteurs nicotiniques et / ou muscariniques.

Le catabolisme de l'acétylcholine se fait également au niveau du bouton synaptique via la cholinestérase qui l'hydrolyse. Il existe deux types de cholinestérase [2] :

- La cholinestérase vraie présente dans le tissu nerveux et les globules rouges peut hydrolyser l'acétylcholine et l'acétyl-β-méthylcholine mais pas la butyrylcholine.
- La pseudo-cholinestérase présente dans d'autres tissus tels que le cœur et le plasma, hydrolyse l'acétylcholine, la benzylcholine, la butyrylcholine mais pas l'acétyl-β-méthylcholine.

La choline provenant de l'hydrolyse de l'acétylcholine est captée par les terminaisons cholinergiques via un recaptage actif Na⁺ et Cl⁻ dépendant (inhibé par l'hémicholinium). Le captage actif de la choline est une étape limitante.

1.2. Les récepteurs de l'acétylcholine

Récepteur : (selon les travaux d'Ehrlich et Langry) entité moléculaire susceptible d'interagir spécifiquement avec une molécule, un médicament ou un médiateur endogène. Cette interaction pouvant constituer la première étape de modifications biochimiques et physiologiques conduisant à une réponse spécifique de l'organisme. [2]

Ligand : *N. m.* (du latin *ligandus* : « qui a vocation d'être lié » gérondif de *ligare* : lier). En physiologie et pharmacologie, substance d'origine naturelle ou synthétique qui possède une

affinité importante pour une ou plusieurs structures réceptrices d'organismes vivants. Un ligand n'est caractérisé comme tel que par son affinité (K_d) tandis que son activité intrinsèque peut en faire un agoniste, un antagoniste ou un antagoniste inversé (ex : l'acétylcholine et l'atropine sont des ligands des récepteurs muscariniques). [1]

Affinité : *N. f.* (du latin *affinitas* : voisinage). Indique un rapport de conformité, de ressemblance ou de liaison. En pharmacologie, tendance d'un ligand, agoniste ou antagoniste, à se combiner à un récepteur. Elle dépend en particulier du degré de complémentarité stéréochimique des deux partenaires. Elle est exprimée par l'inverse de la constante de dissociation du complexe ligand-récepteur. Ce terme est utilisé également en enzymologie (enzyme-substrat) et en immunologie (antigène-anticorps). [1]

Il existe deux types de récepteurs de l'Acétylcholine :

- Muscariniques (avec 5 sous types : M_1 , M_2 , M_3 , M_4 et M_5),
- Nicotiniques.

Ces récepteurs diffèrent :

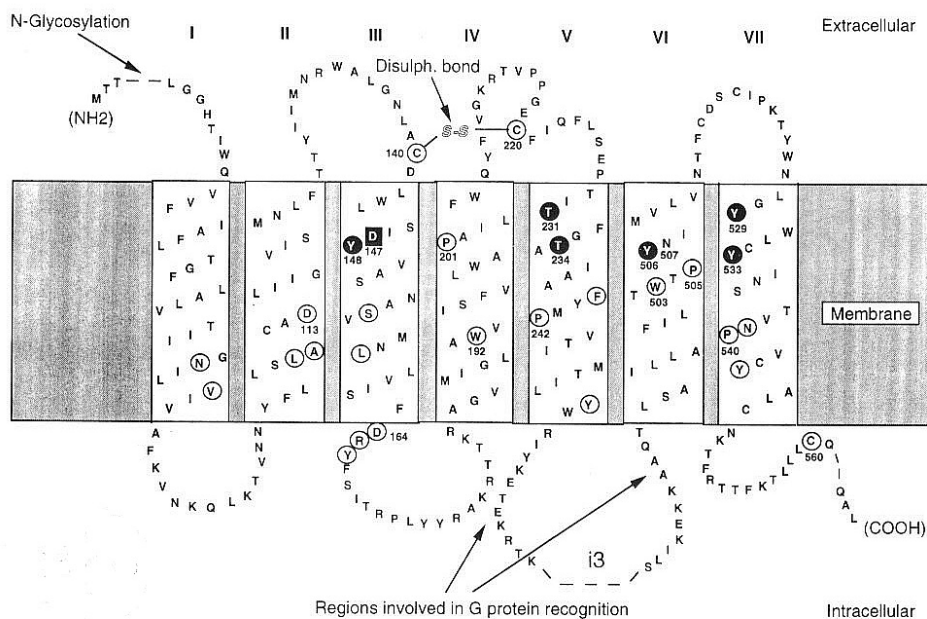
- Par leur mode de fonctionnement jusqu'au système effecteurs (enzymes, canaux calciques ou potassiques) :
 - Le couplage des récepteurs muscariniques aux effecteurs se fait principalement par l'intermédiaire des protéines G (mais également directement via des canaux ioniques (fonction cardiaque)).
 - Celui des récepteurs nicotiniques via des canaux ioniques rapides.
- Par leur organisation topographique dans l'organisme.

1.2.1. Les récepteurs muscariniques

Récepteur muscarinique : type de récepteur membranaire de l'Acétylcholine, présent au niveau de certaines synapses du système nerveux central, des ganglions du système nerveux végétatif et au niveau des effecteurs du système parasympathique. Le clonage moléculaire et l'utilisation de ligand agonistes ou antagonistes ont mis en évidence plusieurs sous-classes ($M1$ dont l'antagoniste presque spécifique est la pirenzepine).

Les récepteurs muscariniques se nomment ainsi car leurs effets ressemblent à ceux induit par la muscarine, substance issue d'un champignon.

Ce sont des protéines trans-membranaires. Les 7 hélices trans-membranaires hydrophobes (TM I à VII) constituant ce récepteur sont reliées alternativement par six boucles hydrophiles (trois extracellulaires ($e1$, $e2$, et $e3$) et trois intracellulaires ($i1$, $i2$ et $i3$)) et deux extrémités (C-terminale (intracellulaire) et N-terminale (extracellulaire)). Ces récepteurs sont constitués de deux sous-unités. [3] [4]



Model of the rat m3 muscarinic receptor. Amino acids highlighted in black are predicted to be directly involved in acetylcholine binding (37,38,41,43). Residues marked in open circles are conserved among most G protein-coupled receptors. Only the membrane-proximal portions of the N-terminal receptor domain (total length: 66 amino acids), the third cytoplasmic loop (i3; total length: 240 amino acids), and the C-terminal domain (total length: 43 amino acids) are shown. In total, the rat m3 receptor is composed of 589 amino acids (10). The single letter amino acid code is used.

Figure 2 : Modèle de récepteur muscarinique M3 de rat. [3]

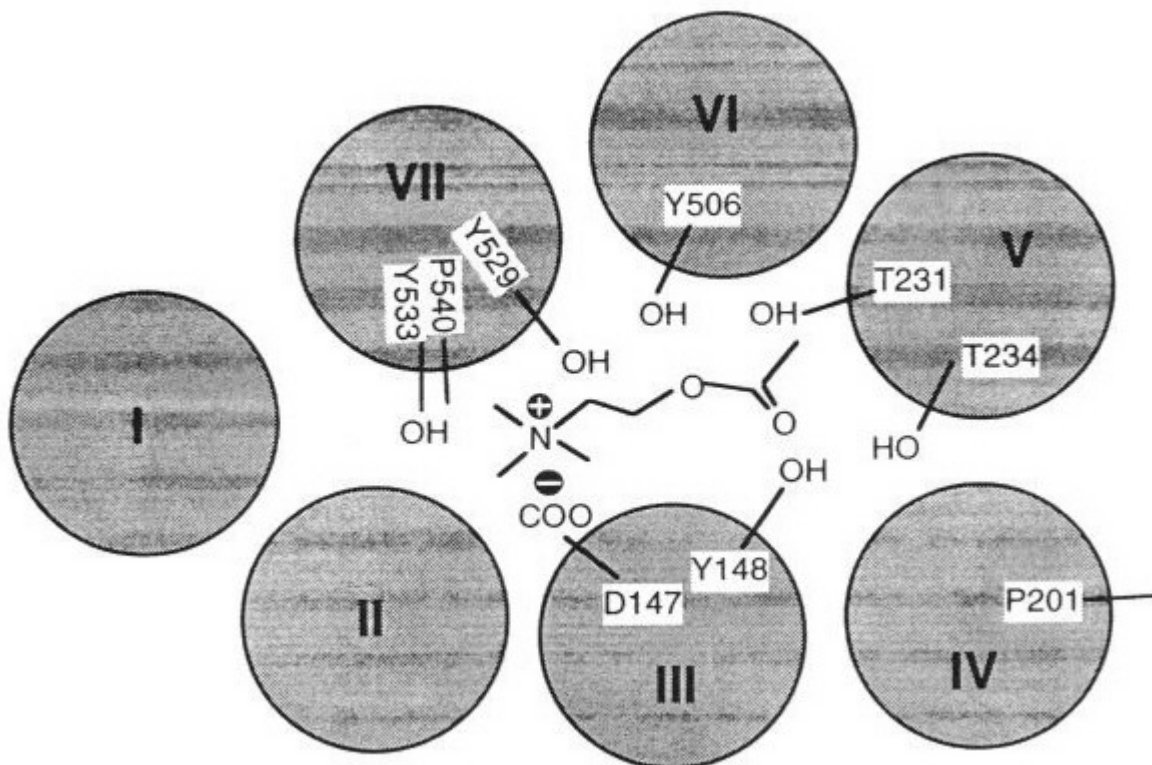


Figure 3 : Modèle d'interaction d'un récepteur muscarinique avec l'acétylcholine. [3]

Il existe plusieurs sous-types de récepteurs muscariniques. Ces sous-types possèdent des séquences invariables de 145 acides aminés et des séquences variable qui en font leur spécificité. [4] [5]

- C'est au niveau de i3 que semble être le *site spécifique de la protéine G* correspondant au récepteur.
- Le *site de fixation de l'acétylcholine* se trouve en région extracellulaire mais présente également une spécificité pour des antagonistes (probablement en raison de leur configuration allostérique et les domaines constitués par leur caractère hydrophiles / hydrophobes). Ainsi la Pirenzepine est un antagoniste spécifique des récepteurs M₁ et M₄ tandis que des agents tri cycliques tel que l'AF-DX 116, l'AQ-RA 741 et l'himbicine se fixent plus spécifiquement sur les récepteurs M₂ et M₄, la méthoctramine est plus spécifique de M₂ que de M₁.

On peut ainsi distinguer les sous-type suivant leur coefficient d'affinité aux antagonistes [5] :

- M1 fixe la Pirenzepine et non l'Himbacine ni la Méthoctramine
- M2 fixe la Méthoctramine, l'AF-DX 116 et non la Pirenzepine ni le 4-AMDP ni le para-fluoro-hexahydrosiladifenoidol (pFHHSiD)
- M3 fixe le 4-AMDP et le pFHHSiD et non la pirenzepine,
- M4 fixe moyennement la Pirenzepine et fortement l'himbacine, (et d'autres antagonistes qui ne permettent pas de les distinguer d'autres sous-types).
- M5 a peu d'affinité pour les analogues de l'AF-DX 116 (l'AF-DX 384, l'AQ-RA 741 et l'AF-DX 250)

La localisation des récepteurs muscariniques a pu se faire grâce à leur spécificité aux antagonistes (marqués) mais également grâce à des anticorps spécifiques des récepteurs, à l'expression de l'ARN messager (mRNA) et par la mesure de la fluorescence, la radioactivité ou la réponse induite par l'activation du récepteur (dosage IP3, etc.). On les retrouve [2] [5] [6] [7] :

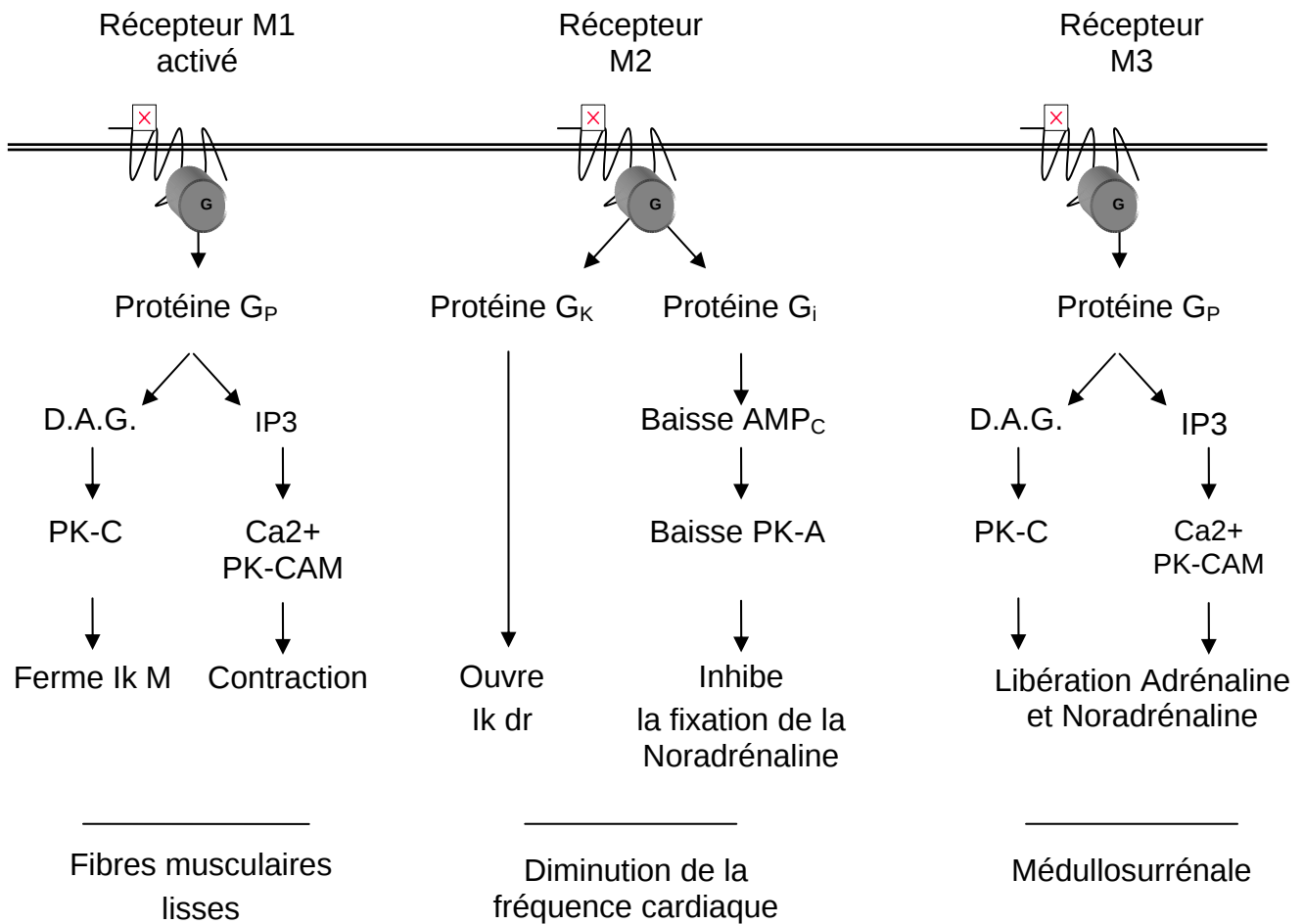
- M₁ : Vaisseaux sanguins (contraction), ganglions autonomes, cortex cérébral et *hippocampus*,
- M₂ : Cœur (oreillette plus que le myocarde), muscles lisses (utérins), membrane pré-synaptique [8] (innervation muscles lisses trachéo-bronchiques, iris, vessie, intestin [9], etc.), *hypothalamus*, pont, *cerebellum*,
- M₃ : Muscles lisses (intestinaux, broncho-pulmonaires, vésicaux), vaisseaux sanguins (relaxation et contraction), tissus glandulaire, cortex cérébral,
- M₄ : Muscles lisses (broncho-pulmonaires, utérins), *striatum*,
- M₅ : Substance noire (*substantia nigra*).

L'acétylcholine interagit avec le récepteur formant le complexe Récepteur – Ligand. Ce complexe change la conformation du récepteur qui transmet un signal extracellulaire vers le milieu intracellulaire. Le complexe Ligand - Récepteur interagit alors avec une protéine G (au niveau de leur extrémité C terminale). Cet hétérotrimère est à l'origine d'une cascade de réactions intracellulaires.

M₁, M₃ et M₅ : couplés aux protéines G_q/G₁₁ (Protéines G insensibles à la toxine *Pertusis*) [3] [4] activant la phospholipase C engendrant une élévation intra cellulaire de

- L'inositol 1,4,5-triphosphate (IP3) (hydrolyse du Phosphatidyl Inositol (IP))
- Du diacylglycérol (DAG)
- Du calcium ionisé (Ca²⁺)
- De l'AMPcyclique.

M₂ et M₄ : couplés aux protéines G_i/G_o (Protéines G sensibles à la toxine *Pertusis*) qui inhibent l'adényl-cyclase (ADNc) et régulent les canaux ioniques spécifiques. [4]



G : Protéine G ; Protéine G_P : Protéine G activatrice de la phosphatidyl inositol phospholipase ; Protéine G_i : Protéine G inhibitrice ; Protéine G_K : Protéine G activatrice des canaux potassiques ; Ca²⁺ : Calcium ; D.A.G. : Diacylglycérol ; IP3 : Inositol triphosphate ; I_k dr : Canaux potassiques ; CaM : Calmoduline ; PK-CAM : Protéine Kinase dépendante de la Calmoduline ; PK-A : Protéine kinase A dépendante de l'AMPc ; PK-C : Protéine kinase A dépendante du DAG et du Ca²⁺ ;

Figure 4 : Schéma de mécanismes biochimiques liés au protéines G.

1.2.2. Les récepteurs nicotiniques

Les récepteurs nicotiniques se situent dans tous les ganglions du système nerveux végétatif, sur les plaques motrices et dans le cerveau.

Les effets de ces récepteurs s'approchent de ceux de la nicotine (d'où leur nom). Ces récepteurs ont une structure pentamérique. Deux molécules d'acétylcholine sont nécessaires pour déclencher l'activation du récepteur nicotinique. Leur stimulation engendre l'ouverture de canaux cationiques à réponse rapide (entrée de sodium et calcium dans la cellule). Il existe trois sous-types de récepteurs nicotiniques. Ceux localisés préférentiellement au niveau des plaques motrices sont sensibles aux curares. D'autres localisés essentiellement au niveau des ganglions du système nerveux végétatif sont sensibles aux substances dites « ganglioplégiques » que l'on n'utilise plus en thérapeutique depuis l'apparition d'autres antihypertenseurs beaucoup plus performants. [2]

Ces récepteurs présentent un moindre intérêt dans le cadre de cette étude.

1.2.3. Phénomène de « up-regulation » et « down-regulation » des récepteurs

Le taux de récepteurs actifs sur la membrane post-synaptique est régulé suivant sa stimulation (phénomène de up et down-regulation) [2] :

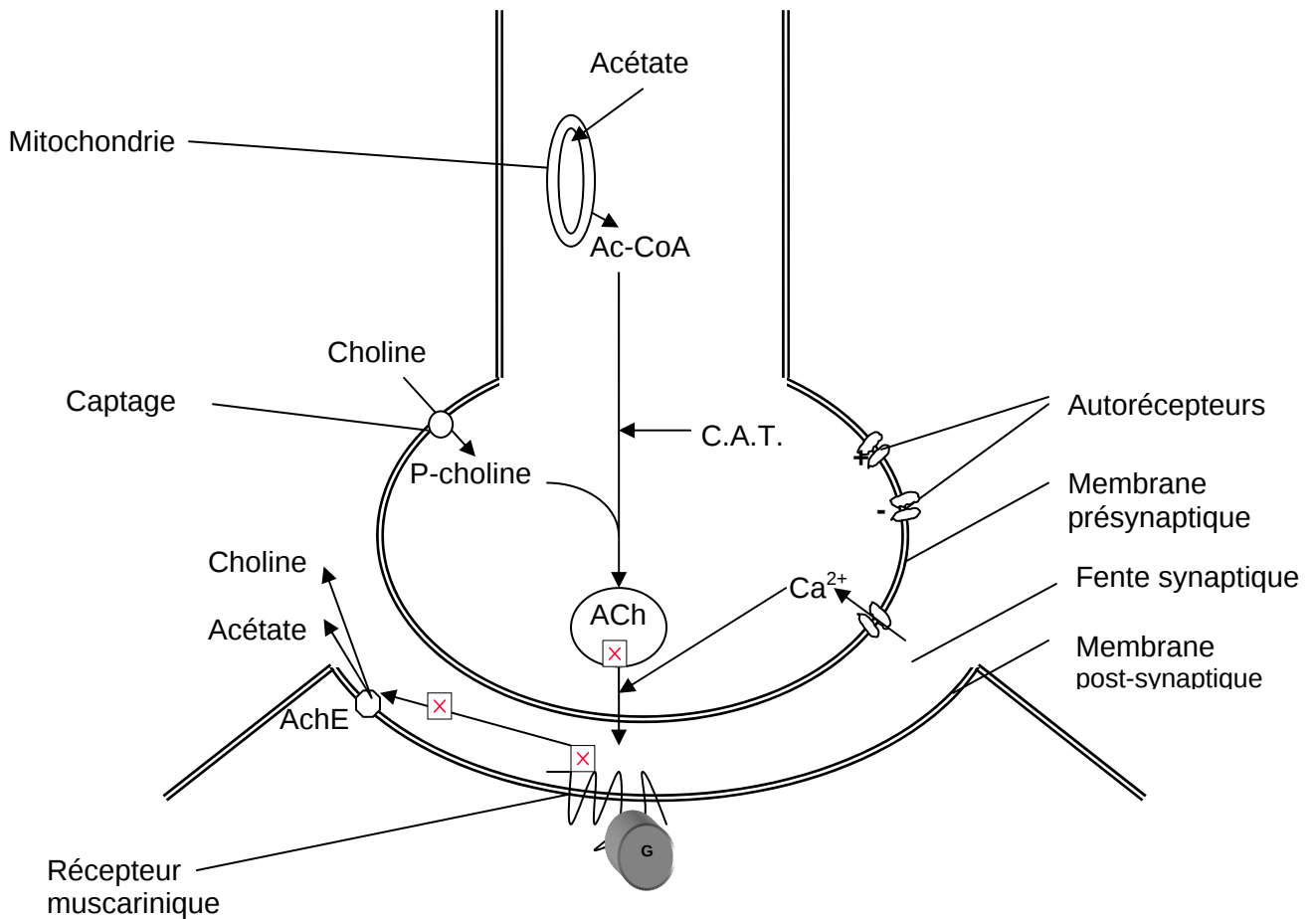
- Un blocage de la transmission, une dénervation présynaptique ou certaines maladies telle que la myasthénie engendre une diminution de la stimulation des récepteurs. Cela rend la membrane post synaptique hypersensible (up-regulation) en raison de l'augmentation des récepteurs membranaires en surface.
- Au contraire une hyperstimulation des récepteurs engendre une diminution de récepteurs de surface. Il y a donc nécessité d'une augmentation du neuromédiateur pour avoir un effet équivalent (down-regulation).

1.3. Les synapses cholinergiques

Synapse : *N. f.* (du grec *synapsis* : point de jonction) zone de jonction entre deux cellules excitables successives, le plus souvent deux neurones. L'influx nerveux est transmis du premier neurone, dit présynaptique, vers le second, dit postsynaptique, grâce à un ou plusieurs neurotransmetteurs (acétylcholine, noradrénaline...) libérés par l'élément présynaptique et activant un ou plusieurs type de récepteurs. La réponse du neurone postsynaptique est une excitation ou parfois une inhibition. Les synapses entre deux neurones sont dites neuro-neurales, les synapses entre nerf moteur et muscle strié sont dites myoneurales (synonyme : plaque motrice). Par contre, l'innervation des effecteurs du système nerveux végétatif (muscle lisse, glandes) se fait par des « jonctions ». A côté de cette disposition habituelle existent des synapses dites éphaliques où la transmission est électronique (sans neurotransmetteur). Selon leur caractère anatomique, on distingue des synapses axo-dendritiques, axo-somatiques et encore axo-axoniques. [1]

1.3.1. Synapse de type muscarinique

L'acétylation du coenzyma-A se fait au sein de la membrane mitochondriale.



Ac-CoA : Acétylcoenzyme A ; C.A.T. : Choline Acétyl Transférase ; G : Protéine G ; Ca²⁺ : Calcium ; AchE : Acétylcholine estérase

Figure 5 : Schéma d'une synapse muscarinique.

1.3.2. Synapse de type nicotinique

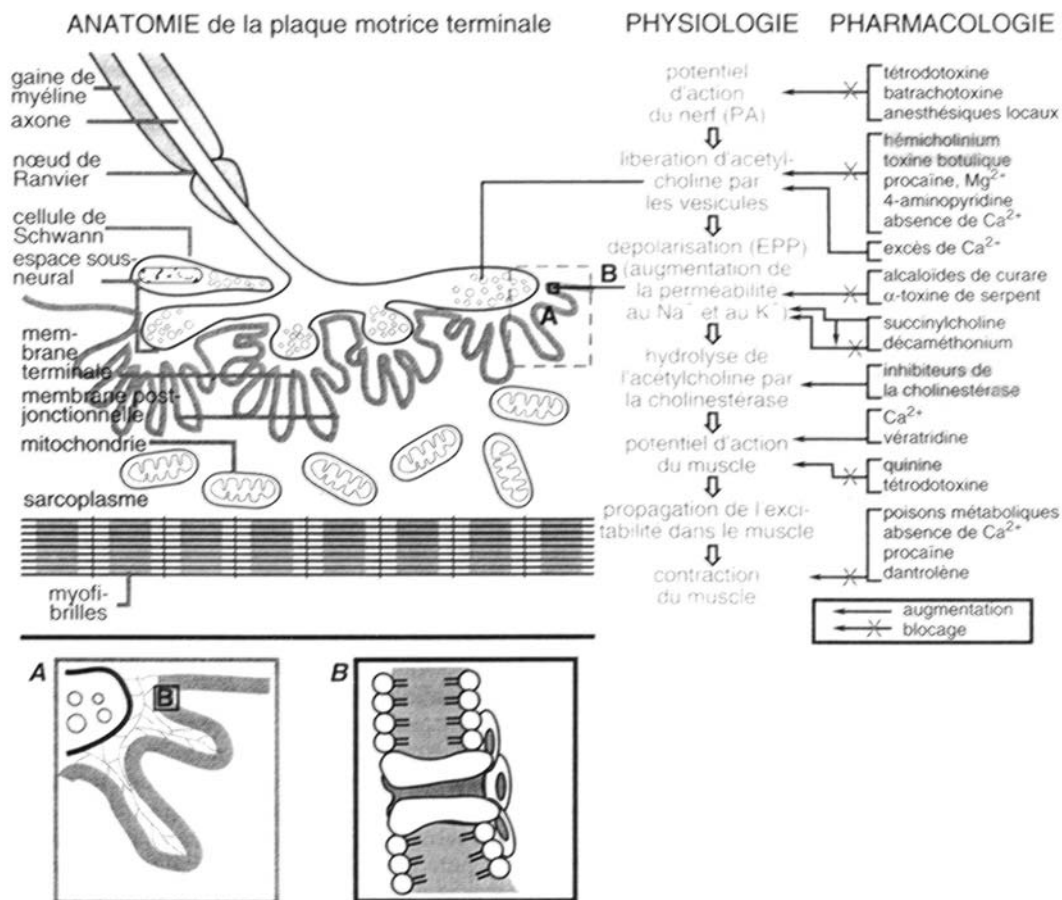


Figure 6 : Plaque motrice : Une synapse nicotinique. [2]

1.4. Organisation topographique du système cholinergique

Les synapses cholinergiques se situent :

- Dans le système nerveux centrale (cerveau, moelle épinière, nerf)
- Dans les ganglions du système nerveux végétatif (sympathique et parasympathique),
- A la terminaison parasympathique,
- Au niveau des vaisseaux sanguins,
- Et au niveau des plaques motrices (jonctions neuro-musculaires).

1.4.1. Le système nerveux central

Les synapses muscariniques du système nerveux central se situent dans l'ensemble de celui-ci et particulièrement dans :

- Le cortex cérébral et l'*hippocampus* (apprentissage et mémorisation),
- Le tubercule et le bulbe olfactif,
- Le corps strié (*corpus striatum*),
- Le gyrus dentelé (M_1),
- La substance noire (*substantia nigra*) (M_5),
- La partie ventrale de l'aire tegmentale,
- Le *thalamus*,
- L'*hypothalamus* (M_2),
- Le tronc cérébral,
- Le *cerebellum*.

Mais on discerne encore mal l'action de l'acétylcholine au niveau des récepteurs nicotiniques et muscariniques centraux.

1.4.2. Les ganglions du système nerveux végétatif

Le système nerveux végétatif comprend deux systèmes : sympathique et parasympathique.

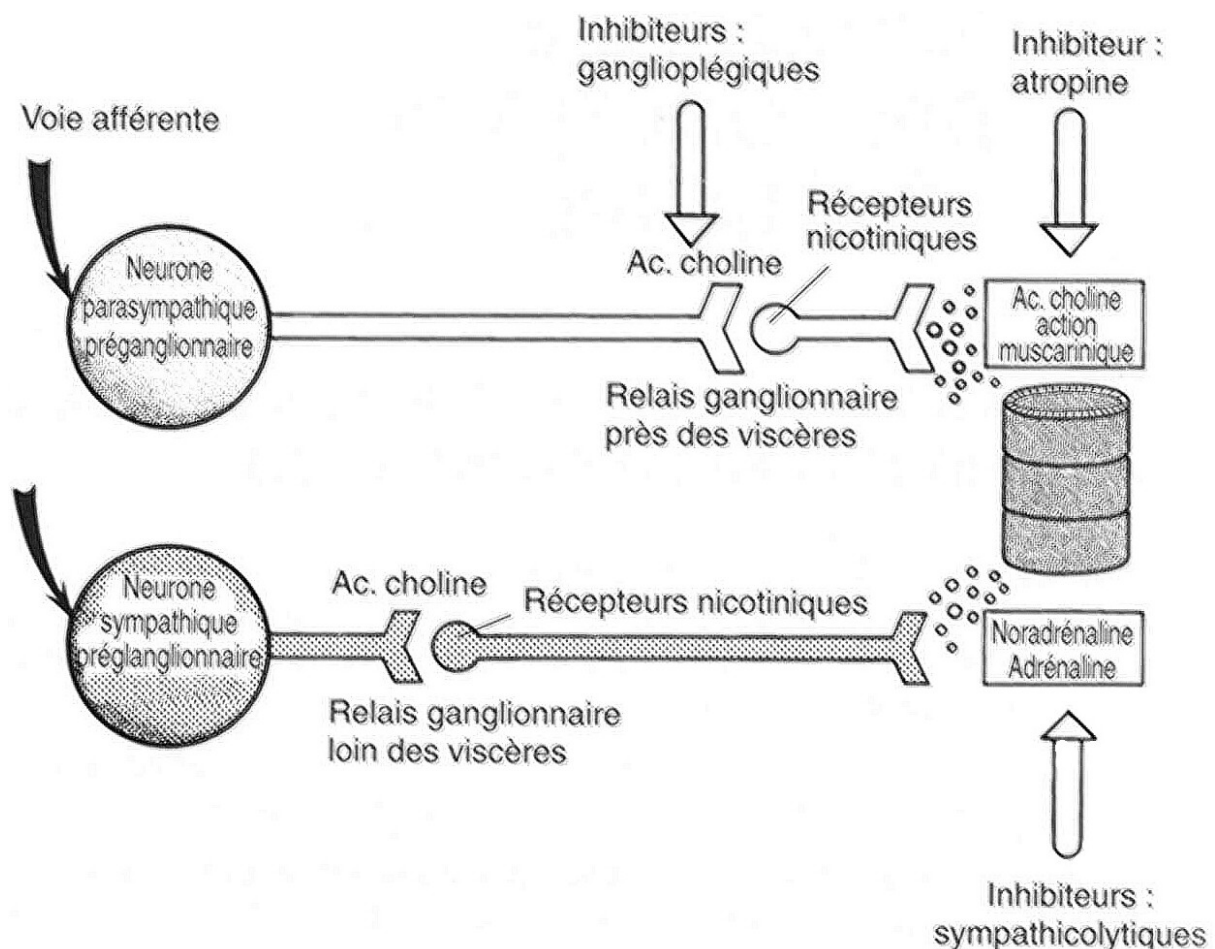


Figure 7 : Schéma de l'organisation du système nerveux végétatif. [10]

Ces deux systèmes s'articulent autour de deux neurones effecteurs par une connexion nicotinique du deutoneurone au niveau des ganglions du système nerveux végétatif. On retrouve également des récepteurs muscariniques M_1 ganglionnaires qui auraient une fonction modulatrice de la transmission. [2]

1.4.3. Le système parasympathique

Il est un des éléments du système nerveux végétatif (support nerveux de la régulation des milieux intérieurs)

Le système parasympathique a une organisation à deux neurones pré et post-ganglionnaire avec les organes effecteurs. Le neurone pré-ganglionnaire s'articule avec des synapses à récepteurs nicotiniques. Le neurone post-ganglionnaire également cholinergique fonctionne avec des récepteurs de type muscarinique.

Les corps cellulaires des neurones pré-ganglionnaires se situent dans le tronc cérébral (annexé aux paires crâniennes III, VII, IX et X) et dans la corne latérale de la moelle de S2 à S4. [10] [11]

Au niveau de la III^{ème} paire crânienne, le stimulation parasympathique

- engendre une iridoconstriction (via le noyau d'Edinger-Westphal puis le ganglion ciliaire), suite à l'éclairage rétinien (arc réflexe avec réponse directe et consensuelle),
- contrôle la courbure du cristallin en agissant sur le muscle ciliaire.

Au niveau de la VII^{ème} paire crânienne, le stimulation parasympathique

- régule la sécrétion des glandes lacrymales (via les ganglions sphéno-palatins),
- régule la sécrétion des glandes sous maxillaires et sublinguales (via le ganglion sous maxillaire).

Au niveau de la IX^{ème} paire crânienne, le stimulation parasympathique

- régule la sécrétion des glandes parotides (via le ganglion optique).

Au niveau de la X^{ème} paire crânienne, le stimulation parasympathique

- ralenti la fréquence cardiaque (nœuds sino-atrial, atrio-ventriculaire), diminue la conduction auriculo-ventriculaire et diminue la force de contraction des oreillettes,
- engendre la sécrétion et le spasme bronchique,
- stimule les sécrétions digestives (acidité estomac, suc digestif...),
- stimule le péristaltisme intestinale.

Au niveau sacrée, le stimulation parasympathique prend en charge la contraction du détrusor.

1.4.4. Les plaques motrices

Les plaques motrices sont composées de synapses nicotiniques et engendrent une contraction de l'ensemble du muscle grâce à la stimulation de cette zone musculaire spécifique.

1.5. Agonistes, antagonistes et parasympholytiques

1.5.1. Agonistes

Agoniste : *N. m.* et *adj.* (du grec *agein* : agir ; *âgonistês* : athlète qui lutte dans les jeux). Se dit d'une substance endogène ou exogène capable d'activer un récepteur donné et d'entraîner corrélativement une réponse caractéristique, témoin de son activité ou efficacité. [1]

- Agoniste entier : agoniste le plus efficace parmi les substances appartenant à une même série pharmacologique.
- Agoniste inverse : agoniste exerçant un effet inverse de celui des agonistes de la même série. Ainsi les bêta carbolines sont des agonistes inverses des récepteurs des benzodiazépines. Leurs propriétés sont opposées à celles des benzodiazépines (anxiogène, stimulants de l'éveil, convulsivants).
- Agoniste partiel : agoniste moins efficace que l'agoniste entier. Il se comporte comme un agoniste vis à vis de l'agoniste entier correspondant.

Acétylcholinomimétiques : *Adj.* et *n. m.* (d'acétyl, choline et mimétique). Se dit d'une substance reproduisant les effets de l'acétylcholine (ex : agent parasymphathomimétique) et par extension cette substance elle-même. [1]

Agoniste muscarinique : substance qui active les récepteurs cholinergiques muscariniques. Il existe des agonistes directs (acétylcholine) et indirects (anticholinestérasique).

Spécifique : *Adj.* Un ligand est dit spécifique lorsqu'il se lie de façon pratiquement exclusive à un récepteur. [1]

On n'a rarement des agonistes tout à fait spécifiques d'un type de récepteur cholinergique. Ce qui a pour conséquence qu'un agoniste spécifique d'un type de récepteur à haute concentration (muscarinique M1 par exemple) est à très haute concentration moins spécifique et agit sur d'autres types de récepteurs cholinergiques (muscarinique M1, M2, M3, etc., voire nicotinique).

1.5.2. Antagonistes

Antagoniste : molécule sans activité intrinsèque interagissant avec un récepteur et capable d'empêcher l'activité des agonistes de ce récepteur. Les antagonistes diminuent la réponse de l'agoniste en se liant au récepteur ou à différents constituants de la voie de transduction du signal mais ne produisent aucun effet par eux-mêmes. Si l'inhibition peut-être levée par une augmentation des doses d'agoniste qui retrouvera aux doses les plus fortes un effet maximal de même amplitude, l'antagoniste sera considéré comme compétitif. Une inhibition de ce type est rencontré le plus souvent avec les antagonistes capable d'interagir de façon réversible avec le site de liaison du récepteur.

Anticholinergique : *Adj.* Qui s'oppose à la transmission cholinergique ou à l'action des agonistes cholinergiques. Synonymes partiels : Atropiniques, antimuscariniques, parasympholytiques.

Antagoniste muscarinique ou antimuscarinique : substance ou effet bloquant les récepteurs cholinergiques muscariniques. Le type en est l'atropine, qui agit sur tous les sous-types de récepteurs muscariniques. Quasi synonyme : atropinique.

1.5.3. Les parasymphatholytiques

Parasymphatholytique : *Adj. et n. m.* (du grec para ; sympathique ; lytique). Se dit d'une substance qui s'oppose aux effets de l'excitation du système nerveux parasymphathique. Chimiquement reliés à l'acétylcholine, mais avec un noyau encombré au voisinage de la fonction ester, éventuellement modifiée, les parasymphatholytiques agissent de façon passive (effet lytique) en s'opposant au ralentissement du rythme cardiaque, à la bronchoconstriction, au myosis (engendrant une mydriase passive), certains ont une action excitante sur le système nerveux central (atropine) et surtout s'oppose aux effets favorisant les fonctions digestives du parasymphathique – d'où un ralentissement du péristaltisme intestinal – ainsi que des propriétés spasmolytiques marquées et le tarissement des sécrétions des glandes digestives (salives, sueurs). [1]

L'atropine est le représentant le plus connu des parasymphatholytiques avec la scopolamine.

Atropinique : *Adj. et n. m.* (d'atropine). Se dit d'un composé ayant une parenté structurale avec l'atropine et ayant comme elle des propriétés parasymphatholytiques. Les dérivés atropiniques *stricto sensu* ont, comme l'atropine, un noyau tropane et une fonction alcool estérifiée par un acide alcool aromatique (homatropine, scopolamine ...), l'azote tropanique étant souvent quaternaire, ce qui renforce les propriétés spasmolytiques (N-butyl-scopolamine), en particulier au niveau bronchique (ipratropium). On classe plus généralement parmi les atropiniques les aminoesters à noyau aromatique non dérivés du tropane, que l'azote soit quaternaire (propanthéline...) ou non (dihexyvéline ...). La fonction ester peut être remplacée par la fonction amide (fenpiverinium), ou même par une double liaison (prifinium), ou encore par une fonction alcool (tiémonium). En pharmacologie, le terme atropinique est parfois utilisé pour désigner une substance antimuscarinique, quelle que soit sa structure chimique. [1]

L'atropine et la scopolamines sont des alcaloïdes extraits des feuilles d'un arbrisseau appelé *Atropa belladonna*. Les préparations de belladonne sont connues depuis l'antiquité (à des fins d'empoisonnements discrets) longtemps utilisé par les Hindous puis par des médecins. Linné a donné de ce fait ce nom à cet arbuste d'après Atropos, la plus âgée des trois Parques, celle qui avait coupée le fil de la vie. Le nom *belladonna* vient de l'utilisation supposée des italiennes désirant dilater leur pupilles. [2]

Les racines et les feuilles de Stramoine en Inde était brûlées et la fumée inhalée pour traiter l'asthme. Au début 1800 les colons britanniques observant ce rituel introduisirent l'alcaloïde de la belladonne dans la pharmacopée européenne. L'atropine a été isolée de la belladone en 1831 par Mein. L'effet antagoniste de l'atropine vis à vis de la stimulation parasymphathique est connu depuis les années 1970. [2]

A l'exception des composés ammoniums quaternaires, les antagonistes des récepteurs muscariniques sont très sélectifs des récepteurs muscariniques par rapports aux récepteurs nicotiniques. Les parasymphatholytiques sont mêmes sélectifs des sous-types de récepteurs muscariniques.

Il faut souligner que des substances spécifiques d'autres récepteurs peuvent également avoir une activité parasymphatholytique parmi lesquels on retrouve les antidépresseurs tricycliques, les neuroleptiques, certains anti-histaminiques H1, certains antia-rythmiques classe Ia.

1.5.4. Les Anticholinergiques nicotiques

Le chef de file est la nicotine en raison des effets identiques à ceux engendrés par de très fortes doses de nicotine dans l'organisme. Ils ne sont pas considérés comme des parasympholytiques.

On distingue deux grands groupes d'antagonistes des récepteurs nicotiques :

- les curarisants,
- les ganglioplégiques.

Les curarisants inhibent les récepteurs nicotiques des jonctions neuromusculaires. On les classe suivant deux mécanismes d'action :

- Les antagonistes compétitifs (dont le chef de file est la tubocurarine) qui se fixent aux récepteurs nicotiques et les bloquent sans ouvrir leurs canaux et donc sans entraîner de dépolarisation trans-membranaire. Ces pachycurares sont dits acétylcholinocompétitifs ou non dépolarisants.
- Les antagonistes dépolarisants (dont le chef de file est le suxaméthonium) qui agissent comme un excès d'Acétylcholine jusqu'à disparition de l'activité des récepteurs. Ces leptocurares sont dits acétylcholinomimétiques ou dépolarisants.

Les ganglioplégiques sont des substances bloquant l'activité des récepteurs nicotiques postsynaptiques localisés au niveau des relais ganglionnaires du système nerveux autonome, qu'il soit sympathique ou parasympathique. Il en découle un effet qui dépend de la prédominance d'effet du système sympathique ou parasympathique suivant les organes :

- Au niveau des vaisseaux (artère ou veine) où domine le système sympathique les ganglioplégiques engendreront une vasodilatation.
- A l'opposé au niveau cardiaque, oculaire, intestinal et vésicale, où prédomine l'action parasympathique, les ganglioplégiques sont à l'origine d'une tachycardie, d'une mydriase, d'une diminution du tonus et de la motilité intestinale, d'une constipation et d'une rétention urinaire.

La substance de référence des ganglioplégiques est le penthonium. Ils ne sont plus utilisés car peu spécifiques et en raison de l'existence de nombreux antihypertenseurs plus efficaces et mieux tolérés.

1.5.5. Les inhibiteurs de la libération de l'acétylcholine

La toxine botulique (enzyme à zinc) à l'intérieur du cytoplasme provoque l'hydrolyse des protéines nécessaires à la migration et l'exocytose des vésicules contenant l'acétylcholine. Ces protéines hydrolysées sont par exemple la synaptobrevine et la vésicle-associated membrane protein (VAMP). Cela engendre l'absence de libération de l'acétylcholine dans l'espace synaptique.

La toxine botulique est synthétisée par le *Clostridium botulinum* (Bacille Gram négatif anaérobie sporulant).

1.6. Les effets recherchés et les effets secondaires des traitements parasympatholytiques

Tableau 1 : Les effets parasympatholytiques périphériques par organes

Organes	Effets	Indications	effets indésirables
Sécrétions - sueurs - larmes - salive - de l'arbre respiratoire - digestives	- Blocage de la sueurs - Yeux secs - Sécheresse buccale aqueuse (xérostomie) - inhibition de la clairance muco-ciliaire	- Lors d'intervention chirurgicales. - Diminution des sécrétions en soin palliatif	- Trouble de la régulation thermique - Pathologie respiratoires - Sécheresse cutanée, buccale et soif
Œil - sphincter irien - muscle ciliaire et courbure du cristallin	- Mydriase passive - Paralysie de l'accommodation - Tendance à l'augmentation de la pression intra-oculaire	- Facilite le fond d'œil - Permet la vision de loin	- Glaucome Aigu à Angle Fermé - Eblouissement - Gêne la vision de près
Cœur	- Ralentissement (pré synaptique), - Puis accélération du rythme - Dromotrope et Inotrope négatif	- Suppression du réflexe vagal (per opératoire) - Levée des blocs auriculo-ventriculaires	- Palpitations
Vaisseaux	- Aucun effet		
Fibres lisses voies urinaires	- Relâchement du détrusor - Augmentation tonus du sphincter interne	- Certaines incontinences - Coliques néphrétiques	- Rétention d'urine
Fibres lisses bronchiques	- Bronchodilatation	- Asthme - prévention anesthésique du bronchospasme laryngospasme et broncho-sécrétion	
Fibres lisses intestinales	- Relâchement du cardia - Diminution du tonus intestinal (ralentissement, paralysie), - Diminution amplitude et fréquence des contractions. - Diminution spasme des voies biliaires	- Diarrhée motrice - Lutte contre l'hypertonie des morphiniques (antispasmodique) - Colique hépatique	- Reflux gastro-œsophagien majoré - Constipation

Sur le système nerveux centrale ils engendrent :

- Une stimulation respiratoire parfois pour l'Atropine.
- Une efficacité sur la maladie de Parkinson.

A dose élevée l'Atropine engendre [2] :

- Une excitation avec mouvements incessants,
- Trouble de la marche,
- Trouble de la parole,
- Hyperthermie,
- Vertige,
- Trouble de la vue,
- Trouble de la mémoire,
- Hallucination voire délire.

La scopolamine peut en plus de cela engendrer une dépression du système nerveux central (sommolence, amnésie, asthénie, sommeil sans rêve, réduction du sommeil paradoxal, euphorie). [2]

L'Atropine peut être indiquée dans les intoxications :

- Aux digitaliques (contre le ralentissement cardiaque).
- Aux anticholinestérasiques et les champignon type *Amanita muscarina* (contre l'effet muscarinique).
- Aux organophosphorés (effet anticholinestérasique nécessitant l'association atropinique à forte dose et pralidoxime).

1.7. Les effets recherchés des traitements à activité cholinolytique nicotinique

Les curares permettent le relâchement musculaire des muscles squelettiques. Ils sont donc utilisés en chirurgie, en orthopédie, en endoscopie, pour prévenir les traumatismes au cours des sismothérapies et en cas d'infection par le tétanos.

Les ganglioplégiques étaient autrefois utilisés à visée vasodilatatrice mais sont abandonnés car ils provoquaient des hypotensions orthostatiques rendant leur maniement difficile.

1.8. Les classes médicamenteuses à activité parasympholytique

Médicament : substance entrant dans la composition d'un produit pharmaceutique et destinée à modifier ou explorer un système physiologique ou un état pathologique dans l'intérêt de la personne qui la reçoit.

On fabrique désormais des médicaments dont la (ou les) substance(s) active(s) sont agonistes ou antagonistes de certains récepteurs en tentant d'avoir un maximum de spécificité pour celui-ci afin d'en limiter au maximum les effets secondaires.

Outre les médicaments antagonistes actifs sur tous les récepteurs muscariniques, il existe des médicaments ayant une activité parasympholytique plus spécifiques d'organe soit du fait d'une plus grande spécificité pour un sous-type de récepteur muscarinique soit par leur galénique (administration locale avec un faible passage systémique).

Des substances non spécifiques des récepteurs muscariniques ont parfois un effet secondaire antagoniste sur ces récepteurs (par défaut de spécificité ou par des mécanismes indirects). Se basant sur les données des référentiels on retrouve de nombreuses substances ayant une activité parasympholytique clairement signalée. Mais, pour d'autres substances, derrière des effets secondaires tels que la sécheresse buccale, mydriase, une hyperthermie il n'est pas exclus qu'une action parasympholytique explique ces effets sans que cela soit clairement spécifié près des prescripteurs, en particulier chez les personnes fragilisées (nourrissons et personnes âgées). Voici donc une liste de traitements commercialisés en France susceptible d'avoir une activité parasympholytique. [12]

1.8.1. Les parasympholytiques vrais sans spécificité d'organe

Tableau 2 : Les parasympholytiques sans spécificité d'organe

Atropine :
ATROPINE LAVOISIER® (Chaix et Du Marais)
Scopolamine (appelé aussi Hyoscine) :
SCOPOLAMINE COOPER® (Cooper)
SCOBUREN®
SCOPODERM TTS® (Cooper)

1.8.2. Les parasympholytiques vrais avec spécificité d'organe

Tableau 3 : Les Collyres mydriatiques

Atropine :
ATROPINE Faure® 1% (Europhta)
Cyclopentolate :
SKIACOL® (Alcon)
Tropicamide :
MYDRIATICUM® (Théa)
TROPICAMIDE Faure® (Novartis Pharma SAS)
MYDRIASEPT® (Ioltech) [+ phényléphrine]

Leur spécificité d'action oculaire leur vient de leur galénique (collyre).

Tableau 4 : Les Broncho-Dilatateurs et Parasympholytiques nasaux

Ipratropium bromure :
ATROVENT® (Boehringer Ingelheim)
BRONCHODUAL® (Boehringer Ingelheim) [+ fénatérol]
COMBIVENT® (Boehringer Ingelheim) [+ salbutamol]
Oxitropium bromure :
TERSIGAT® (3M santé)
Tiotropium :
SPIRIVA® (Boehringer Ingelheim)

Leur spécificité d'action sur les muqueuses respiratoires leur vient de leur galénique (aérosol, pulvérisation).

Tableau 5 : Les Antispasmodiques ou Spasmolytiques et Antiacide

Atropine :
ATROPINE MARTINET [®]
CHIBRO-ATROPINE [®]
DIARSED [®] (Sanofi Synthélabo) [+ diphenoxylate]
Belladone teinture :
GELUMALINE [®] (Solvay pharma) [+ codéine + caféine + paracétamol]
SUPPOMALINE [®] (Solvay pharma) [+ codéine + caféine + paracétamol]
Buzépide métiodure + Halopéridol :
VESADOL [®] (Janssen-Cilag)
Clidinium bromure :
LIBRAX [®] (CSP)[+ chlordiazépoxyde]
Tiémonium :
VISCERALGINE [®] (Organon)
COLCHIMAX [®] (Opocalcium) [+ opium + colchicine]

Tableau 6 : Traitements des vessies instables

Oxybutynine chlorhydrate :
DITROPAN [®] Cp (Sanofi-Synthélabo)
DRIPTANE [®] (Fournier) générique
ZATUR [®] (CCD)
Oxybutynine Générique
Toltérodine :
DETRUSILONE [®] (Pharmacia SAS)
Trospium (chlorure) :
CERIS [®] (Madaus)
Solifénacine :
VESICARE [®] (Yamamouchi Pharma)

Ce sont des parasympholytiques ayant une affinité spécifique pour les récepteurs muscariniques M3.

Tableau 7 : Les Antisécétrétoires

Pirenzepine retirée du marché.

1.8.3. Les antiparkinsoniens

Tableau 8 : Les Antiparkinsoniens

Bipéridène (chlorhydrate) :
AKINETON LP [®] (Knoll)
Trihexyphénidyle (chlorhydrate) :
ARTANE [®] (Aventis)
PARKINANE LP [®] (Biodim)
Tropatépine (chlorhydrate) :
LEPTICUR [®] (Aventis)
LEPTICUR PARK [®] (Aventis)

D'autres antiparkinsoniens ne sont pas signalés avec un effet parasympholytiques et pourtant des effets secondaires le suggèrent.

1.8.4. Les antidépresseurs tricycliques

Les antidépresseurs tricycliques sont connus pour leurs effets secondaires anticholinergiques [13] [14] et leurs interactions avec les récepteurs muscariniques depuis de nombreuses années (1977). L'avènement des nouveaux antidépresseurs (les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS, la Miansérine, la Mirtrazapine, Tianeptine et la Viloxazine) fait des tricycliques une utilisation moins fréquentes et de plus en plus réservé à une population jeune, et en seconde intention [15].

Tableau 9 : Les Antidépresseurs tricycliques

Amitriptyline :
ELAVIL [®] (M., S. & D. –Chibret)
LAROXYL [®] (Roche)
Amoxapine [14]:
DEFANYL [®] (Biotdim)
Clomipramine :
ANAFRANIL [®] (Novartis)
CLOMIPRAMINE [®] Générique
Désipramine (chlorhydrate) :
PERTROFAN [®] (Novartis)
Dosulépine (chlorhydrate):
PROTHIADEN [®] (Teofarma)
Doxépine :
QUITAXON [®] (Flaurimar)
SINEQUAN [®]
Imipramine (chlorhydrate) :
TOFRANIL [®] (Novartis)
Maprotiline (tétracyclique):
LUDIOMIL [®] (Novartis)
Nortriptyline :
MOTIVAL [®]
Opipramol :
INSIDON [®]
Quinupramine :
KINUPRIL [®]
Trimipramine maléate :
SURMONTIL [®] (Aventis)

D'autres antidépresseurs de la famille des ISRS ne sont pas signalés avec un effet parasympholytique et pourtant des effets secondaires le suggèrent (en particulier la paroxétine).

1.8.5. Les neuroleptiques

Tableau 10 : Les phénothiazines

Chlorpromazine chlorhydrate :
LARGACTIL [®] (Aventis)
Cyamémazine (Cyamépromazine) :
TERCIAN [®] (Aventis)
Fluphénazine (dérivé pipéraziné) :
MODITEN [®] (Sanofi-Synthélabo)
MODITEN RETARD [®] (Sanofi-Synthélabo)
MODECATE [®]
Lévomépromazine :
NOZINAN [®] (Aventis)
NOZINAN FAIBLE [®] (Aventis)
Périciazine (Propériciazine) :
NEULEPTIL [®] (Aventis)
Perphénazine énantate (dérivé pipéraziné) :
TRILIFAN [®] (Schéring-Plough)
TRILIFAN RETARD [®] (Schéring-Plough)
Pipotiazine (dérivé pipéraziné) :
PIPORTIL [®] (Aventis)
PIPORTIL LP retard [®] (Aventis)
Thiopropérazine (dérivé pipéraziné) :
MAJEPTIL [®] (Aventis)
Thioridazine [16] :
MELLERIL [®] (Novartis)
Trifluopérazine (dérivé pipéraziné) :
TERFLUZINE [®] (Aventis)

Tableau 11 : Les butyrophénones

Dropéridol :
DROLEPTAN [®] (OTL)
Halopéridol :
HALDOL [®] (Janssen-Cilag)
HALDOL FAIBLE [®] (Janssen-Cilag)
HALDOL DECANOAS [®] (Janssen-Cilag)
Triflupéridol :
TRIPERIDOL [®]
Penfluridol :
SEMAP [®]
Pipampérone :
DIPIPÉRON [®] (Janssen-Cilag)

Tableau 12 : Les thioxanthènes

Flupentixol :
FLUANXOL [®] (Lundbeck)
FLUANXOL LP [®] (Lundbeck)
Zuclopenthixol :
CLOPIXOL [®] (Lundbeck)
CLOPIXOL injectable LP [®] (Lundbeck)
CLOPIXOL injectable ASP [®] (Lundbeck)

Tableau 13 : Les dibenzo-diazépines et - oxazépines

Clozapine [17] : CLOZAPINE® Générique LEPONEX® (Novartis) Loxapine : LOXAPAC® (Biodim) Olanzapine [17] : ZYPREXA® (Lilly)
--

Tableau 14 : Autes neuroleptiques

Carpipramine : PRAZINIL® (P.Fabre)
--

Ces substances sont très consommées par les personnes âgées sans que les indications soient toujours bien posées, une optimisation de leurs prescription en limiterait une iatrogénie potentielle [18].

1.8.6. Les antihistaminiques H₁

Beaucoup d'antagonistes des récepteurs histaminiques H₁ de la première génération ont tendance à inhiber les réponses à l'acétylcholine dont les récepteurs muscariniques sont les effecteurs.

Une propriété intéressante et utile de certains antagonistes H₁ est la capacité d'éviter le mal des transports (antinaupathique). Cet effet a d'abord été observé avec le dimenhydrinate et, ultérieurement, avec la diphenhydramine (la moitié active du dimenhydrinate), divers dérivés de la pipérazine et la prométhazine. Ce médicament a peut-être la plus puissante activité bloquante muscarinique de ces molécules et se situe parmi les antihistaminiques H₁ les plus puissant pour combattre le mal des transport. [2]

Tableau 15 : Certains antihistaminique H₁.

Acéprométazine :	MEPRONIZINE® (Sanofi-Synthélabo) [+ méprobamate] NOCTRAN® (Menarini) [+ acépromazine + clorazepate dipotassique]
Alimémazine :	THERALENE® (Celltech) THERALENE Pectoral® (Celltech)
Bromphéniramine :	DIMEGAN® (Dexo)
Buclizine :	APHILAN® (UCB) APHILAN RETARD® (UCB)
Carbinoxamine :	ALLERGEFON® (Lafon)
Chlorphénamine :	BRONCALENE® Sans sucre [+ pholcodine] BRONCALENE® Adulte et Enfant [+ pholcodine] BRONCALENE® Nourrisson [+ benzoate de sodium + sorbitol] HEXAPNEUMINE® (Bouchara- Recordati) [+ biclotymol + phényléphrine] HEXAPNEUMINE® Adulte et Enfant (Bouchara- Recordati) [+ biclotymol + pholcodine] HEXAPNEUMINE® Nour (Bouchara- Recordati) [+ biclotymol] HUMEX® Rhume (Urgo) [+ paracétamol + pseudoéphédrine] PNEUMOPAN® (GlaxoSmithKlein Santé Grand Public) [+ codéine] RHINOFEBRAL® (McNeilSAS) [+ paracétamol + acide ascorbique] RHINOFEBRAL® Verveine Miel Citron (McNeilSAS) [+ paracétamol + acide ascorbique]
Clocinazine (dichlorhydrate) :	DENORAL® (Théraplix groupe Sanofi-Synthélabo) [+ pholcodine]
Cyproheptadine :	PERIACTINE® (M., S. & D.-Chibret)
Diphénhydramine :	ACTIFED® Jour et nuit (Pfizer Santé Grand Public) [+ paracétamol +pseudoéphédrine] NAUTAMINE® (Sanofi-Synthélabo) BUTIX® (P. Fabre)
Dimenhhydrinate :	CLORANAUTINE® (whitehall) DRAMAMINE® (Pharmacia SAS) MERCALM® (Pfizer) [+ caféine] NAUSICALM® (Brothier)
Dexchlorphéniramine	POLARAMINE® (Schering-Plough) POLARAMINE REPETABS® (Schering-Plough)
Doxylamine :	DONORMYL® (UPSA) LIDENE® (Cooper) MEREPRINE®
Flunarizine (dérivé de pipérazine) :	SIBELIUM® (Janssen-Cilag)
Hydroxyzine :	ATARAX®
Isothipendyl :	

APASYL [®] (Monot)
ISTAMYL [®] (Monot)
Ketotifène [19] :
ZADITEN [®] (Novartis)
Méclozine (ou méclizine) :
AGYRAX [®] (Védim)
Méquitazine :
PRIMALAN [®] (Inava)
QUITADRILL [®] (P. Fabre)
Métopimazine :
VOGALENE [®] (Schwartz)
Niaprazine :
NOPRON [®] (Genopharm)
Oxomémazine :
TOPLEXIL [®] (Théraplix)
Phényltoloxamine :
BIOCIDAN [®] sol p pulv nasale (Menarini France) [+ cethexonium]
NETUX [®] (Roche Nicholas) [+ codéine]
Phéniramine :
FERVEX [®] (UPSA Conseil) [+ paracétamol + acide ascorbique]
Piméthixène :
CALMIXENE [®] (Novartis)
Prométhazine :
FLUISEDAL [®] (Elerté) [+ Benzoate de méglumine + polysorbate 20]
PHENERGAN [®] (Celltech)
RHINATHIOL [®] Prométhazine Sirop (Sanofi-Synthélabo) [+ carbocistéine]
TUSSISEDAL [®] (Elerté) [+ noscapine]
Tripolidine :
ACTIFED [®] Rhume (Pfizer SGP) [+ paracétamol + pseudoéphédrine]
ACTIFED [®] Toux sèche (Pfizer SGP) [+ paracétamol + pseudoéphédrine]
Tritoqualine :
HYPOSTAMINE [®] (Chiesi)

1.8.7. Certain traitement de fond de la migraine

Tableau 16 : Certain traitement de fond de la migraine

Pizotifène [19] :
SANMIGRAN [®] (Novartis)

1.8.8. Les anti-arythmiques Classe Ia

Tableau 17 : Les Anti-arythmiques Classe Ia

Disopyramide [19] :
ISORYTHM [®] (Lipha) Générique
RYTHMODAN [®] (Aventis)
Hydroquinidine (chlorhydrate & gluconate) [19] :
SERECOR [®] (Sanofi Synthélabo)
QUINIMAX [®] (Sanofi Synthélabo) [+ Quinine + Cinchonine + Cinchonidine]
Polygalacturonate de quinidine :
CARDIOQUININE [®]

1.9. Le *Clostridium botulinum*

Tableau 18 : Toxines botuliques

Clostridium botulinum
Toxine botulique :
BOTOX [®] (Allergan)
DYSPOUR [®] (Ipsen-Biotech)
NEUROBLOC [®] (Elan)
VISTABEL [®] (Allergan)

1.10 Les Curarisants

Tableau 19 : Curare dépolarisant (leptocurare ou acétylcholinomimétique)

Suxaméthonium (succinylcholine) :
CELOCURINE [®] (Pharmacia SAS)

Tableau 20 : Curares Non dépolarisants (pachycurares ou acétylcholinocompétitifs)

Atracurium (bésilate) :
TRACRIUM [®] (GlaxoSmithKline)
Cisatracurium (bésilate) :
NIMBEX [®] (GlaxoSmithKline)
Mivacurium (bromure) :
MIVACRON [®] (GlaxoSmithKline)
Pancuronium (bromure) :
PAVULON [®] (Faulding)
Rocuronium (bromure) :
ESMERON [®] (Organon)
Vécuronium (bromure) :
NORCURON [®] (Organon)

1.11. La notion d'indice thérapeutique

Indice thérapeutique : mesure de la valeur thérapeutique d'un médicament, c'est le rapport de la dose minimale effective à la dose maximale tolérée. Synonyme : coefficient thérapeutique, index thérapeutique (anglicisme à éviter). [1]

Dose minimum active (DMA) : dose minimale pour l'obtention d'un effet appréciable chez les sujets d'expérience d'un lot. Si la réponse est la mort in s'agit de la dose minimale mortelle (DMM). [1]

Dose maximale tolérée (abréviation usuelle DMT) : dose la plus élevée d'un médicament ou d'un agent pharmacologique capable d'être administré, soit en une fois, soit en dose réitéré, sans entraîner d'effet toxique. Pour certaines substances les doses maximales tolérées par prise et par 24 heures sont précisées par la pharmacopée. Sauf cas particulier, elle ne doivent être dépassées ni dans la prescription, ni dans la dispensation. [1]

II. SPECIFICITES LIEES AU SUJET AGE

Âge : N. m. (du latin *aestas*). Portion déterminée de la vie de l'organisme vivant, d'un Homme en particulier. Temps écoulé depuis la naissance. A la pharmacopée française, on distingue le nouveau-né, jusqu'à un mois ; le nourrisson d'un à 30 mois ; l'enfant de 30 mois à 15 ans. Selon le Code de Santé publique, le premier âge est celui des enfants n'ayant pas dépassé deux ans révolus et le deuxième âge est celui des enfants de 2 à 6 ans révolus ; le troisième âge est une notion floue désignant la phase de vie dont le début correspond approximativement à l'âge de la retraite et la fin à l'extrême vieillesse dénommé parfois « quatrième âge ». La *Food and Agricultural Organization* distingue : *newborn*, inférieure à mois ; *infant* , 1 à 23 mois ; *preschool* , 2 à 5 ans ; *child*, 6 à 12 ans ; *adolescent*, 13 à 18 ans ; *adult*, 19 à 14 ans ; *middle age*, 45 à 64 ans ; *aged*, 65 ans et au-delà. [1]

Il est évident que les frontières définissant le sujet âgé restent floues. Pour le sujet pharmacologique il est important d'introduire la notion d'âge biologique.

Âge biologique : il correspond au vieillissement d'un organisme humain ou animal mesuré en fonction du degré d'usure de ses tissus et organes. L'importance de l'âge est évidente en pharmacologie et en toxicologie.

A l'échelle planétaire en raison de l'espérance de vie et de la morbi-mortalité humaine lié aux agressions de l'environnement, aux problèmes sanitaire ou de nutrition la *Food and Agricultural Organization* défini une personne âgée comme une personne de plus de 65 ans. En France où l'espérance de vie est supérieure à 80 ans et où le niveau sanitaire développé permet un recul de la morbidité précoce, on se sent âgé de plus en plus tardivement. C'est pourquoi l'objet de mon étude de façon plus ou moins arbitraire concerne les patients strictement de plus de 75 ans.

Pourquoi le sujet âgé ? Je développe dans cette partie les raisons qui font des personnes âgées des personnes plus vulnérables à l'égard de prises des substances médicamenteuses. Cela m'emmènera à parler plus particulièrement de dangers des parasympholytiques pour les plus de 75 ans.

2.1. Physiologie du sujet âgé

2.1.1. Modifications pharmacocinétiques

Pharmacocinétique : c'est l'étude de la vitesse d'action des médicaments, notamment en ce qui concerne la variation en fonction du temps de la concentration des médicaments dans les tissus ainsi que l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion des médicaments et de leurs métabolites.

Chez le sujet âgé les différentes étapes intervenant dans la pharmacocinétique des médicaments peuvent être altérées.

La résorption digestive

La résorption est modifiée chez le sujet âgé à plusieurs niveaux [21] :

- Ralentissement de l'évacuation gastrique,
- Anachlorhydrie augmentant le pH,
- Réduction de la motilité intestinale,
- Diminution du débit splanchnique.

Mais il n'existe pas de preuve scientifique démontrant une influence notable de la pharmacocinétique des médicaments en rapport avec ces modifications et la phase de résorption des principes actifs.

Le volume de distribution

Les compartiments se modifient avec l'âge [21] [22] :

- Augmentation du volume graisseux,
- Diminution de l'eau intracellulaire,
- Diminution de la masse musculaire.

Cela contribue à un volume de distribution des substances

- Lipophiles augmenté, donc un allongement de la demi-vie
 - Hydrophiles diminué, donc une augmentation de la fraction libre
- et un possible surdosage dans les deux cas.

De plus la concentration en protéines plasmatiques baisse globalement du fait de carence d'apport protéino-énergétique souvent rencontrée dans la population gériatrique [22]. Cela augmente la fraction libre de médicament se fixant habituellement à celle-ci. La constitution des protéines plasmatiques est également modifiée.

Le métabolisme hépatique

Les substances lipophiles (notamment médicamenteuses) sont métabolisées par le foie pour en favoriser leur élimination. Le métabolisme hépatique diminue avec le vieillissement [Crome]. Cela s'explique par [21] :

- Une diminution de la masse hépatique moyenne qui passe :
 - de 2,2 kg. à 20 ans à 1,2 kg. à 80 ans
 - de 2.5% de masse corporelle à 50 ans à 1,6% à 90 ans,toutefois l'activité métabolique par gramme de foie du sujet âgé reste conservée.

- Une diminution de la perfusion hépatique avec un débit hépatique étudié à l'aide de vert d'indocyanine
 - Avant 40 ans : de 1700 ml/mn pour les hommes et 1400 ml/mn pour les femmes
 - De 40 à 65 ans : de 1727 ml/mn pour les hommes et 1170 ml/mn pour les femmes
 - Après 65 ans : de 1210 ml/mn pour les hommes et 870 ml/mn pour les femmes
- Et rapporté au poids du foie une différence moins marquée :
 - de 1,22 à 1,07 ml/mn/ml de foie pour les hommes,
 - de 1,06 à 0,95 ml/mn/ml de foie pour les femmes

D'autres études usant d'autres techniques (indicateur de distribution, et échographie Doppler portale, etc .) montrent une diminution de 20 à 40 % du flux sanguin hépatique entre les plus de 65 ans et les moins de 40 ans.
- Une augmentation de la masse adipeuse hépatique.
- Un syndrome inflammatoire chronique chez tous les sujets âgés engendrant un détournement du système enzymatique hépatique d'ou :
 - Une diminution de synthèse de protéines de transport donc une hypo-albuminémie (d'autant plus que s'y ajoute fréquemment une dénutrition) permettant
 - Une diminution de fraction liée de médicament,
 - Une augmentation de fraction libre active à l'origine de surdosage.
 - Une augmentation des protéines inflammatoires (α -glycoprotéines) d'ou une réduction de fraction libre de certains médicaments ayant une affinité pour ces protéines (Neuroleptiques, Antidépresseurs)
- Les enzymes (microsomaux et non microsomaux) de bio transformation peuvent être divisés en enzyme de phase I (oxydation, réduction et hydrolyse) ou de phase II (glycuroconjugaison, acétylation et sulfatation). Il semble que seule l'activité enzymatique de phase I soit réduite avec le vieillissement [23]. Le taux de cytochrome hépatique (impliqué dans l'activité enzymatique de phase I) diminue dans la population gériatrique. La demi-vie de l'antipyrine (métabolisée par le foie) augmente proportionnellement avec la diminution du taux de cytochrome p450 (responsable de son métabolisme). Cela explique une baisse de l'extraction lors du premier passage hépatique de certains principes actifs dans laquelle sont impliqués les cytochromes.

La diminution du métabolisme hépatique engendre :

- Une augmentation de la bio disponibilité,
- Une augmentation de la demi-vie d'élimination des médicaments à métabolisme hépatique.

L'élimination rénale

Le rein assure l'essentiel de l'élimination des médicaments hydrosolubles (principes actifs ou leur métabolites). Chez le sujet âgé l'altération de la filtration glomérulaire et la fonction tubulaire réduisent les capacités d'élimination. Cela permet une accumulation de déchets jusqu'à une possible toxicité. C'est pourquoi la posologie des traitements à élimination rénale doit être adaptée à la fonction rénale . [21]

La concentration plasmatique de la créatinine chez le sujet normal oscille entre 55 et 100 $\mu\text{mol/l}$ suivant la masse musculaire (qui dépend de l'âge, du poids, du sexe et de la taille) [24]. Par conséquent la créatininémie ne peut à elle seule permettre de juger de l'efficacité de la fonction rénale. Seule la clearance de la créatinine reste un moyen d'évaluer la fonction d'élimination du rein. La formule de Cockcroft et Gault permet d'approcher cette valeur chez l'adulte :

Chez un homme adulte :

$$\text{Clearance de la créatinine en ml/min/1.73m}^2 = \frac{(140 - \text{âge en année}) \times \text{poids en kg.}}{0,814 \times \text{créatininémie en } \mu\text{mol/l}}$$

Chez une femme adulte :

$$\text{Clearance de la créatinine en ml/min/1.73m}^2 = \frac{(140 - \text{âge en année}) \times \text{poids en kg.}}{0,814 \times \text{créatininémie en } \mu\text{mol/l}} \times 0,85$$

Cette formule ne donne pas de valeurs aussi exacte qu'une détermination avec un prélèvement d'urine sur 24 heures, cependant cette formule reste validée avec le recul des praticiens. Cette formule est toutefois peu évaluée dans la population âgée (>75 ans), ou la créatininémie est modifiée par le catabolisme et la dénutrition. Afin de diminuer les erreurs il est préférable de corriger la clearance par la clearance normalisée.

Clearance normalisée = (Clearance (ml/mn) $\times$ 1.73) / Surface corporelle

$$\text{Surface corporelle} = \sqrt{(\text{poids (kg)} \times \text{taille (cm)} / 3600)}$$

La norme de la clearance est de 120 ± 20 ml/min. L'insuffisance rénale se définit par une clearance de la créatinine < 80 ml/min. Elle est modérée entre 30 et 60 ml/min, importantes entre 10 et 30 ml/min, et sévère pour une clearance inférieure à 10 ml/min.

L'altération de la clairance de la créatinine liée au vieillissement peut nécessiter des modification de posologie sur le même modèle que celui de l'insuffisance rénale.

2.1.2. Modifications pharmacodynamiques

Le nombre des récepteurs varie avec l'âge et leur régulation serait modifiée sans que l'on en connaisse ses conséquences pratiques. Les capacités de compensation physiologiques ou de réparation des gènes diminuées seraient une piste expliquant la sensibilité particulière des sujets âgés à certaines substances. [21]

2.2. La polypathologie

Le vieillissement de l'organisme engendre l'apparition de pathologies et de plaintes multiples. Ce d'autant plus que s'accumulent des pathologies chroniques. Cela induit non seulement l'introduction d'un ou plusieurs traitements (médicamenteux ou non) potentiellement iatrogène, mais également des médicaments susceptibles d'interagir entre eux ou avec la ou les maladie(s).

2.3. La polymédication

Le concept de polymédication reste mal défini.

- Selon Montamat & Cusack (1992) ce serait une disproportion entre le nombre de médicaments administrés et le nombre de symptômes cliniques.
- Selon Beers et Ouslander ce serait une liste de médicaments dont au moins un serait jugé inutile.
- Pour beaucoup d'auteurs ce serait la prescription de plus de cinq médicaments différents à un malade. Pour d'autres ce serait trois [25] ou deux [26] et plus pris régulièrement.
- Pour d'autres ce serait, en gériatrie, l'accumulation de médicaments jugés inutiles et /ou susceptibles d'entraîner des interférences médicamenteuses [27].

La polymédication des sujets âgés est très courante du fait de la chronicité des problèmes de santé qui les touche et des maladies.

Les circonstances favorisant les affections iatrogéniques liées à l'emploi des médicaments et du matériel à usage unique sont [28] :

- Le vieillissement,
- Le sexe féminin,
- Le nombre de médicament,
- Les interactions médicamenteuses,
- Les antécédents d'accident iatrogénique,
- La sévérité de la maladie traitée et la multiplicité des pathologies coexistantes,
- Insuffisance rénale et hépatique,
- L'inobservance.

Dans la plupart des études on retrouve une augmentation du nombre de traitements pris avec l'augmentation de l'âge et le sexe féminin. [21] [26] [29]

Les médicaments les plus prescrits sont les traitements psychotropes, à visée cardiovasculaire, les antalgiques et les anti-inflammatoires.

La polymédication contribue à l'augmentation l'incidence des effets secondaires et des interactions médicamenteuses, à un surcoût et à une diminution de la qualité de vie. Ces effets indésirables et interactions médicamenteuses sont plus fréquents et /ou plus sévères du fait des caractères pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du sujet âgé.

2.3.1. Les raisons de la surconsommation

De nombreux facteurs favorisent la polymédication [30] :

Les raisons liées au patient :

- La polypathologie est en augmentation ainsi que la morbidité (malgré l'augmentation de l'espérance de vie et le recul de l'incapacité),
- Le vieillissement entraîne une régression des différentes fonctions de l'organisme engendrant des plaintes diverses (sommeil, sécheresse, trouble de l'équilibre, etc.),
- L'observance, l'automédication, le rapport de la personne âgée au médicament (le côté rassurant du médicament),
- Le mésusage du médicament (dépendance aux psychotropes par exemple).

Les raisons liées au prescripteur :

- Le médecin souhaite soulager au mieux les plaintes du patients et de l'entourage,
- L'analyse des symptômes du sujet âgé est plus difficile,
- Le rapport bénéfice/ risque n'est pas toujours bien pesé,
- La réévaluation avec le temps n'est pas toujours suffisante,
- Les objectifs du traitement ne sont pas toujours bien (ré)évalués,
- L'évolution rapide des connaissances de la pharmacopée et le niveau de formation,
- L'insuffisance d'information du patient,
- La résistance aux pression du patient et de l'entourage.

Les raisons liées à l'entourage :

- L'ambivalence entre l'absence d'acharnement diagnostique et thérapeutique avec la demande de réponses aux plaintes du patient,
- Besoin de soulager l'entourage des cris ou de la déambulation du patient.

Les raisons liées aux médicaments et à l'industrie pharmaceutique :

Outre la pression commercial il y a

- Des études pharmaceutique et des AMM sur des personnes de plus en plus âgées,
- Des médicaments de plus en plus performants,
- Une nécessité d'association thérapeutique dans certaines pathologie difficiles à équilibrer.

Les raisons liées à la recherche clinique et à l'évolution des connaissances thérapeutique :

- Des traitements ont montrer un intérêt chez des patients âgés (HTA, insuffisance cardiaque, Maladie d'Alzheimer).

Veehof [26] a tenté, dans son étude prospective sur 1544 patients de plus de 65 ans aux Pays-Bas de 1994 à 1997, de mettre en évidence des facteurs de risques de polymédication parmi lesquels on retrouve :

- Un nombre élevé de traitement au début de l'enquête,
- Le vieillissement,
- Le diabète,
- La cardiopathie ischémique,
- L'utilisation de traitement sans indication claire et précise.

2.3.2. Les interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses sont d'autant plus importantes qu'il y a de traitements. Il y en a d'autant plus que le patient s'automédique et qu'il modifie son régime alimentaire (dénutrition). Parmi les interactions on retrouve celles d'origines pharmacocinétiques et celles d'origine pharmacodynamique. [21]

Les interactions d'origine pharmacocinétiques sont en rapport avec :

- Les traitements affectant l'absorption de la drogue (tel que les modification de pH),
- La fixation ou la formation de complexe avec la substance active (alginates),
- L'altération de la motilité digestive (que peut notamment produire les parasympholytiques (interaction entre le métoclopramide et la digoxine)),
- Une muqueuse gastro-duodénale endommagée par des traitements irritants,
- Les volumes de distribution des fractions libres et fixées (Amitriptyline, Désipramine, Nortriptyline, Disopramine),
- Interactions affectant le métabolisme des drogues (inducteurs enzymatique (amitriptyline) et inhibiteur enzymatique (quinidine)),
- Interaction affectant l'excrétion, la réabsorption rénale,
- Interaction affectant le transport de substances.

Les interactions d'origines pharmacodynamiques :

- Directes au niveau d'un récepteur,
- Indirectes.

2.4. L'observance

Observance : concordance entre le comportement d'un patient et les prescriptions faites par son médecin ; une bonne observance consiste aussi à se rendre aux consultations médicales, à réaliser les examens complémentaires prescrits et à suivre les conseils hygiénodietétiques prodigués par le médecin.

Inobservance : contraire d'observance.

2.4.1. Inobservance médicamenteuse

L'absence d'observance représente un problème majeur en thérapeutique quel que soit l'âge. Un sujet sur deux ne suit pas correctement les prescription de son médecin [30] :

- Arrêt inapproprié d'un médicament (40 %), notamment la première année de traitement chronique ou de polymédication.
- Prise de traitement non prescrit (20 %).
- Tri réalisé par le patient sur des critères subjectifs et non scientifique.
- Prise de vieux traitement de la pharmacie préféré à l'absence de traitement ou nouveau traitement prescrit...

Cependant des études évoquent une inobservance supérieure dans la population gériatrique. [31] [32]

La compliance des patients dépend de :

- La compréhension de la prescription,
- La mémoire du patient,
- Les attentes et la satisfaction du patient pour le traitement,
- La relation Médecin Patient.

2.4.2. Les erreurs de prises médicamenteuses

Incontestablement les erreurs de prises médicamenteuses sont plus fréquentes chez le sujet âgé. Cela est la conséquence :

- de la multiplication des traitements différents (surtout avec l'émergence des médicaments génériques),
- des troubles psycho-intellectuels,
- des troubles de l'acuité visuelle.
- de la prise de psychotropes.

L'étude Paquid [33] (développé plus loin) a révélé que la prise de traitement ayant un action anticholinergique accentuait les troubles cognitifs favorisant ainsi les erreurs de prises médicamenteuses.

Afin de prévenir, ou tout du moins de limiter les erreurs il faut éviter la multiplication des traitements et mettre en place des systèmes de distribution limitant les risques d'erreurs (pilulier, tierce personne).

2.5. Critères développés pour prévenir des accidents médicamenteux chez le sujets vieillissants.

Devant les dangers liés aux interactions médicamenteuses chez les personnes âgées CI. Le Jeune et al. font quelques propositions pour diminuer la fréquences des accidents iatrogènes [34] :

- Remise en cause des ordonnances à chaque renouvellement,
- Eliminer le plus de médicament en particulier ceux dont l'efficacité au long court est loin d'avoir été prouvée et correspondant à la mention légale « proposée dans ».
- En diminuant les posologies du fait des modifications pharmacocinétiques ou en espaçant les prises ce qui en facilite la compliance.
- En choisissant au sein d'une classe, le médicament le mieux toléré ce qui n'est pas par définition le dernier commercialisé.
- En évitant les formes galéniques qui paraissent anodines comme les collyres, le « timbre sur le cœur », la pommade sur l'articulation qui ne sont pas considérés comme médicaments à part entière par leurs utilisateurs mais exposent eux aussi à des interactions.
- En définissant clairement l'objectif thérapeutique chez une personne âgée donnée et en se contentant d'objectifs qui ne soient pas trop ambitieux.

On pourrait ajouter à cette liste pour les personnes ayant des troubles mnésiques en particulier l'aide d'une tierce personne et/ou l'utilisation d'un pilulier (diminution de 20% des oublis [31]).

Les critères de Beers [35] [36] ont été élaborés en 1991 réévalués en 1997 et 2002 sur la base d'une revue de la littérature et sur une méthode DELPHI modifiée (questionnaire ciblé d'experts). Elle a pour objectifs d'identifier chez les patients de plus de 65 ans :

- les médicaments potentiellement inappropriés (déterminant des effets iatrogènes évitables).
- des maladies ou états présentant un danger pour la consommation de certains médicaments
- définir des niveaux de risques pour ces médicaments ou classes médicamenteuses.

Des études appliquant ces critères aux Etats-Unis ont démontré leur efficacité en terme de morbi-mortalité avec pour conséquence un impact économique favorable. Un grand nombre de médicaments peuvent être responsables d'effet iatrogène chez la personne âgée mais il convient de mentionner en particulier :

- les anti-inflammatoires non stéroïdiens
- certains analgésiques
- les myorelaxants,
- les benzodiazépines à longues demi-vie,
- certains hypoglycémiantes oraux,
- les antiagrégants plaquettaires et les anticoagulants,
- les antidépresseurs
- les anticholinergiques.

Parmi ces 48 substances retenues reviennent souvent les médicaments ayant des propriétés anticholinergiques avec un niveau de risque élevé d'effet secondaire dans cette population. Ces critères sont des référentiels de prescription utilisés aux Etats-Unis.

Une étude calquée sur une même méthode aux USA par Hajjar et al. [37] permet de définir 8 classes médicamenteuses, 4 médicaments spécifiques et 9 facteurs de risque pour qu'un effet secondaire médicamenteux ait lieu chez des patients de plus de 65 ans : parmi les classes médicamenteuses on retrouve les anticholinergiques et les antipsychotiques.

Des critères de ce type ont également été élaborés au Canada (Critères de McLeod [38]) mais pas en Europe. Toutefois une étude européenne [39] reprend ces critères (Beers et McLeod) pour évaluer l'importance de l'utilisation de ces substances potentiellement inappropriées. Cette étude établit des facteurs de risque de consommer ces substances et ce d'autant que ces facteurs s'accumulent :

- situation économique précaire,
- polymédication supérieure à 6 médicaments,
- consommation d'anxiolytique,
- dépression,
- âge supérieur à 85 ans,
- personnes isolées.

2.6. Quelques étude préoccupantes

Une étude évalue, pendant 10 mois, dans une zone rurale, la consommation médicamenteuse de 174 finlandais âgés atteints de maladies chroniques et répartis en 2 groupes :

- un groupe de patient ayant des hospitalisations de jour pour diminuer les prises médicamenteuses,
- un autre groupe avec des soins à domicile habituels.

Cette étude révèle que dans la vie réelle il paraît difficile de réduire la polymédication chez les personnes âgées. [40]

Une étude rétrospective française réalisée dans un service de réanimation de Compiègne en 1994 (avec un recule de 25 ans sur les données concernant la pathologie iatrogène) a pour but de déterminer le taux d'admission en réanimation pour pathologie iatrogène. Les facteurs de risque, et les conséquences de cette pathologie sont comparées aux données de 1979. Sur 623 patients 10,9 % sont admis pour pathologie iatrogène en réanimation, 41 patients sur 68 à cause de médicaments. Les facteurs de risque sont l'âge et les associations polymédicamenteuses (essentiellement à visé cardio-vasculaire) [41].

CHAPITRE 2 : LES DONNEES ACTUELLES ET BUT DE L'ETUDES

Depuis quelques années avec le vieillissement de la population apparaît l'émergence d'une polymédication imputable à plusieurs facteurs. De nombreuses études sur la polymédication du sujet âgé existent déjà. L'impact de la iatrogénie médicamenteuse dans cette population à risque semble majeur en terme de santé publique mais reste difficile à évaluer.

On connaît aux USA et au Canada les traitements potentiellement inappropriés avec des effets iatrogènes plus ou moins prévisibles chez le sujet âgés. Nous avons en France des recommandations [15] sur certains traitements à éviter chez le sujet âgé. Elles ne soulignent pas les dangers des effets parasympholytiques mais les dangers des effets anticholinergiques.

L'importance des prescriptions de substances avec une activité parasympholytique (dont certaines souvent insoupçonnées) sur un terrain fragilisé ne semble pas avoir été beaucoup étudiée en dehors de l'étude PAQUID. Il serait intéressant de connaître dans notre pratique courante l'importance de ces prescriptions, d'évaluer la connaissance par les médecins généralistes de ces traitements et de rechercher des pistes d'amélioration de prescription.

I LES DONNEES ACTUELLES

1.1. Le vieillissement de la population française

Tableau 21 : Évolution de la population de la France métropolitaine

Année	Population au 1er janvier (en milliers)	Proportion (%) des					Solde naturel (en milliers)	Solde migratoire (en milliers)
		0-19 ans	20-59 ans	60-64 ans	65 ans et plus	75 ans et plus		
1950	41 647	30,1	53,7	4,8	11,4	3,8	+ 327,8	+35
1990	56 577	27,8	53,2	5,1	13,9	6,8	+ 236,2	+80
2000	58 796	25,6	53,8	4,6	16,0	7,2	+ 243,9	+70
2005	60 702	24,9	54,3	4,4	16,4	8,0	+ 243,5	+95
2010	62 302	24,3	53,0	6,0	16,7	8,8	+ 199,4	+100
2015	63 728	24,0	51,4	6,2	18,4	9,1	+ 163,6	+100
2020	64 984	23,7	50,1	6,1	20,1	9,1	+ 135,3	+100
2025	66 123	23,1	49,0	6,2	21,7	10,5	+ 119,2	+100
2030	67 204	22,6	48,1	6,1	23,2	12,0	+ 111,1	+100
2035	68 214	22,2	47,2	6,1	24,5	13,3	+ 81,7	+100
2040	69 019	22,1	46,9	5,4	25,6	14,3	+ 27,9	+100
2045	69 563	22,0	46,4	5,8	25,8	15,0	- 13,3	+100
2050	69 961	21,9	46,2	5,7	26,2	15,6	- 26,4*	+100

* Chiffre pour l'année 2049. Les projections s'arrêtent au 1er janvier 2050.

Le solde naturel de l'année 2050, différence entre les naissances de 2050 et les décès de cette année, n'est donc pas projeté.

Champ : France métropolitaine

Source : Insee, situations démographiques et projections de population 2005-2050

Tableau 22 : Population en 2050 et structure par âge

Année	Population au 1er janvier (en milliers)	Proportion (%) des			
		0-19 ans	20-59 ans	60-64 ans	65 ans ou plus
1er janvier 2005 (rappel)	60 702	24,9	54,3	4,4	16,4
1er janvier 2050					
Scénario central	69 961	21,9	46,2	5,7	26,2
Variantes de fécondité					
Scénario "fécondité basse"	65 886	19,7	46,4	6,1	27,8
Scénario "fécondité haute"	74 219	24,1	45,9	5,3	24,7
Variantes de mortalité					
Scénario "Espérance de vie basse"	68 268	22,4	47,1	5,8	24,6
Scénario "Espérance de vie haute"	71 556	21,4	45,2	5,7	27,7
Variantes de migrations					
"Solde migratoire bas"	66 973	21,6	45,7	5,7	27,0
"Solde migratoire haut"	72 948	22,2	46,7	5,6	25,5
Champ : France métropolitaine					
Source : Insee, projections de population 2005-2050, scénario central et les six variantes qui ne diffèrent du scénario central que pour une composante.					

Ces tableaux, élaborés sur la base des données statistiques de la démographie française actuelle, témoignent de l'augmentation inéluctable de la population des plus de 75 ans qui passera de 8 % en 2005 à 15,6 % en 2050 [42]. Population qui, comme nous l'avons vu, est grande consommatrice de soin (l'augmentation des soins allant de paire avec la iatrogénie). L'impact de la iatrogénie en terme de santé publique (sur le plan humain, social et financier) prend alors toute son importance. Pour prévenir les risques d'hospitalisation, d'augmentation d'intervenant il paraît urgent de sensibiliser les médecins à la prévention de ces risques.

Un rapport de la CNAMTS révèle que le régime général de l'Assurance Maladie consacre plus de 30% de ses dépenses de soin de ville aux personnes âgées de plus de 70 ans alors qu'elle représente 12% de la population avec une augmentation entre 1992 et 2000 des dépenses individuelles sur une même tranche d'âge. [25]

1.2. La morbidité en gériatrie

Le projet Paquid est une enquête épidémiologique prospective de patients de plus de 65 ans (au 31 décembre 1987) vivant à domicile en Gironde et en Dordogne. Elle a en parti servi à identifier des facteurs pharmaco-épidémiologiques pouvant participer à la détérioration physique et intellectuelle et chez lesquels une action préventive pourrait être menée. Cette étude incluant 3777 patients suivis tous les deux ans a permis de révéler l'existence d'un déclin cognitif chez les sujets consommant au moins un médicament ayant une action parasympholytique. L'utilisation d'au moins un médicament ayant des propriétés anticholinergiques est retrouvée chez 13,7 % des patients avec principalement des neuroleptiques. [33].

Un travail réalisé dans un service de médecine interne de Rouen sur 639 patients de plus de 65 ans de Septembre 1986 à Avril 1987 a montré que le nombre moyen de médicaments prescrits est de $4,4 \pm 2,8$ par malade. Que le nombre d'interaction médicamenteuse concerne un malade sur trois après 65 ans et que leur fréquence augmente avec le nombre de médicaments prescrits, que leurs effets secondaires sont retrouvés dans 4,7 % des malades, et mettent en jeu la vie dans plus d'un tiers des cas. Les médicaments psychotropes sont consommés par 45,9 % des malades. [43]

1.3. La polymédication : les chiffres

La consommation moyenne des médicaments se situe aux alentours de cinq dans la plupart des études (patients ambulatoires ou hospitalisés) [30].

L'enquête Paquid [27] concernant 3777 sujets vivants à domicile, âgés de 65 ans et plus (âge moyen 75 ans) montre que :

- Seulement 10,4 % de ces patients ne prennent aucun médicament.
- 49,0 % en prenaient de 1 à 4,
- 40,6 % en prenaient 5 et plus

Le nombre moyen de médicaments par patient était de 4,06, ces patients vivant à domicile ne sont pas censés être les plus lourds.

Cette étude témoigne également de l'augmentation de la consommation avec l'âge (un passage sur huit ans d'une moyenne de 4,06 à 5,13 médicaments). Et une polymédication plus accrue chez les femmes que les hommes et les personnes dépendantes qu'autonomes (5,48 versus 3,49).

Une enquête a étudié 8809 ordonnances de patients de plus de 60 ans obtenues par codage dans la Région Nord-Est de la France. Ces ordonnances ont été présentées au remboursement des caisses primaires d'assurance maladie de la Meurthe et Moselle, des Vosges et de la Meuse au cours d'un mois estival et d'un mois hivernal. 90 % des ordonnances sont réalisées par des médecins généralistes. Le nombre d'ordonnance est identique en été comme en hivers avec une augmentation du nombre de ligne de prescription en hiver (médicament à visé respiratoire). Les femmes sont plus consommatrices que les hommes (3,54 versus 3,24 en juillet ; 3,59 versus 3,35 en janvier). Quel que soit l'âge le sexe et le mois, les familles médicamenteuses les plus prescrites concernaient le système cardio-vasculaire (35%) , le système nerveux central (15%). [44]

1.4.. Importance de la iatrogénie

Les hospitalisations liées à la iatrogénie : Scheen [23] relève que le nombre d'effets indésirables médicamenteux augmente chez le sujet âgé et plusieurs enquêtes montrent entre autre qu'ils sont responsables de 5 à 10% des admissions à l'Hôpital.

Aux USA les critères de Beers [36] ont été établie afin d'éviter la prescription de médicament ayant un fort potentiel iatrogène dans la population gériatrique. La mise à jour de ces critères en 2003 est justifiée dans un article par des chiffres :

- en 2000, aux Etats-Unis, une étude estime que « les problèmes liés aux prises médicamenteuses » seraient à l'origine de 106 000 décès par an et 85 milliards de dollars de dépense.
- Une autre étude évalue ces événements responsables d'une dépense estimée à 76,6 milliards de dollars pour les soins ambulatoires, 20 milliards pour les soins hospitaliers et 4 milliards pour les aides à domicile. Ce serait la cinquième cause de décès aux Etats-Unis.

En 2005 aux USA, 7243 visites ambulatoires par des individus de plus de 65 ans se voyant délivré au moins un médicament ont été extrapolée à une population de 157 millions de visites du même type. Une estimation de 21 millions de visites (13.4%) permettent de délivrer une prescription de médicament potentiellement inappropriée citée dans les critères de Beers de 2002.[45]

Lau montre sur un groupe de 3372 patients de 65 ans et plus bénéficiant de plus de 3 mois d'hospitalisation qu'ils ont plus de chance d'être hospitalisé ultérieurement et de mourir s'ils sortent avec un médicament potentiellement inapproprié selon les critères de Beers 2002. [46]

Au Canada les critères de McLeod établissent également une liste consensuelle de prescriptions indues à l'intention des personnes âgées. [38]

Dans un rapport de 1998 adressé un à B Kouchner en mars 1998 sur la iatrogénie médicamenteuse et sa prévention [47] il apparaît :

- Que la iatrogénie est très difficile à évaluer, que peu d'études existent.
- Que « l'incidence de la pathologie iatrogène médicamenteuse est mal connue »,
- Sur une étude de 6 mois de consultation d'urgence médicale 6% des décisions d'hospitalisation étaient liées à des effets indésirables médicamenteux (âge moyen 70.3 ±18 ans)
- Que, « Suivant les méthodologies et les populations de malades concernés, une première approximation permet de situer probablement entre 4 à 15 % les hospitalisations imputables à une pathologie iatrogène. »
- Que « un quart à la moitié de cette pathologie iatrogène serait en rapport avec une imprudence ou une erreur, provenant d'un soignant (le prescripteur notamment) ou du malade lui même, donc théoriquement évitable. »
- Que « les chiffres de la mortalité iatrogène sont impossibles à établir en l'état actuel des données. Dans une approximation très large, il est toutefois permis de craindre que plusieurs milliers de malades ne décèdent chaque année en France par iatrogénie, dont une fraction serait évitable, surtout chez les malades à risques (personnes âgées notamment) ».

En introduction de la mise au point de l'AFSSAPS de juin 2005 intitulée « prévenir la iatrogénèse médicamenteuse chez le sujet âgé » [15] il est stipulé :

- que « les effets indésirables sont deux à trois fois plus fréquents en moyenne après 65 ans et que 10 à 20 % de ces effets indésirables conduisent à une hospitalisation » (chiffres probablement sous estimés).

- Que « 30 à 60 % des effets indésirables sont prévisibles et évitables ».

Je n'ai pas retrouvé dans la littérature scientifique de quantification de la iatrogénie imputable aux traitements ayant une action parasympholytique. (On pourrait notamment s'interroger sur l'impact de ces substances en période de canicule chez les personnes âgées (substance à l'origine de trouble de la régulation thermique (soif, sudation, etc.) et de troubles cognitifs)).

II. OBJECTIFS DE L'ETUDE

2.1. But

Le risque potentiel de iatrogénie des médicaments ayant une action parasympholytique dans une population à risque nécessite une évaluation de l'importance et du mode de ces prescriptions en pratique de médecine générale. Cette enquête préliminaire à pour but de dresser une approche quantitative et qualitative de ces prescriptions ; elle cherche également des pistes d'amélioration de prescription.

2.2. Objectif de l'étude

Evaluer le nombre de traitement à activité parasympholytique prescrit par le médecin généraliste chez le patient de plus de 75 ans par rapport aux autres médicaments. en Loire Atlantique en 2005-2006.

Evaluer la distribution des prescriptions de traitements ayant une action parasympholytique en médecine générale en fonction du sexe, de la tranche d'âge des patients, de la galénique.

Evaluer certains facteurs influants ou non sur la prescription (âge, sexe, outil informatique, interrogation du médecin sur l'effet parasympholytique, formation initial et continue)

Déterminer les outils de prescription déjà en place et leur utilisation vis à vis des substances étudiées.

Evaluer la connaissance par le médecin généraliste de l'effet parasympholytique et des traitements susceptibles d'avoir un effet parasympholytique.

Evaluer la sensibilisation et faire une approche du besoin de formation des praticiens sur le sujet.

CHAPITRE 3 : INTERVENANTS, MATERIEL ET METHODE

I. LES CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION

Sont inclus :

- Les ordonnances réalisées sur une semaine par des médecins généralistes délivrées à des patients de plus de 75 ans, quelque soit leurs sexes.
- Consultation d'activité libérale au cabinet ou à domicile.
- Le médecin généraliste ne consultera pas de référentiel de médicament pour remplir le questionnaire afin de ne pas biaiser l'étude.

Sont exclus :

- Les ordonnances des patient de 75 ans et moins le jour de la consultation et de ceux dont je ne pourrais obtenir l'âge exact.
- Les ordonnances de consultations spécialisées ou sur une activité attachée à l'hôpital .
- Les ordonnances de médecins généralistes qui auront avoué avoir fait des recherches sur l'activité parasympholytique peu avant l'enquête.

II. LE RECUEIL DES DONNEES

Les médecins généralistes sont sollicités lors de réunion de Formation Médical Continue (FMC) ou directement. Je leur fourni le questionnaire du paragraphe III.

J'ai contacté 3 groupes de Formation Médicale Continue (il m'est impossible d'en donner le nombre de participants) et 20 médecins directement connu de moi ou de mon directeur de thèse sur les départements de Loire-Atlantique et de Vendée.

Je leur demande de me fournir, sur une semaine d'activité habituelle de médecine générale, les copies d'ordonnances des patients de plus de 75 ans qu'ils auront vu sur une semaine dans leur cabinet. Ce recueil s'adresse essentiellement aux médecins consultants en cabinets informatisés (pour faciliter le recueil de données).

Cette étude a duré 18 mois, de Mars 2005 à Août 2006.

III. LE QUESTIONNAIRE

Cher Confrère, chère consœur,

Dans le cadre d'une enquête épidémiologique pour ma **thèse sur « la prescription de traitements à activité parasympholytique en médecine générale chez les sujets de plus de 75 ans »** je sollicite votre aide. Ce groupe de FMC m'a été recommandé par le Dr V OULD-AOUDIA.

En première partie, il ne s'agit pas exactement d'un questionnaire, mais plutôt de **me retourner un double des dernières ordonnances** que vous ferez à **tous les patients de plus de 75 ans lors d'une semaine de consultation courante** de votre choix (Cela s'adresse essentiellement au médecin informatisés).

Je vous demande toutefois de **préciser plusieurs** choses sur cette ordonnance :

1. **Rayer l'identité** du ou de la patient(e) afin de respecter l'anonymat.
2. De **préciser l'âge (ou la date de naissance) et le sexe** du patient.
3. De vous assurer que vous n'avez **pas oublié la date** de prescription.
4. **Entourer tous les traitements qui**, pour vous, **ont une activité parasympholytique** (que ce soit un effet recherché ou secondaire) et **noter en face :**
R si c'est un **effet parasympholytique Recherché** (donc aussi avec des effets secondaires parasympholytiques connus).

En deuxième partie (même si vous ne faites pas la première partie du questionnaire vous pouvez me retourner la deuxième), il s'agit d'un court questionnaire qui se remplit en 5 à 10 minutes.

Je vous demande de **ne pas vous aider de références et de vous appuyer seulement sur vos acquis** pour ne pas biaiser cette enquête. A l'issue de ma soutenance, je ne manquerai pas de laisser un exemplaire de cette thèse à votre groupe de FMC. Merci de votre aide.

Pascal GUILLET

Questionnaire : Partie 2

1) A quelle tranche d'âge appartenez vous ?

25-35 ans.....☐

35-45 ans.....☐

45-55 ans.....☐

55-65 ans.....☐

65 ans et plus.....☐

2) Etes vous informatisé(e) ?

oui ☐ non ☐

3) Si Oui

Utilisez-vous un logiciel permettant de prévenir l'existence d'interaction
médicamenteuse sur une même ordonnance ?

oui ☐ non ☐

Si oui, cela influence-t-il votre prescription ?

oui ☐ non ☐

4) Pouvez-vous me citer deux traitements ayant une action parasympholytique ?

.....

.....

5) Pouvez vous me citer deux effets parasympholytiques ?

.....

.....

6) Lorsque vous prescrivez un traitement, vous posez vous la question des effets
parasympholytiques ?

oui ☐ non ☐

7) Utilisez-vous :

Le dictionnaire Vidal ?

oui ☐ non ☐

Et/ou un équivalent ?

oui ☐ non ☐

Si oui, le(s)quel(s) ?

.....

.....

8) Les effets parasympholytiques y sont ils clairement mentionnés ?

oui ☐ non ☐

9) Y êtes-vous attentif(ve) ?

oui ☐ non ☐

10) Cela vous paraît-il utile ?

oui ☐ non ☐

11) Sur les deux dernières ordonnances de patient de plus de 75 ans que vous avez vu, combien de parasympholytiques voyez-vous ? (annotez les sur l'ordonnance) :

Ordo 1 :

Ordo 2 :

12) Dans la liste de traitement suivante,

①: Voyez vous des traitements susceptibles d'avoir une activité parasympholytique

②: Si oui l'utilisez vous après 75 ans ?

Substance	① Effet Para			② >75 ans	
	Oui	Non	NS P	Oui	Non
Risperidone (RISPERDAL®)					
Fluoxétine (PROZAC®)					
Oxibutyline (DITROPAN®)					
Biperidène (AKINETON®)					
Clomipramine (ANAFRANIL®)					
Ipratropium bromure (ATROVENT®, COMBIVENT®)					
Disopyramide (ISORYTHM®, RYTHMODAN®)					
Zolpidiem (STILNOX®)					
Cyamémazine (TERCIAN®)					
Pyridostigmine (MESTINON®)					
Donépézil (ARICEPT®)					
Tropicamide (MYDRIATICUM® collyre)					
Acébutolol (SECTRAL®)					
Oxomémazine (TOPLEXIL®)					

13) Avez-vous eu une formation sur les parasympholytiques durant votre formation initiale ?

oui ☐ non ☐

14) Avez-vous déjà eu une séance de Formation Médicale Continue sur les parasympholytiques ?

oui ☐ non ☐

15) Une séance de FMC sur les parasympholytiques vous semblerait elle pertinente ?

oui ☐ non ☐

16) Pourquoi ?

.....
.....
.....

IV. L'ANALYSE STATISTIQUE

Il s'agit d'une étude prospective.

Pour l'analyse statistique des ordonnance, ont été exclues dans le calcul :

- les prescriptions de matériel (aiguille, bandelettes compresses, etc ...)
- les produits désinfectants.

Si un même substance est prescrit sous 2 dosages sur la même ordonnance je n'ai considéré qu'une seule prescription (par exemple lévothyrox 75 + lévothyrox 25)

J'ai déterminé sur chaque ordonnance l'âge, le sexe des patients, le nombre de substance médicamenteuse prescrite et identifié les médicaments susceptibles d'avoir un effet parasympholytique, leur forme galénique (locale ou systémique), d'éventuelles associations avec des cholinomimétiques.

Les analyses statistiques ont fait appel aux tests

- du χ^2 ,
- de comparaison de moyenne de Student

La deuxième partie du questionnaire est essentiellement descriptive.

CHAPITRE 4 : RESULTATS

Sur l'ensemble des médecins contactés j'ai obtenu

- Un total de 141 ordonnances remplies par 14 médecins : avec une répartition de 3 à 21 ordonnances par médecin (une moyenne de 9,69 ($\pm$ 4,41) ordonnances par médecin).
- 13 réponses à la deuxième partie du questionnaire.

I. RESULTAT DES ORDONNANCES

1.1. La population de patient étudiée

La moyenne d'âge des patient est de 80,29 ($\pm$ 4.39) ans.

Le pourcentage d'homme est de 35 % (n=49), celui de femme de 65%(n=92). (Sex-ratio homme femme 0.68)

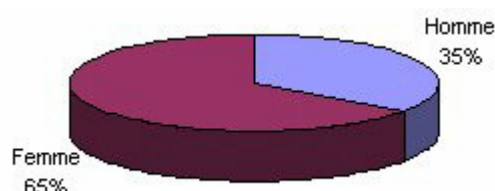


Figure 8 : Proportion homme femme dans l'échantillon de patient

Tableau 23 : Comparaison de la répartition de sexe de l'échantillon de patient avec la population nationale de 75 ans et plus.

	Homme	Femme	Total
Etude	49	92	141
	34,75 %	65,25 %	100 %
Population de France métropolitaine (donnée INSEE 2004)	1 718 018	3 028 480	4 746 498
	36,20 %	63,80%	100 %

En comparaison de cet échantillon avec la population de France métropolitaine (Estimation de la population de France métropolitaine de l'INSEE de l'année 2004) il n'existe pas de différence significative des proportions homme/femme. ($\text{Khi}^2 = 0,13$ avec $p = 0,72$).

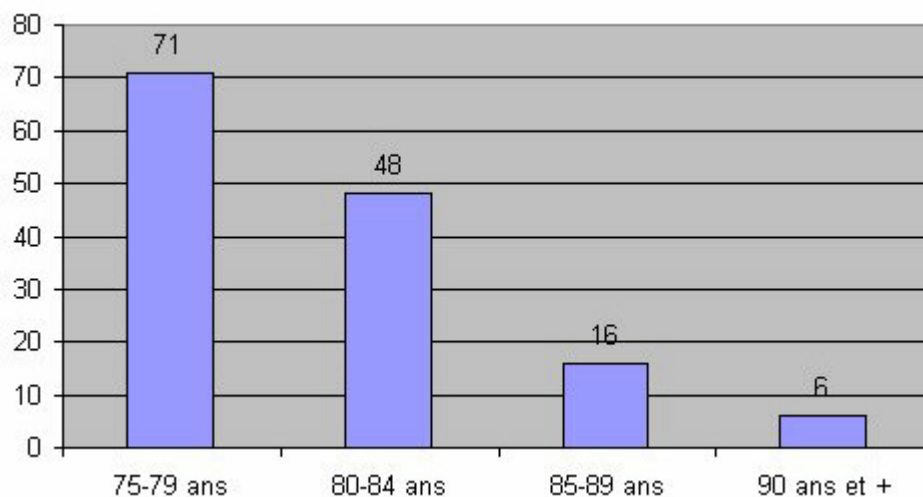


Figure 9 : Répartition par tranche d'âge des patients.

Tableau 24 : Comparaison de la répartition par tranche d'âge des différents patients avec la population nationale.

	75-79 ans	80-84 ans	85-89 ans	90 ans et plus	Total
Etude	71	48	16	6	141
	50,35 %	34,04 %	11,35 %	4,26 %	100 %
Population de France métropolitaine (donnée INSEE 2004)	2 117 494	1 554 967	585 691	488 346	4 746 498
	44,61 %	32,76 %	12,34 %	10,29	100 %

En comparaison de cet échantillon avec la population de France métropolitaine (Estimation de population de l'INSEE de l'année 2004) il n'existe pas de différence significative de la répartition par tranche d'âge. ($\chi^2 = 6,21$ avec $p = 0,10$).

1.2. Les médicaments prescrits

Le nombre de médicament moyen par ordonnance est de 5,45 ($\pm 2,59$). Ce chiffre ne tient pas compte des patients ne se voyant pas délivrer d'ordonnance (donc sans médicament).

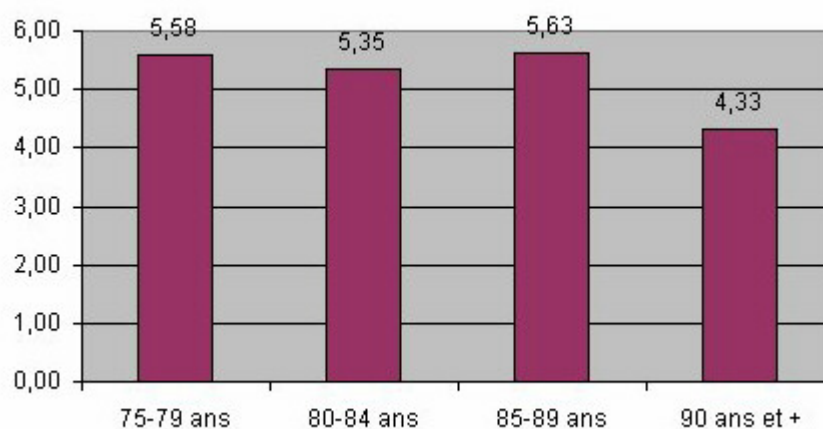


Figure 10 : Nombre de médicament moyen par ordonnance par tranche d'âge.

Parmi les patients ayant une ordonnance, le nombre de médicament moyen par sexe est de 5,10 ($\pm 2,53$) pour les hommes et 5,64 ($\pm 2,62$) pour les femmes.

1.3. Les traitements parasympholytiques

Nombre de traitement parasympholytique prescrit pour l'échantillon :

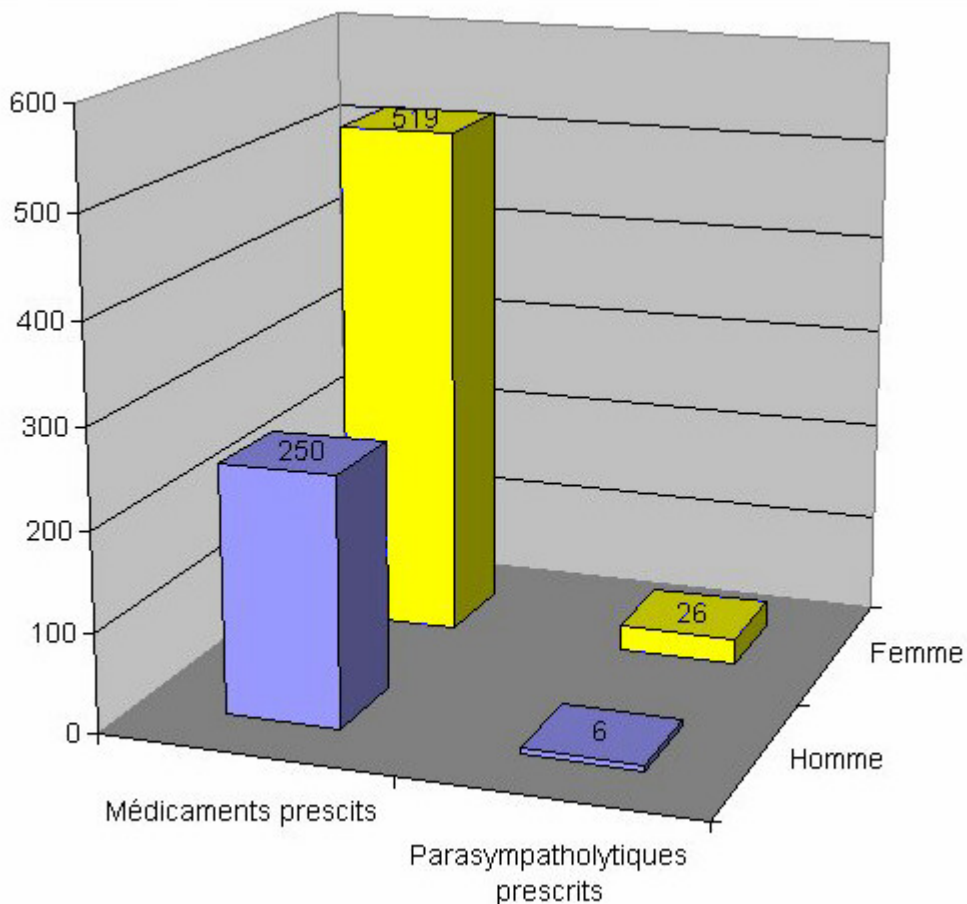


Figure 11 : Total de médicaments prescrits et de médicaments avec activité parasympholytique par sexe.

Les ordonnances comprenant au moins un médicament ayant une action parasympholytique ($n=29$) représentent 20,57 % du total des ordonnances (2% ($n=3$) en contiennent deux).

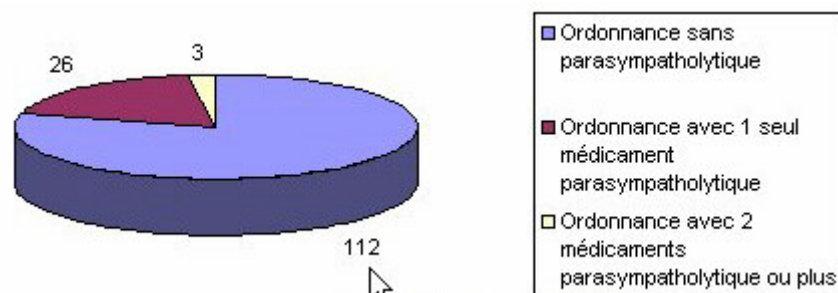


Figure 12 : Nombre d'ordonnance contenant 0, 1 ou plusieurs médicaments avec une action parasympholytique.

La répartition des médicaments pourvus d'action parasympatholytique est d'action local à 6% (n=2) et systémique à 94% (n=30).

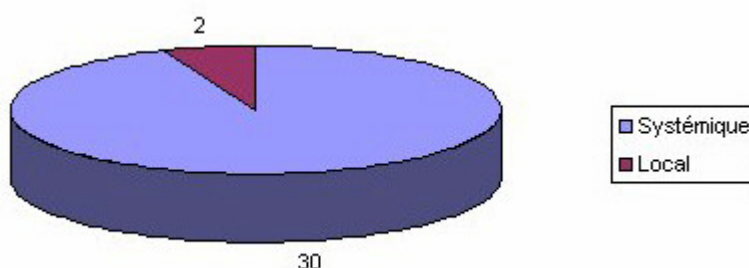


Figure 13 : Médicaments pourvus d'action parasympatholytique d'action local et systémique à 94% (n=30).

Les médicaments pourvus d'action parasympatholytique sont pour 65% d'entre eux (n=21) à visée neuropsychiatrique et pour 18,75 % d'entre eux (n=6) à visé urologique.

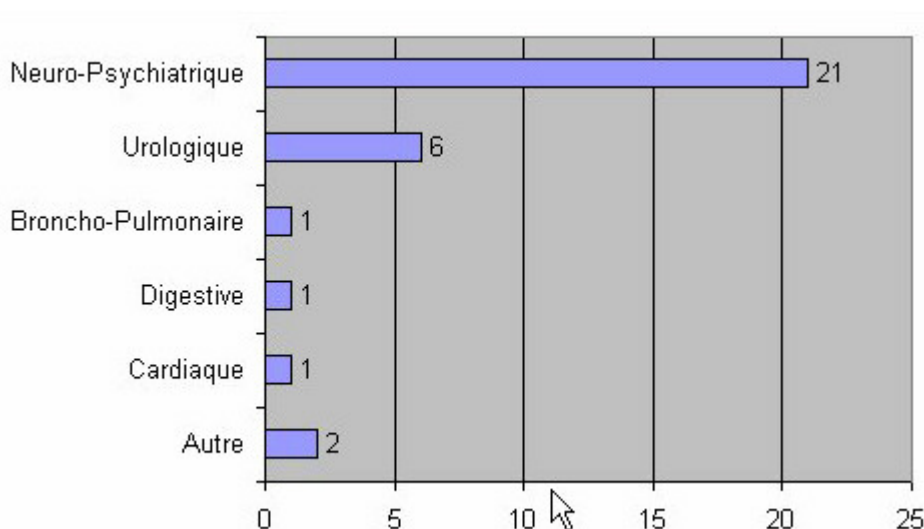


Figure 14 : Spécificité d'organe des médicaments pourvu d'action parasympatholytique

Peut-on dire que le nombre de médicament à effet parasympatholytique prescrit par ordonnance est lié à l'âge ?

Tableau 25 : Le nombre de Médicament avec une action parasympatholytique en fonction de l'âge du patient.

Nombre de médicament avec un effet parasympatholytique par ordonnance	Moyenne d'âge des patients	Nombre d'ordonnance	Ecart-Type
0	80,23	112	4,391
1	80,35	26	4,595
2	82,00	3	3,606
Total	80,29	141	4,394

Un test de comparaison de moyenne de Student permet de dire que le nombre de médicament à effet parasympholytique n'est pas lié à l'âge ($p = 0,79$).

Est ce que le nombre de médicament à effet parasympholytique prescrit par le médecin généraliste est lié au sexe du patient ?

Tableau 26 : Le nombre de médicament avec une action parasympholytique en fonction du sexe du patient.

	Homme	Femme	
Nombre total de médicament avec un effet parasympholytique	6	26	32
Nombre total de médicament sans effet parasympholytique	244	493	737
	250	519	769

Le nombre de médicament à effet parasympholytique prescrit par le médecin généraliste n'est donc pas lié au sexe du patient. ($\chi^2 = 2,88$ avec $p = 0,089$).

1.4. Identification des parasympholytiques par les médecins généralistes

Tableau 27 : Les médicaments ayant une action parasympholytique identifiés par les médecins sur les ordonnances de leurs patients.

	Traitement identifié par le médecin généraliste comme ayant un effet parasympholytique	Traitement identifié par le médecin généraliste comme n'ayant pas un effet parasympholytique	
Avec un effet parasympholytique	20	12	32
Pas d'effet parasympholytique	26	711	737
	46	723	769

Par un test de Student apparié on peut dire que, pour identifier les médicaments ayant un effet parasympholytiques, les médecins généralistes interrogés ne perçoivent pas le même chose que ce que dit la littérature de façon significative ; Et cela dans le sens où ils signalent souvent cet effet à tort.

Sur une des 141 ordonnances un médicament ayant une action parasympholytique j'ai identifié l'association de médicaments ayant des effets antagonistes sur les synapses muscariniques : association galantamine bromhydrate (Reminyl ®) ayant une action anticholinestérasique et clomipramine chlorhydrate (Anafranil ®) ayant une action anticholinergique.

II. RESULTAT DU QUESTIONNAIRE

13 médecins ont répondu au questionnaire dont la répartition par tranche d'âge est la suivante :

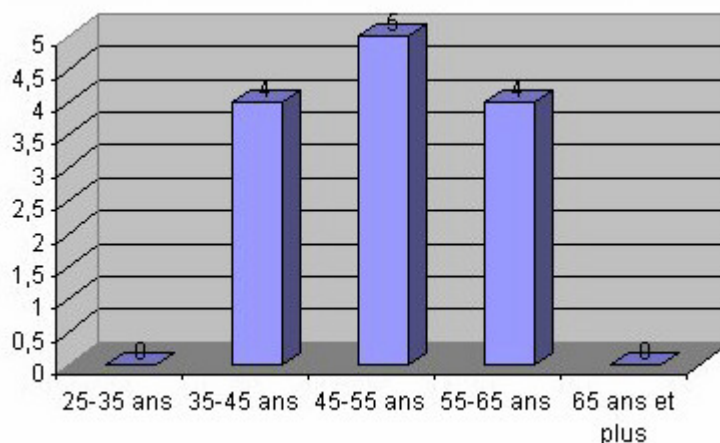


Figure 15 : répartition par tranche d'âge des médecins ayant répondu.

Tous les médecins ayant répondu au questionnaire sont informatisés. Et 77 % des médecins (n=10) utilisent un logiciel prévenant de l'existence d'interaction médicamenteuse.

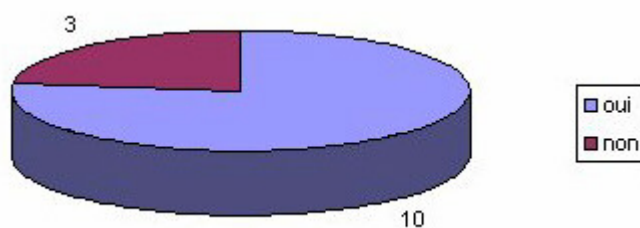


Figure 16 : Utilisez-vous un logiciel permettant de prévenir l'existence d'interactions médicamenteuses sur une même ordonnance ?

Tous les médecins possédant un logiciel prévenant des interactions médicamenteuse pensent que cela influe sur leur prescription.

A la question : Lorsque vous prescrivez un traitement, vous posez vous la question des effets parasympholytiques ? 53 % (n=7) des médecins interrogés ne se posent pas la question des effet parasympholytiques des médicaments qu'ils prescrivent.

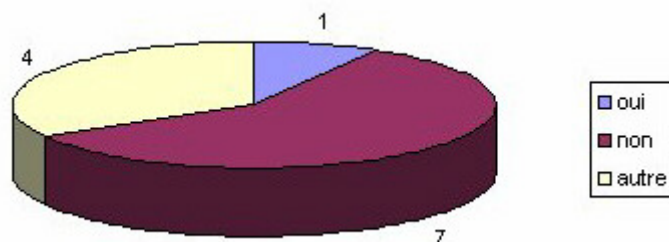


Figure 17 : Lorsque vous prescrivez un traitement, vous posez vous la question des effets parasympholytiques ?

A la question : Pouvez vous me citer deux traitements ayant une action parasympholytique ? j'ai obtenu

- 8 fois 2 réponses correctes, 1 fois une réponse correcte et une réponse incorrecte associées, et 2 fois 2 réponses incorrectes.
- Les réponses erronées sont :
 - Pas de réponse,
 - Béta mimétiques,
 - Psychotropes,
 - Codéine.
- Les traitements cités son les suivants :

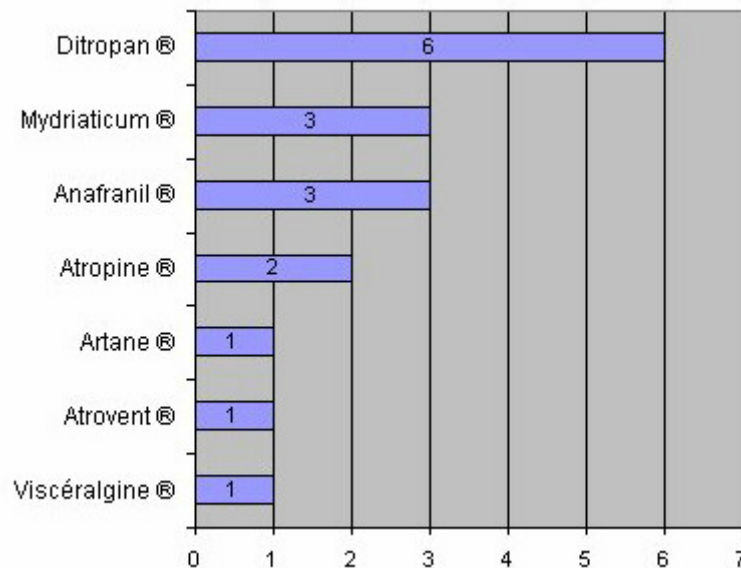


Figure 18 : Pouvez vous me citer deux traitements ayant une action parasympholytique ?

A la question : Pouvez vous me citer deux effets parasympholytiques ? j'ai obtenu

- 11 fois deux réponses correctes et 2 non réponses,
- 4 médecins m'ont donné plus de deux réponses,
- Les effets cités son les suivants :

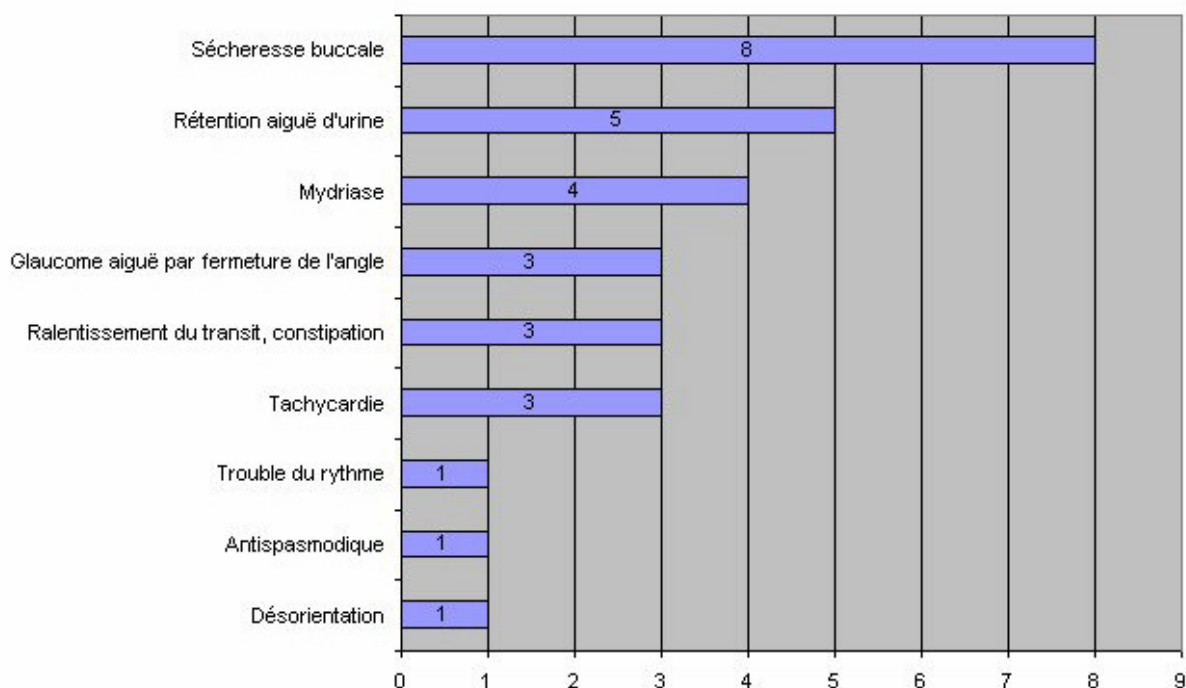


Figure 19 : Pouvez vous me citer deux effets parasympatholytiques ?

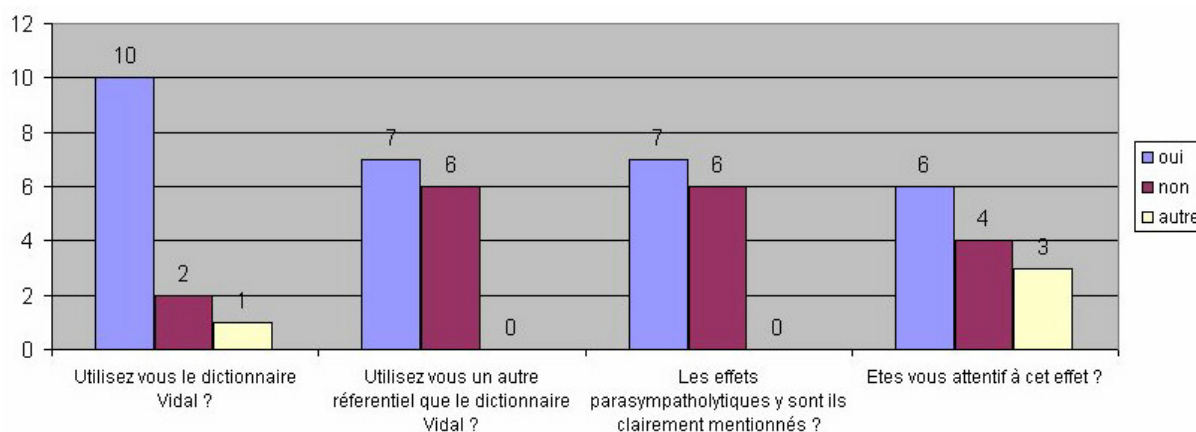


Figure 20 : Les parasympatholytiques et les référentiels.

Une forte proportion de médecin utilise le dictionnaire Vidal. Dans les différents référentiels utilisés les effets parasympatholytiques ne semblent pas toujours clairement mentionnés aux yeux des médecins interrogés. Moins de la moitié des médecins interrogés (46 %, n=6) disent être toujours attentifs à l'effet parasympatholytique.

Parmi les dictionnaires médicaux utilisés on retrouve

- 10 fois le Vidal ®,
- 6 fois un autre parmi lesquels :
 - 5 fois la Banque Claude Bernard ®,
 - 1 fois le Dorosz ®.

A la question : Vous paraît-il utile que l'effet parasympatholytique soit clairement mentionné dans le référentiel de prescription ? les réponses sont

- 10 oui,
- 1 non,
- 2 autres réponses.

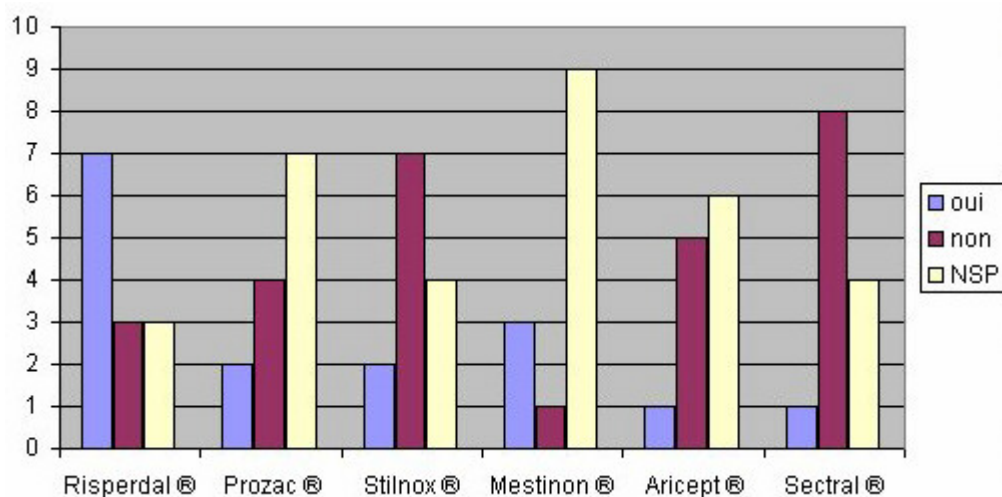


Figure 21 : Sur six médicaments sans effet parasympholytique :
Ces médicaments ont ils une action parasympholytique ?

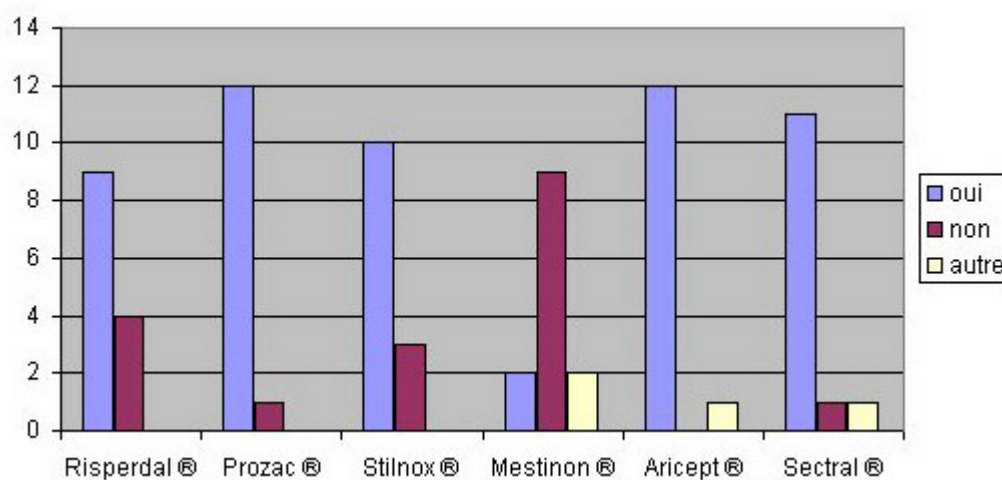


Figure 22 : Sur six médicaments sans effet parasympholytique :
Prescrivez-vous ces médicaments à vos patients de plus de 75 ans ?

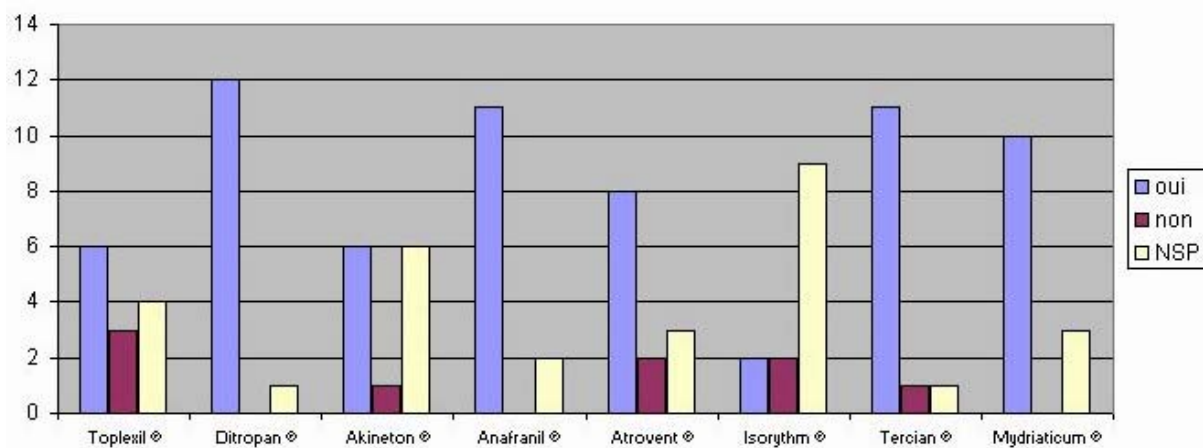


Figure 23 : Sur huit médicaments avec un effet parasympholytique : Ces médicaments ont ils une action parasympholytique ?

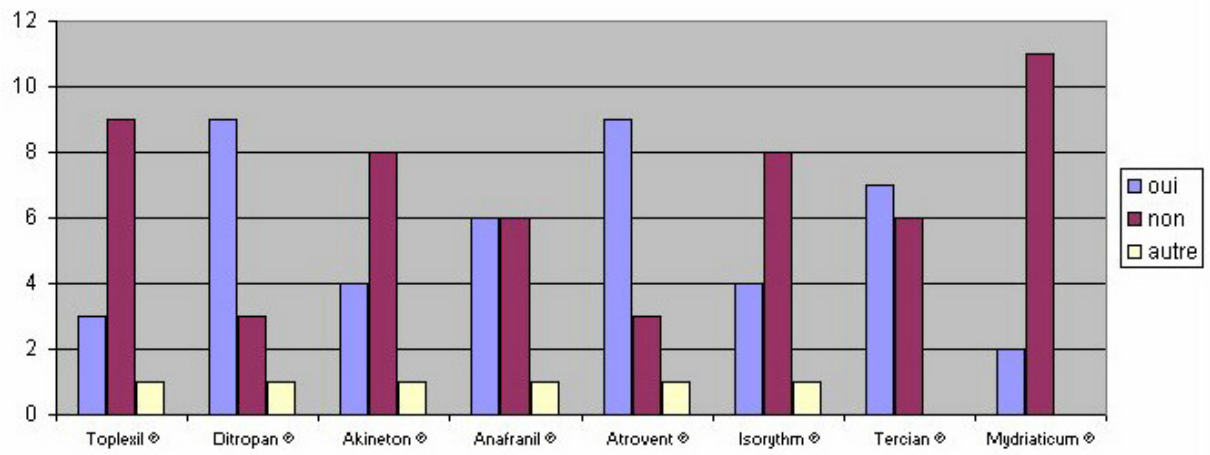


Figure 24 : Sur six médicaments sans effet parasympholytique : Prescrivez-vous ces médicaments à vos patients de plus de 75 ans ?

La question de la formation sur les parasympholytiques :
 69 % (n=9) estiment avoir bénéficié d'une formation initiale sur les parasympholytiques et aucuns n'a eu de Formation Médicale Complémentaire sur ce sujet.

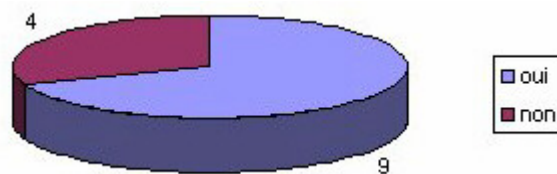


Figure 25 : Avez-vous eu une formation sur les parasympholytiques durant votre formation initiale ?

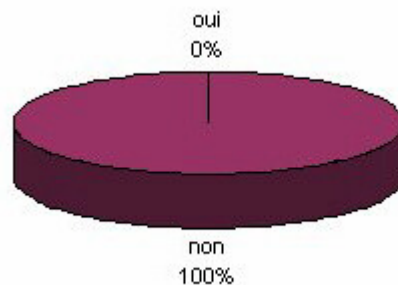


Figure 26 : Avez-vous déjà eu une séance de Formation Médicale Continue sur les parasympholytiques ?

77 % (n=10) des médecins interrogés pensent qu'une séance de Formation Médicale Continue sur les parasympholytiques serait pertinente.

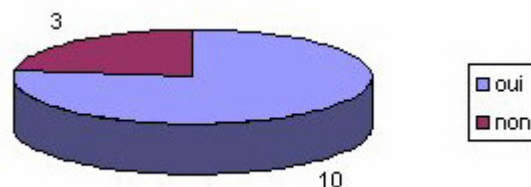


Figure 27 : Une séance de FMC sur les parasympholytiques vous semblerait-elle pertinente ?

A la question ouverte : Pourquoi ?

- Pour ceux qui ont répondu oui à la question précédente :
 - 2 non réponses,
 - « Lutte contre la iatrogénie et amélioration des connaissances pharmacologiques des médecins. »
 - « Le risque de glaucome et le risque de rétention urinaire chez l'homme sont probablement sous estimés lors des prescriptions médicamenteuses. »
 - « Très au fond de mon disque dur ... qui se ramollit un peu sur le sujet »
 - « Eventuellement »
 - « Méconnaissance quasi totale sur le sujet »
 - « Agaçant de ne pas savoir »
 - « cf mes réponses »
 - « A la fin de ce questionnaire je me rend compte de quelques lacunes, merci de me tenir au courant et bon courage »
- Pour ceux qui ont répondu non à la question précédente :
 - 1 non réponse
 - « Relève du savoir personnel que du savoir faire »
 - « Plutôt une séance sur la prescription en générale chez les personnes âgées (on ne peut pas – problème de disponibilité – faire une séance sur chaque classe thérapeutique dangereuse) »

CHAPITRE 5 : DISCUSSION

I. INTERPRETATION

1.1. Les ordonnances

La faible participation des généralistes à ce questionnaire à différentes explications possibles parmi lesquels : la longueur du questionnaire, le possible désagrément d'une évaluation des pratiques professionnelles fait par une tierce personne, une étude dont la pertinence est remise en cause par les médecins interrogés.

L'échantillon de population paraît représentatif de la population française de 75 ans et plus en ce qui concerne sa distribution d'âge et de sexe avec une forte prédominance de femme.

La polymédication reste un élément prépondérant avec 5,45 ($\pm 2,59$) médicaments par ordonnance et au moins 4 médicaments en moyenne par ordonnance quelque soit la tranche d'âge. Cela paraît en accord avec les données de la littérature (sans que l'on puisse faire une comparaison statistique pour des raisons de méthodologie).

Il apparaît dans cette enquête que 20% des patients de plus de 75 ans ont une ordonnance avec un médicament susceptible d'avoir un effet parasympholytique ce qui est non négligeable ; mais que seulement 2,13 % en ont deux ou plus. Donc l'effet cumulatif ou de compétition de ces substance ou niveau des récepteurs muscarinique ne se pose que pour une faible proportion de cette population.

L'essentiel de ces substances pourvues d'action parasympholytique ont un mode d'administration systémique.

Plus de 65% des médicaments ayant un effet parasympholytique sont des Psychotropes (neuroleptique, antihistaminique sédatif, etc ...). Arrivent en deuxième ligne les médicaments à visée urologique. Ce résultat est à mettre en parallèle avec les recommandations de l'AFSSAPS de juin 2005 [15] sur la prévention de la iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé qui déconseille les psychotropes après 75 ans et suggère quelques précautions en cas d'utilisation (ces précautions ne sont pas évaluées dans notre étude).

L'étude des ordonnances montre que le nombre de prescription de médicament ayant une action parasympholytique n'est pas dépendant du sexe ni de l'âge du patient.

1.2. Le questionnaire

1.2.1. Les médecins interrogés

La distribution d'âge des médecins bien que d'allure gaussienne ne peut être extrapolée à la population des médecins généralistes français.

1.2.2. Connaissance des médicaments ayant une action parasympholytique

Plus de 60% des médecins interrogés sont capables de nommer deux médicaments susceptibles d'avoir un effet parasympholytique.

- Les plus cités sont le DITROPAN[®], le MYDRIATICUM[®], l'ANAFRANIL[®] et l'ATROPINE[®]. Cela dit ces réponses sont « suggérées » dans le questionnaire dans le tableau où l'on demande aux médecins d'identifier les médicaments susceptibles d'avoir un effet parasympholytique.
- Les réponses erronées (psychotropes, β mimétiques codéine et non réponse) témoignent de la méconnaissance des mécanismes physiopathologiques et pharmacologiques de ces substances utilisées par les médecins interrogés.

Les effets secondaires des parasympholytiques sont par contre bien connus des médecins généralistes interrogés :

- 11 médecins sur 13 ont correctement répondu,
- 4 sur ces 11 m'ont donné plus de 2 réponses.

Les effets secondaires qui reviennent le plus souvent sont la sécheresse buccale suivie de la rétention aiguë d'urine, puis du glaucome ex æquo avec la tachycardie et le ralentissement du transit. Il est intéressant de noter qu'une seule personne a évoqué la confusion (« désorientation ») qui est pourtant d'une morbidité autrement plus importante que la sécheresse buccale (mais qui n'est évidemment pas un motif fréquent de plainte de la part du patient).

Dans cet échantillon les médecins généralistes perçoivent mal les médicaments susceptibles d'avoir un effet parasympholytique. Cela plutôt dans le sens « Ils ont un effet parasympholytique » alors que les données de la littérature disent le contraire.

Il faut noter une association d'un tricyclique et d'un anticholinestérasique sur une des 141 ordonnances. Peut-être aurait-elle pu être évitée si l'action anticholinergique et anticholinestérasique avait été mise en contraste (notamment via le logiciel de prescription).

Sur la liste de six médicaments sans effet parasympholytique :

- Le MESTINON[®] est peu prescrit des généralistes (surtout au patient de plus de 75 ans) ce qui pourrait expliquer la méconnaissance d'un éventuel effet parasympholytique.
- Le RISPERDAL[®] se rapprochant des neuroleptiques pourrait expliquer la croyance à tort d'un effet parasympholytique.
- Le PROZAC[®] très prescrit après 75 ans a probablement fait douter les généralistes quant à un éventuel effet parasympholytique car ce n'est pas un antidépresseur tricyclique mais c'est quand même un antidépresseur toutefois il n'est pas exclu qu'il ait un effet parasympholytique quand on regarde les effets secondaires.
- L'ARICEPT[®] (anticholinestérasique) a un mécanisme d'action mal connu des généralistes interrogés (Un « oui » et six « Ne sait pas » s'il a un effet parasympholytique).

Sur la liste de huit médicaments avec effets parasymphatholytiques :

- Les parasymphatholytiques de cette liste les plus prescrits sont le DITROPAN[®], l'ANAFRANIL[®], l'ATROVENT[®] et le TERCIAN[®]. Leurs effets parasymphatholytiques semblent bien identifiés.
- Le MYDRIATICUM[®], l'ISORYTHM[®], le TOPLEXIL[®] et l'AKINETON[®] sont peu prescrits après 75 ans ce qui pourrait expliquer le peu de réponse positive à la question « Ont ils un effet parasymphatholytique ? » (L'Isorythm suscitant le plus d'interrogation).

1.2.3. Référentiels et outils de prescription

Parmi tous les médecins de cet échantillon, l'essentiel utilise un outil informatique d'aide à la prescription, et que tout ceux qui l'utilisent se disent attentifs aux interactions médicamenteuses signalées. Cependant une majorité de médecins de l'échantillon (54 %) ne se posent pas la question des effets parasymphatholytiques. C'est probablement là que le logiciel prend toute son importance en l'état actuel des choses.

Dans les référentiels de prescription (Vidal[®], Banque Claude Bernard[®], Dorosz[®]) utilisés par l'échantillon seul 7 médecins trouvent que les effets parasymphatholytiques y sont clairement mentionnés (6 pensent le contraire). Pourtant 10 médecins sur 13 pensent qu'il est utile que l'effet parasymphatholytique d'un médicament soit mentionné.

Faut il rassembler dans les référentiels chaque effet secondaire parasymphatholytique sous l'appellation « Effet Parasymphatholytique » ? Cela serait-il pertinent pour le médecin généraliste ? (Ou cela doit il faire parti des nombreuses bases physiologiques que chaque médecin ne doit pas oublier comme le suggère un des 13 médecins ?) Cela modifierait-il le raisonnement du prescripteur (notamment face à une population à risque) en sachant qu'actuellement seulement 6 des 13 prescripteurs sont attentifs à cet effet signalé dans le référentiel ?

Le rapport de l'Académie Nationale de Pharmacie de juin 2005 propose comme outil de prescription le Dossier Médical Partagé pour limiter la multiplication des prescriptions et interactions et mieux connaître les terrains des patients (et contre indications)

1.2.4. La sensibilisation aux dangers de ces traitements

En prescrivant, vous posez vous la question des effets parasymphatholytiques ? Un seul oui sur 13 (7 non et 4 autres réponses).

- Peut-être que la question était elle mal formulée, le terme parasymphatholytique est peu utilisé en médecine générale ? Peut-être que la question de l'effet Atropinique aurait modifié la réponse ?
- Peut-être que les médecins de cette enquête ne sont pas sensibilisés à l'effet iatrogène de ces substances ? Cette question mériterait d'être étayée dans une enquête plus approfondie et à une plus grande échelle.

Un seul médecin sur treize dit se poser la question de l'effet parasymphatholytique des médicaments mais sept sur treize pensent qu'il est utile de s'y intéresser. Il semblerait que les médecins soient peu sensibilisés à la iatrogénie de cet effet (et son impact en terme de santé public).

1.2.5. Formation

La question de la formation dévoile les carences sur le sujet et l'intérêt des médecins interrogés pour une formation. En effet :

- 4 médecins sur 9 estiment ne pas avoir eu de formation initiale sur les parasympholytiques. Reste à savoir si c'est la réalité, si c'est l'oubli de cette formation ou la formulation de la question qui explique les 4 réponses négatives (le terme parasympholytique pouvant être moins parlant qu'atropinique par exemple).
- En tout cas aucun des 13 médecins n'a bénéficié d'une Formation Médicale Continue sur ces substances.

Pourtant une forte majorité (dix sur treize) paraît intéressé par cette éventualité. Parmi les trois réponses négatives une souhaite que le sujet soit élargi à « la prescription en générale » pour les personnes de 75 ans et plus (formation qui existe déjà suite aux recommandations de l'AFSSAPS de juin 2005 [15]).

A l'issu du questionnaire les raisons qui motivent leur intérêt pour une formation sur le sujet sont la iatrogénie mais également la mise en évidence de quelques lacunes sur le sujet (« agaçant de ne pas savoir », « je me rend compte de mes lacunes »...).

Il apparaît dans ce groupe que, s'il existait une sensibilisation plus importante sur les dangers de ces traitements, les médecins seraient tout à fait ouvert à une formation complémentaire.

L'intérêt d'une évaluation de la qualité de la formation initiale sur ce sujet à une plus grande échelle se pose, avec notamment :

- une sensibilisation des futurs médecins généralistes sur la iatrogénie actuelle (via des chiffres) qui permette non pas de dénigrer les autres médecins mais, bien sur, de remettre en cause ses prescriptions,
- des mises en situation pour rendre compte des difficultés liées aux facteurs influant sur des prescriptions potentiellement iatrogènes.

Cependant le peu d'expérience en situation réelle des étudiants rend difficile l'évaluation de l'impact de la formation initiale seule ; la formation complémentaire avec remise en cause de sa pratique (évaluation des pratiques professionnelles) et un recul dans le temps sur l'historique de ses patients pourrait être une piste intéressante.

Le rapport de l'Académie Nationale de Pharmacie intitulé "Personnes âgées et médicaments" remis au Président de la République en juin 2005 suggère une formation nécessaire, initiale et complémentaire des professionnels de santé s'orientant selon quatre axes :

- Statistiques démographiques,
- Conséquences physiologiques et Pharmacologiques du vieillissement,
- Adaptation des formes galéniques et présentations au sujet âgé,
- Education au dialogue dans la diversité des comportements et des environnements dans lesquels se trouvent les personnes âgées.

Il faut souligner pour les formations des professionnels de santé s'orientant vers la gériatrie l'existence d'un Diplôme Universitaire de Gérontologie et Pharmacie Clinique.

En dehors des résultats de l'enquête certains médecins généralistes ont souligné oralement que les formations purement pharmacologiques sont quasi inexistantes. La demande de ce type de formation est faible probablement car la discipline leur paraît peu attractive (peut être du fait d'un effort de mémoire important qu'ils ont gardé de leur formation initiale).

II. CRITIQUE DE LA METHODE ET DES RESULTATS

2.1. La taille de l'échantillon

L'échantillon de patient est représentatif de la population de France métropolitaine des patients de 75 ans et plus en terme de répartition par tranche d'âge et par sexe. Par contre l'échantillon de médecin est trop petit pour extrapoler et tirer des conclusions sur l'ensemble des médecins généralistes. De ce fait il ne s'agit que d'une enquête préliminaire pouvant donner une impression générale.

2.2. Les biais

Les médecins sont inclus sur un mode non aléatoire et sur la base du volontariat ce qui en soi représente un biais de sélection.

Le fait que les médecins soient tous informatisés peut être le reflet d'un biais de recrutement. En effet certains médecins consultés m'ont avoué ne pas vouloir répondre au questionnaire car il ne pouvait se permettre de recopier leurs ordonnances manuscrites.

Certains médecins m'ayant répondu ne m'ont pas confié les ordonnances faites en visite m'expliquant qu'ils n'avaient pas d'outil informatique pour les dupliquer et ne pouvait prendre le temps de les copier. Cela représente un hiatus dans le recrutement. Peut être que les personnes âgées à mobilité réduite ou en perte d'autonomie (notamment en maison de retraite) non représentées par ce biais ont des ordonnances différentes (avec une possible sous représentation des anticholinestérasiques associés).

L'étude des ordonnance ne reflète qu'un échantillon de population sortant de consultation avec une ordonnance et ne tient pas compte des patients sans traitement dans l'analyse des données (notamment pour les chiffres de polymédication).

Dans le questionnaire, à la question : « Pouvez vous me citer deux traitements ayant une action parasympatholytique ? », les réponses ont peut être été tirées du tableau du questionnaire (ou une liste de médicaments parmi lesquels des parasympatholytiques était citée).

2.3. Critique des résultats

Cette enquête ne tient pas compte de l'automédication des patients et de prescriptions annexes qui seraient déjà en place.

Elle n'étudie pas l'impact éventuel (effets secondaires) des parasympatholytiques prescrits et ne fait qu'un état des lieux des prescriptions de ces classes médicamenteuses.

Le dénombrement des médicaments ayant une action parasympatholytique s'appuie sur la liste du paragraphe 1.8. du chapitre 1 basé sur les données du Vidal. Il n'est pas improbable que les substances ayant une activité parasympatholytiques soient sous estimées.

III. CONFRONTATION DES RESULTATS AUX DONNEES DE LA LITTERATURE

Pour ce qui est de la polymédication les résultats sont à rapprocher de l'étude PAQUID. Cette enquête retrouvait en moyenne 4,7 médicaments par ordonnance pour la population de 76 ans et plus avec une accentuation 5,51 médicament les huit années suivantes pour les mêmes individus [27].

Les médicaments ayant une action parasympholytique dans cette étude était pour l'essentiel des psychotropes [33].

Je n'ai retrouvé aucune étude évaluant la connaissance des parasympholytiques par les médecins généralistes.

IV. ORIENTATIONS QUI SE DEGAGENT DE L'ENQUETE.

Un cinquième des ordonnances des patients de plus de 75 ans contient un médicament ayant une action parasympholytique. Ces substances connues pour le déclin cognitif qu'elles engendrent [27] et les autres multiples effets secondaires justifie que l'on en diminue leur prescription. Des recommandations existent sur les prescriptions à éviter pour les personnes âgées y compris certains de ces médicaments [15] ; en cas d'utilisation des précautions sont à prendre. Il paraît donc licite de sensibiliser les médecins généralistes aux danger de ces médicaments.

Qu'est ce qui fait que les médecins y soient peu sensibles ?

La formation initiale était elle insuffisante ou peut-être qu'à l'époque le sujet de la polymédication et les médicaments à risque chez le sujet âgé n'était pas d'actualité.

La formation complémentaire existe-t-elle sur ce sujet ?

Se donne t'on suffisamment de moyens pour former les médecins généralistes sur le sujet. Les médecins se donnent-ils et peuvent-ils se donner plus de moyens pour améliorer leur formation ? Nous pourrions peut-être commencer par une évaluation des pratiques professionnelle et une information plus complète sur les chiffres de la iatrogénie (hospitalisation, syndrome confusionnel...).

En dehors de la formation sur les médicaments, pourrait être proposé aux médecins généralistes :

- des formations sur les logiciels d'aide à la prescription. Ces logiciels pourraient-ils être améliorés en mettant en contraste les effets parasympholytiques et parasymphomimétiques (souvent les effets parasympholytiques figurent dans le paragraphe pharmacodynamie dans le Vidal).
La formation et /ou les logiciels ne pourraient ils pas proposer des alternatives thérapeutiques (le médecins restant maître de ses choix avec le patient bien sur).
- une formation sur les dangers et les alternatives à ces médicaments, et sur les outils de prescriptions.
- de façon très discutable on pourrait se demander si les médias ne pourraient pas sensibiliser le public au danger de certains médicaments à partir d'un certain âge (notamment les hypnotiques) s'inspirant de la campagne sur les antibiotiques.

Les médecins avec qui j'ai discuté durant cette enquête semblent *a priori* être assez peu enclin à participer à des réunion de Formation Médicale Continu touchant à la pharmacologie. Cette discipline leur paraissant assez rébarbative. Toutefois ils admettent leurs carences et *a posteriori* la sensibilisation via ce questionnaire aux dangers de ces médicaments paraît avoir attisé leur intérêt pour ce sujet. Une meilleure sensibilisation des médecins est l'une des première étape indispensable à la diminution d'événements indésirables évitables.

Enfin il n'est pas exclus que de nombreuses substances ayant des effets secondaires identiques à ceux des parasympathiques aient, quelqu'en soit le mécanisme, une réelle action parasympatholytique. Les référentiels mériteraient peut être une relecture et des travaux plus approfondis mettraient peut être en lumière ces substances (les ISRS tel que la paroxétine par exemple) et leurs mécanismes.

BIBIOGRAPHIE

1. **Académie nationale de Pharmacie.**
Dictionnaire des sciences pharmaceutiques et biologiques.
2^{ème} Edition revue et augmentée – Ed Louis Pariente (2001) : 1643 p.
2. **Goodmann LS, Gilman A.**
Les bases Pharmacologiques de l'utilisation des médicaments
9^{ème} Edition – Ed. Mc Graw-Hill 1996 : 1905 p.
3. **Wess J.**
Mutational analysis of muscarinic acetylcholine receptors : structural basis of ligand/
receptor/ G protein interactions.
Life Sci. 1993 ; vol. 53 (19) : 1447-1463.
4. **Wess J.**
Molecular basis of muscarinic acetylcholine receptor function.
Trends Pharmacol Sci. 1993 Aug ; vol. 14 (8) : 308-313.
5. **Caulfield MP.**
Muscarinic receptors – characterization, coupling and function.
Pharmacol Ther. 1993 Jun ; vol. 58 (3) : 319-379.
6. **Giraldo E, Martos F, Gomez A, Garcia A, Vigano MA, Ladinsky H, Sanchez de La Cuesta F.**
Characterization of muscarinic receptor subtypes in human tissues.
Life Sci. 1988 ; vol. 43 (19) : 1507-1515.
7. **Mansfield KJ, Mitchelson FJ, Moore KH, Burcher E.**
Muscarinic subtypes in the human colon : lack of evidence for atypical subtypes.
Eur J Pharmacology. 2003 Dec 15 ; vol. 482 (1-3) : 101-109.
Site consulté en décembre 2006 :
http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T1J-4B2CYPP-4&_coverDate=12%2F15%2F2003&_alid=508834609&_rdoc=1&_fmt=&_orig=search&_qd=1&_cdi=4892&_sort=d&_view=c&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_user=erid=10&md5=59dfb5dfcfc3a08032e30c13ec7a4ae8
8. **Mrzljak L, Levey AI, Goldman-Rakic PS.**
Association of m1 m2 muscarinic receptor proteins with asymmetric synapses in the primate cerebral cortex : morphological evidence for cholinergic modulation of excitatory neurotransmission.
Proc Natl Acad Sci U S A. 1993 Jun 1 ; vol. 90 (11) : 5194-5198.
Site consulté en décembre 2006 :
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=8389473>
9. **Bruning TA, Hendriks MG, Chang PC, Kuypers EA, van Zwieten PA.**
In vivo characterization of vasodilating muscarinic-receptor subtypes in humans.
Circ Res. 1994 May ; vol. 74 (5) : 912-919.
10. **Cambier J, Masson M, Dehen H.**
Abrégé de Neurologie.
10^{ème} Edition rev. et corr.– Ed Masson. 2000 : 589 p.

11. **Guénard H, Bioulac B, Boisseau MR et al.**
 Physiologie Humain
 3^{ème} Edition - Ed Pradel. 2001 : 606 p.
12. **Vidal® 2004** : Le dictionnaire.
 80^{ème} Edition - Ed. du Vidal. 2004.
13. **Remick RA.**
 Anticholinergic side effects of tricyclic antidepressants and their management.
Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1988 ; vol. 12 (2-3) : 225-231.
14. **Coupet J, Fisher SK, Rauch CE, Lai F, Beer B.**
 Interaction of Amoxapine with muscarinic cholinergic receptors : an in vitro assessment.
Eur J Pharmacology. 1985 Jun. 7 ; vol. 112 (2) : 231-235.
15. **AFSSAPS**
 Prévenir la iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé.
 Juin 2005
 Site consulté en décembre 2006 :
http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/iatro/iatro.pdf#xml=http://recherche.sante.gouv.fr/search97cgi/s97_cgi?action=View&VdkVgwKey=http%3A%2F%2Fagmed%2Esante%2Egouv%2Efr%2Fhtm%2F10%2Fiatro%2Fiatro%2Epdf&doctype=xml&Collection=afssaps&QueryZip=mise+au+point+pr%E9venir&
16. **Niedzwiecki DM, Cubeddu LX, Mailman RB.**
 Comparative Anticholinergic Properties of Thioridazine, Mesoridazine and Sulfuridazine.
J Pharmacol Exp Ther. 1989 Jul. ; vol. 250 (1) : 126-133.
17. **Bymaster FP, Felder CC, Tzavara E, Nomikos GG, Calligaro DO , McKinzie DL.**
 Muscarinic mechanisms of antipsychotic atypicality.
Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2003 Oct. ; vol. 27 (7) : 1125-1143.
 Site consulté en Décembre 2006 :
http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6TBR-49WN144-1&_coverDate=10%2F31%2F2003&_alid=508846773&_rdoc=1&_fmt=&_orig=search&_qd=1&_cdi=5149&_sort=d&_view=c&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_usolid=10&md5=ba1f67a6457272817e5e7ca76e5f580e
18. **Thacker S, Jones R.**
 Neuroleptic prescribing to the community in elderly in Nottingham.
Int J Geriatr Psychiatry. 1997 Aug. ; vol. 12 (8) : 833-837.
 Site consulté en Décembre 2006 : <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/abstract/11792/ABSTRACT?CRETRY=1&SRETRY=0>
19. **Eltze M, Mutschler E, Lambrecht G.**
 Affinity profiles of pizotifen, ketotifen and other tricyclic antimuscarinics at muscarinic receptor subtypes M1, M2 and M3.
Eur J Pharmacology. 1992 Feb. 18 ; vol. 211 (3) : 283-293.
20. **Nakajima T, Kurachi Y, Ito H, Takikawa R, Sugimoto T.**
 Anti-cholinergic effects of quinidine, disopyramide, and procainamide in isolated atrial myocytes ; mediation by different molecular mechanisms.
Circ Res. 1989 Feb. ; vol. 64 (2) : 297-303.
21. **Herrlinger C, Klotz U.**
 Drug metabolism and drug interactions in the elderly.

Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2001 Dec ; vol. 15 (6) : 897-948.

Site consulté en Décembre 2006 :

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521691801902495>

22. Crome P.

What's different about older people.

Toxicology. 2003 Oct. ; vol. 192 (1) : 49-54.

Site consulté en Décembre 2006 :

http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6TCN-494CD6H-2&_coverDate=10%2F01%2F2003&_alid=508850197&_rdoc=1&_fmt=&_orig=search&_qd=1&_cdi=5175&_sort=d&_view=c&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_user=erid=10&md5=8aabcc402ca728a2089410d0957b898d

23. Scheen AJ.

Particularité de la pharmacothérapie chez le sujet âgé.

[Particulars about pharmacotherapy in the elderly patient].

Rev Med Liege. 1997 Apr. ; vol. 52 (4) : 201-204.

24. ANAES

Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte.

Service des recommandations et références professionnelles (2002 Sept).

Site consulté en décembre 2006 : [http://www.has-](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/irc_chez_ladulte_2002-_recommandations.pdf)

[sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/irc_chez_ladulte_2002-_recommandations.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/irc_chez_ladulte_2002-_recommandations.pdf)

25. Académie Nationale de Pharmacie

Personnes âgées et médicaments : Rapport 2005 juin.

Site consulté en décembre 2006 : <http://www.acadpharm.org/medias/direct/Agees.pdf>

26. Veehof LJG, Stewart R, Haaijer-Ruskamp F, Jong BM.

The development of polypharmacy. A longitudinal study.

Fam Pract. 2000 Jun. ; vol. 17 (3) : 261-267.

Site consulté en décembre 2006 :

<http://fampra.oxfordjournals.org/cgi/content/full/17/3/261>

27. Salles-Montaudon N, Fourrier A, Dartigues JF, Rainfray M, Emeriau JP.

Etude PAQUID : Evolution des traitements médicamenteux des personnes âgées vivant à domicile.

[Evolution of drug treatments in the aged living at home].

Rev Med Interne. 2000 Aug. ; vol. 21 (8) : 664-671.

Site consulté en décembre 2006 :

http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6VMG-41B76WF-2&_coverDate=08%2F31%2F2000&_alid=508876188&_rdoc=1&_fmt=&_orig=search&_qd=1&_cdi=6150&_sort=d&_view=c&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_user=erid=10&md5=cf315a22d54dfc7e13156276439e65cc

28. Sauvaget F, Lejonc JL.

Affections iatrogéniques liées à l'emploi des médicaments et du matériel à usage médical courant.

[Iatrogenic affections linked to the use of drugs and current use of equipment. Main causes, favouring circumstance, prevention].

Rev Prat. 1997 Jun. ; vol. 47 (11) : 1253-1259.

29. Linjakumpu T, Hartikainen S, Klaukka T, Veijola J, Kivela SL, Isoaho R.

Use of medications and polypharmacy are increasing among the elderly.

J Clin Epidemiol. 2002 Aug. ; vol. 55 (8) : 809-817.

Site consulté en décembre 2006 :

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895435602004110>

30. **Paille F.**

La surconsommation médicamenteuse des personnes âgées.
Thérapie. 2004 Mar-Apr. ; vol. 59 (2) : 215-222.

31. **Blenkiron P.**

The elderly and their medication : understanding and compliance in a family practice.
Postgrad Med J. 1996 Nov. ; vol. 72 (853) : 671-676.

32. **Salzman C.**

Medication compliance in the elderly.
J Clin Psychiatry. 1995 ; vol. 56 (Suppl. 1) : 18-22 ; discussion 23.

33. **Lechevallier-Michel N, Molimard M, Dartigues JF, Fabrigoule C, Fourrier-Reglat A.**

Drugs with anticholinergic properties and cognitive performance in the elderly : results from the PAQUID Study.

Br J Clin Pharmacol. 2005 Feb. ; vol. 59 (2) : 143-151.

Site consulté en décembre 2006 : <http://www.blackwell-synergy.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2125.2004.02232.x>

34. **Le Jeune C, Hugues FC.**

Interactions médicamenteuses et personnes âgées.

[Drug interactions and the elderly].

Thérapie. 1995 May-Jun. ; vol. 50 (3) : 247-252.

35. **Beers MH.**

Explicit Criteria for Determining Potentially Inappropriate Medication use by the Elderly An Update.

Arch Intern Med. 1997 Jul. 28 ; vol. 157 (14) : 1531-1536.

36. **Fick DM, Cooper JW , Wade WE , Waller JL , Maclean JR , Beers MH.**

Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults : results of a US consensus panel of experts.

Arch Intern Med. 2003 Dec. ; vol. 163 (22) : 2716-2724.

Site consulté en décembre 2006 : <http://archinte.ama-assn.org/cgi/content/full/163/22/2716>

37. **Hajjar ER , Hanlon JT , Artz MB, Lindblad CI, Pieper CF , Sloane RJ , Ruby CM, Scamader KE**

Adverse drug reaction risk factors in older outpatients.

Am J Geriatr Pharmacother. 2003 Dec. ; vol. 1 (2) : 92-89.

Site consulté en décembre 2006 :

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/utils/fref.fcgi?itool=AbstractPlus-def&PrId=3048&uid=15555470&db=pubmed&url=http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1543594603900043>

38. **McLeod PJ , Huang AR , Tamblyn RM , Gayton DC.**

Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people : a national consensus panel.

CMAJ. 1997 Feb. 1 ; vol. 156 (3) : 385-391.

Site consulté en décembre 2006 :

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=9033421>

39. **Faviola D, Topinkova E, Gambassi G, Finne-Sover H, Jonsson PV, Carpenter I, Schroll M, Onder G, Wergeland Sorbye L, Wagner C, Reissigova J, Bernabei R.**
Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe.
JAMA. 2005 March 16 ; vol. 293 (11) : 1348-1358.
Site consulté en décembre 2006 : <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/293/11/1348>

40. **Pitakala KH, Strandberg TE, Tilvis RS.**
Is it possible to reduce polypharmacy in the elderly ? A randomised controlled trial.
Drugs Aging. 2001 ; vol. 18 (2) : 143-149.

41. **Darchy B, Le Mièrre E, Figueredo B, Bavoux E, Cadoux G, Domart Y.**
Patients admis en réanimation pour pathologie iatrogène : facteurs de risques et conséquences.
[Patients admitted to the intensive care unit for iatrogenic disease. Risk factors and consequences].
Rev Med Interne. 1998 Jul. ; vol. 19 (7) : 470-478.

42. **Robert-Bobéel.**
Projections de population pour la France métropolitaine à l'horizon 2050 - La population continue de croître et le vieillissement se poursuit.
Insee Première. 2006 Sept. ; vol. 1089.
Site consulté en décembre 2006 : <http://www.insee.fr/fr/ffc/ipweb/ip1089/ip1089.html>

43. **Manchon ND, Bercoff E, Lemarchand P et al.**
Fréquence et gravité des interactions médicamenteuses dans une population âgée : étude prospective concernant 639 malades.
[Incidence and severity of drug interactions in the elderly: a prospective study of 639 patients].
Rev Med Int. 1989 Nov.-Déc. ; vol. 10 (6) : 521-525.

44. **Durant R, Boulanger-Morel M, Ferry J, Blain A, Blain H, Jeandel C.**
La prescription médicamenteuse chez la personne âgée. A propos d'une enquête sur 8 809 ordonnances obtenues par codage, dans la région Nord-Ouest de la France.
[Drug prescriptions for the elderly. Results of a survey on 8,809 prescriptions obtained by coding in the North-East area of France].
Presse Med. 2003 Avril ; vol. 32 (14) : 630-637.
Site consulté en décembre 2006 :
<http://www.masson.fr/masson/portal/bookmark?Global=1&Page=18&MenuIdSelected=106&MenuItemSelected=0&MenuSupportSelected=0&CodeProduct4=100&CodeRevue4=P&Path=REVUE/PM/2003/32/14/ARTICLE1110873525.xml&Locations=>

45. **Viswanathan H, Bharmal M, Thomas J 3rd.**
Prevalence and correlates of potentially inappropriate prescribing among ambulatory older patients in the year 2001: comparison of three explicit criteria.
Clin Ther. 2005 Jan. ; vol. 27(1) : 88-99.
Site consulté en décembre 2006 :
http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6VRS-4FNDJST-B&_coverDate=01%2F31%2F2005&_alid=509069903&_rdoc=1&_fmt=&_orig=search&_qd=1&_cdi=6242&_sort=d&_view=c&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_usolid=10&md5=4830b82ff72d366ee6e3169a6bc897cd

46. **Lau DT, Kasper JD, Potter DE, Lyles A, Bennett RG.**
Hospitalization and death associated with potentially inappropriate medication prescriptions among elderly nursing home residents.

Arch Intern Med. 2005 Jan. 10 ; vol. 165 (1) : 68-74.

Site consulté en décembre 2006 : <http://archinte.ama-assn.org/cgi/content/full/165/1/68>

47. **Queneau P, Grandmottet P.**

Rapport de mission sur la iatrogénie médicamenteuse et sa prévention..

Site consulté en décembre 2006 : <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/984001548/index.shtml>

ANNEXES

LES TABLEAUX

Tableau 1 : Les effets parasympholitiques périphériques par organes	19
Tableau 2 : Les parasympholitiques sans spécificité d'organe	21
Tableau 3 : Les Collyres mydriatiques	21
Tableau 4 : Les Broncho-Dilatateurs et Parasympholitiques nasaux.....	21
Tableau 5 : Les Antispasmodiques ou Spasmyolitiques et Antiacide	22
Tableau 6 : Traitements des vessies instables	22
Tableau 7 : Les Antisécrétoires.....	22
Tableau 8 : Les Antiparkinsoniens	22
Tableau 9 : Les Antidépresseurs tricycliques.....	23
Tableau 10 : Les phénothiazines	24
Tableau 11 : Les butyrophénones.....	24
Tableau 12 : Les thioxanthènes	24
Tableau 13 : Les dibenzo-diazépines et - oxazépines	25
Tableau 14 : Autes neuroleptiques.....	25
Tableau 15 : Certains antihistaminique H ₁	26
Tableau 16 : Certain traitement de fond de la migraine	27
Tableau 17 : Les Anti-arythmiques Classe Ia.....	27
Tableau 18 : Toxines botuliques	28
Tableau 19 : Curare dépolarisant (leptocurare ou acétylcholinomimétique)	28
Tableau 20 : Curares Non dépolarisants (pachycurares ou acétylcholinocompétitifs).....	28
Tableau 21 : Évolution de la population de la France métropolitaine.....	39
Tableau 22 : Population en 2050 et structure par âge	40
Tableau 23 : Comparaison de la répartition de sexe de l'échantillon de patient avec la population nationale de 75 ans et plus.....	49
Tableau 24 : Comparaison de la répartition par tranche d'âge des différents patients avec la population nationale.	50
Tableau 25 : Le nombre de Médicament avec une action parasympholitique en fonction de l'âge du patient.	52
Tableau 26 : Le nombre de médicament avec une action parasympholitique en fonction du sexe du patient.	53
Tableau 27 : Les médicaments ayant une action parasympholitique identifiés par les médecins sur les ordonnances de leurs patients.	53

LES FIGURES

Figure 1 : Structure moléculaire de l'Acétylcholine.	6
Figure 2 : Modèle de récepteur muscarinique M3 de rat. [3].....	8
Figure 3 : Modèle d'interaction d'un récepteur muscarinique avec l'acétylcholine. [3].....	8
Figure 4 : Schéma de mécanismes biochimiques liés au protéines G.....	10
Figure 5 : Schéma d'une synapse muscarinique.	12
Figure 6 : Plaque motrice : Une synapse nicotinique. [2].....	13
Figure 7 : Schéma de l'organisation du système nerveux végétatif. [10]	14
Figure 8 : Proportion homme femme dans l'échantillon de patient	49
Figure 9 : Répartition par tranche d'âge des patients.	50
Figure 10 : Nombre de médicament moyen par ordonnance par tranche d'âge.....	50
Figure 11 : Total de médicaments prescrits et de médicaments avec activité parasympholitique par sexe.	51
Figure 12 : Nombre d'ordonnance contenant 0, 1 ou plusieurs médicaments avec une action parasympholitique.	51

Figure 13 : Médicaments pourvus d'action parasympholytique d'action local et systémique à 94% (n=30).	52
Figure 14 : Spécificité d'organe des médicaments pourvu d'action parasympholytique	52
Figure 15 : répartition par tranche d'âge des médecins ayant répondu.	54
Figure 16 : Utilisez-vous un logiciel permettant de prévenir l'existence d'interactions médicamenteuses sur une même ordonnance ?	54
Figure 17 : Lorsque vous prescrivez un traitement, vous posez vous la question des effets parasympholytiques ?	54
Figure 18 : Pouvez vous me citer deux traitements ayant une action parasympholytique ?	55
Figure 19 : Pouvez vous me citer deux effets parasympholytiques ?	56
Figure 20 : Les parasympholytiques et les référentiels.	56
Figure 21 : Sur six médicaments sans effet parasympholytique :	57
Figure 22 : Sur six médicaments sans effet parasympholytique :	57
Figure 23 : Sur huit médicaments avec un effet parasympholytique : Ces médicaments ont ils une action parasympholytique ?	57
Figure 24 : Sur six médicaments sans effet parasympholytique : Prescrivez-vous ces médicaments à vos patients de plus de 75 ans ?	58
Figure 25 : Avez-vous eu une formation sur les parasympholytiques durant votre formation initiale ?	58
Figure 26 : Avez-vous déjà eu une séance de Formation Médicale Continue sur les parasympholytiques ?	58
Figure 27 : Un séance de FMC sur les parasympholytiques vous semblerait elle pertinente ?	58

La prescription de traitements à activité parasympholytique chez le sujet de soixante quinze ans et plus en pratique de médecine générale : Etude préliminaire.

RESUME

Le risque iatrogénique potentiel des médicaments ayant une action parasympholytique dans une population à risque (patient de 75 ans et plus) nécessite une évaluation de l'importance et du mode de ces prescriptions en pratique de médecine générale. Cette enquête préliminaire à pour but de dresser une approche quantitative et qualitative de ces prescriptions . Elle révèle sur un échantillon de 141 ordonnances qu'un cinquième de celles-ci contiennent des médicaments ayant une action parasympholytique (essentiellement d'action systémique) : principalement des psychotropes. Par un questionnaire de 13 médecins généralistes on se fait une idée du besoin de sensibilisation et de formation sur ces substances. Ce d'autant que l'AFSSAPS a publié en juin 1995 une mise a point sur la prescription médicamenteuse chez les sujets âgés. Cette étude suggère également des pistes d'amélioration de prescription (audits de pratique, formation, outil d'aide à la prescription, ...). Enfin il n'est pas exclus que de nombreuses substances ayant des effets secondaires identiques à ceux des parasympholytiques aient, quelque'en soit le mécanisme, une réelle action parasympholytique, pour l'heure, non démontrée.

MOTS-CLES

Cholinolytique(s), anticholinergique(s), atropinique(s), atropine, parasympholytique(s), parasympholytique(s), vagolytique(s).
Muscarinique(s), nicotinique(s)
Sujet(s) âgé(s), personne(s) âgée(s), gériatrie, gériatrique(s), septuagénaire(s), octogénaire(s), nonagénaire(s).
Médecine générale, médecin(s) généraliste(s), Omnipraticien(s)