



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

UFR DE MEDECINE LYON-EST

ANNEE 2016 – N° 212

**EFFETS A LONG TERME D'UNE EXPOSITION
ANTICHOLINERGIQUE SUR LES PERFORMANCES COGNITIVES
D'UNE POPULATION AGEE EN BONNE SANTE. ETUDE PROOF.**

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1

Et soutenue publiquement le **11 octobre 2016**

En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par

BRUSAFFERO Marine

Née le **08/06/1986 à Villeurbanne**

**Sous la direction du Docteur CRAWFORD-ACHOUR Emilie (Maître de conférences des
Universités – Praticien Hospitalier)**

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

UFR DE MEDECINE LYON-EST

ANNEE 2016 – N° 212

**EFFETS A LONG TERME D'UNE EXPOSITION
ANTICHOLINERGIQUE SUR LES PERFORMANCES COGNITIVES
D'UNE POPULATION AGEE EN BONNE SANTE. ETUDE PROOF.**

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1

Et soutenue publiquement le **11 octobre 2016**

En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par

BRUSAFFERO Marine

Née le **08/06/1986 à Villeurbanne**

**Sous la direction du Docteur CRAWFORD-ACHOUR Emilie (Maître de conférences des
Universités – Praticien Hospitalier)**

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

2015-2016

Président de l'Université	François-Noël GILLY
Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales	François-Noël GILLY
Directeur Général des Services	Alain HELLEU

SECTEUR SANTE

UFR de Médecine Lyon Est	Doyen : Jérôme ETIENNE
UFR de Médecine Lyon Sud - Charles Mérieux	Doyen : Carole BURILLON
Institut des Sciences Pharmaceutiques Et Biologiques (ISPB)	Directrice : Christine VINCIGUERRA
UFR d'Odontologie	Directeur : Denis BOURGEOIS
Institut des Sciences et Techniques De Réadaptation (ISTR)	Directeur : Yves MATILLON
Département de Biologie Humaine	Directrice : Anne-Marie SCHOTT

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE

UFR de Sciences et Technologies	Directeur : Fabien de MARCHI
UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : Yannick VANPOULLE
Polytech Lyon	Directeur : Emmanuel PERRIN
I.U.T	Directeur : Christophe VITON
Institut des Sciences Financières Et Assurances (ISFA)	Directeur : Nicolas LEBOISNE
Observatoire de Lyon	Directrice : Isabelle DANIEL
Ecole Supérieure du Professorat Et de l'Education (ESPE)	Directeur : Alain MOUGNIOTTE

Faculté de Médecine Lyon Est

Liste des enseignants 2015/2016

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Classe exceptionnelle Echelon 2

Cochat Pierre	Pédiatrie
Cordier Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Etienne Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Gouillat Christian	Chirurgie digestive
Guérin Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mauguière François	Neurologie
Ninet Jacques	Médecine interne ; gérontologie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Philip Thierry	Cancérologie ; radiothérapie
Rivoire Michel	Cancérologie ; radiothérapie
Rudigoz René-Charles	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Classe exceptionnelle Echelon 1

Blay Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
Borson-Chazot Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Claris Olivier	Pédiatrie
Denis Philippe	Ophtalmologie
Disant François	Oto-rhino-laryngologie
Douek Philippe	Radiologie et imagerie médicale
Finet Gérard	Cardiologie
Gaucherand Pascal	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Guérin Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
Lehot Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Lermusiaux Patrick	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Martin Xavier	Urologie
Mellier Georges	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Michallet Mauricette	Hématologie ; transfusion
Miossec Pierre	Immunologie
Morel Yves	Biochimie et biologie moléculaire
Mornex Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Moulin Philippe	Nutrition
Neyret Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Nighoghossian Norbert	Neurologie
Ninet Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Obadia Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Ovize Michel	Physiologie
Ponchon Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Pugeat Michel	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Revel Didier	Radiologie et imagerie médicale
Rode Gilles	Médecine physique et de réadaptation
Terra Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Thivolet-Bejui Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques

Vandenesch François
Zoulim Fabien

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Première classe

André-Fouet Xavier	Cardiologie
Barth Xavier	Chirurgie générale
Berthezene Yves	Radiologie et imagerie médicale
Bertrand Yves	Pédiatrie
Beziat Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Boillot Olivier	Chirurgie digestive
Braye Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
Breton Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chassard Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Chevalier Philippe	Cardiologie
Colin Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Colombel Marc	Urologie
Cottin Vincent	Pneumologie ; addictologie
D'Amato Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Delahaye François	Cardiologie
Devouassoux Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
Di Fillipo Sylvie	Cardiologie
Ducerf Christian	Chirurgie digestive
Dumontet Charles	Hématologie ; transfusion
Durieu Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Edery Charles Patrick	Génétique
Fauvel Jean-Pierre	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Guenot Marc	Neurochirurgie
Gueyffier François	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Guibaud Laurent	Radiologie et imagerie médicale
Herzberg Guillaume	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Honorat Jérôme	Neurologie
Kodjikian Laurent	Ophthalmologie
Krolak Salmon Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Lachaux Alain	Pédiatrie
Lina Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Mabrut Jean-Yves	Chirurgie générale
Mertens Patrick	Anatomie
Mion François	Physiologie
Morelon Emmanuel	Néphrologie
Mure Pierre-Yves	Chirurgie infantile
Négrier Claude	Hématologie ; transfusion
Négrier Marie-Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie
Nicolino Marc	Pédiatrie
Picot Stéphane	Parasitologie et mycologie
Roy Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et

Ruffion Alain	technologies de communication
Ryvlin Philippe	Urologie
Schaeffer Laurent	Neurologie
Scheiber Christian	Biologie cellulaire
Schott-Pethelaz Anne-Marie	Biophysique et médecine nucléaire
	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Tilikete Caroline	Physiologie
Truy Eric	Oto-rhino-laryngologie
Turjman Francis	Radiologie et imagerie médicale
Vallée Bernard	Anatomie
Vanhems Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Vukusic Sandra	Neurologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Seconde Classe

Allaouchiche Bernard	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Argaud Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
Aubrun Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Badet Lionel	Urologie
Bessereau Jean-Louis	Biologie cellulaire
Boussel Loïc	Radiologie et imagerie médicale
Calender Alain	Génétique
Chapurlat Roland	Rhumatologie
Charbotel Barbara	Médecine et santé au travail
Chêne Gautier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Cotton François	Radiologie et imagerie médicale
Dargaud Yesim	Hématologie ; transfusion
Dubernard Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Ducray François	Neurologie
Dumortier Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Fanton Laurent	Médecine légale
Faure Michel	Dermato-vénérérologie
Fellahi Jean-Luc	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Ferry Tristan	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
Fourneret Pierre	Pédiatrie
Gillet Yves	Pédiatrie
Girard Nicolas	Pneumologie
Gleizal Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Guyen Olivier	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Henaïne Roland	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Hot Arnaud	Médecine interne
Huissoud Cyril	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Jacquin-Courtois Sophie	Médecine physique et de réadaptation
Janier Marc	Biophysique et médecine nucléaire
Javouhey Etienne	Pédiatrie
Juillard Laurent	Néphrologie
Jullien Denis	Dermato-vénérérologie
Lejeune Hervé	Biologie et médecine du développement et de la

Merle Philippe	reproduction ; gynécologie médicale
Michel Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Monneuse Olivier	Chirurgie générale
Nataf Serge	Cytologie et histologie
Peretti Noël	Nutrition
Pignat Jean-Christian	Oto-rhino-laryngologie
Poncet Gilles	Chirurgie générale
Raverot Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Ray-Coquard Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
Richard Jean-Christophe	Réanimation ; médecine d'urgence
Rossetti Yves	Physiologie
Rouvière Olivier	Radiologie et imagerie médicale
Saoud Mohamed	Psychiatrie d'adultes
Souquet Jean-Christophe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Thaunat Olivier	Néphrologie
Thibault Hélène	Physiologie
Wattel Eric	Hématologie ; transfusion

Professeur des Universités - Médecine Générale

Letrilliart Laurent
Moreau Alain

Professeurs associés de Médecine Générale

Flori Marie
Lainé Xavier
Zerbib Yves

Professeurs émérites

Baverel Gabriel	Physiologie
Bozio André	Cardiologie
Chayvialle Jean-Alain	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Daligand Liliane	Médecine légale et droit de la santé
Descotes Jacques	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie
Droz Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
Floret Daniel	Pédiatrie
Gharib Claude	Physiologie
Neidhardt Jean-Pierre	Anatomie
Petit Paul	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Sindou Marc	Neurochirurgie
Touraine Jean-Louis	Néphrologie
Trepo Christian	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Trouillas Jacqueline	Cytologie et histologie
Viale Jean-Paul	Réanimation ; médecine d'urgence

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers

Hors classe

Benchaib Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Bringuier Pierre-Paul	Cytologie et histologie
Dubourg Laurence	Physiologie
Germain Michèle	Physiologie
Jarraud Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Jouvet Anne	Anatomie et cytologie pathologiques
Le Bars Didier	Biophysique et médecine nucléaire
Normand Jean-Claude	Médecine et santé au travail
Persat Florence	Parasitologie et mycologie
Pharaboz-Joly Marie-Odile	Biochimie et biologie moléculaire
Piaton Eric	Cytologie et histologie
Rigal Dominique	Hématologie ; transfusion
Sappey-Marinier Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
Streichenberger Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
Timour-Chah Quadiri	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Voiglio Eric	Anatomie

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers

Première classe

Ader Florence	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
Barnoud Raphaëlle	Anatomie et cytologie pathologiques
Bontemps Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
Chalabreysse Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
Charrière Sybil	Nutrition
Collardeau Frachon Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
Cozon Grégoire	Immunologie
Escuret Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Hervieu Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
Kolopp-Sarda Marie Nathalie	Immunologie
Lesca Gaëtan	Génétique
Lukaszewicz Anne-Claire	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Maucort Boulch Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Meyronet David	Anatomie et cytologie pathologiques
Pina-Jomir Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
Plotton Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
Rabilloud Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Ritter Jacques	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Roman Sabine	Physiologie
Tardy Guidollet Véronique	Biochimie et biologie moléculaire
Tristan Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Vlaeminck-Guillem Virginie	Biochimie et biologie moléculaire

Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers

Seconde classe

Casalegno Jean-Sébastien	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Confavreux Cyrille	Rhumatologie
Curie Aurore	Pédiatrie
Duclos Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Phan Alice	Dermato-vénérérologie
Rheims Sylvain	Neurologie
Rimmele Thomas	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Schluth-Bolard Caroline	Génétique
Simonet Thomas	Biologie cellulaire
Vasiljevic Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques
Venet Fabienne	Immunologie

Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale

Farge Thierry
Figon Sophie

Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

Composition du Jury

Président du jury

Monsieur le Professeur Pierre KROLAK-SALMON

Membres du jury

Monsieur le Professeur François GUEYFFIER

Madame le Professeur Marie FLORI

Madame le Docteur Emilie CRAWFORD-ACHOUR (directrice de thèse)

Madame le Docteur Virginie DAUPHINOT (épidémiologiste)

Remerciements

Remerciements aux membres du jury :

A Monsieur le Professeur Pierre KROLAK-SALMON

Pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury.

Soyez assuré de mon profond respect et de ma gratitude.

A Monsieur le Professeur François GUEYFFIER

Je vous adresse tous mes remerciements pour votre présence parmi les membres de ce jury.

Soyez assuré de ma reconnaissance.

A Madame le Professeur Marie FLORI

Pour l'honneur que vous me faites d'être membre du jury.

Merci pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail.

Merci pour votre disponibilité, votre accompagnement et vos conseils en tant que tutrice pendant ces années d'internat, jusqu'à ce jour si symbolique de ma soutenance de thèse. Il m'a été précieux que vous partagiez votre expérience de médecin généraliste.

Merci pour votre engagement dans l'enseignement en médecine générale.

Soyez assurée de toute mon estime.

A Madame le Docteur Emilie CRAWFORD-ACHOUR

Pour l'honneur que vous me faites de diriger cette thèse. Merci de m'avoir acceptée, même si je ne suis pas inscrite à la faculté de médecine de Saint-Etienne.

Pour votre aide précieuse tout au long de ce travail et vos conseils pour ma vie professionnelle future.

Soyez assurée de toute ma considération.

A Madame le Docteur Virginie DAUPHINOT

Pour avoir accepté de juger cette thèse.

Pour votre investissement et pour tout le temps que vous avez consacré à ce sujet.

Veuillez recevoir l'expression de mon respect et de mes sincères remerciements.

Remerciements aux personnes ayant contribué à l'élaboration de ce travail :

A Céline Borg pour son avis éclairé de neuropsychologue et ses conseils.

A Sébastien Celle pour son travail sur la base de données des médicaments de l'étude PROOF.

Aux membres du service commun de documentation de la faculté Lyon Est et **aux membres de la bibliothèque des HCL**.

Remerciements aux médecins rencontrés :

Aux Dr Clémence LEBRUN, Dr Olivier ARGENCE et Dr Jean ROCHE : merci de m'avoir fait découvrir la gériatrie et de m'accueillir prochainement dans votre service. J'espère ne pas vous décevoir.

Aux Dr Anne-Marie BERNELIN-PALLE et Dr Mathieu LAPALLUS : merci pour votre accueil et votre amitié pendant ces six mois de stage ambulatoire. Merci à Fabienne et à Jean-Claude pour leur hospitalité.

Aux médecins et secrétaires du cabinet médical du Sornin : merci de m'avoir accueillie avec autant de bienveillance.

Au Dr Marie-José LABALME : merci pour tout ce que tu m'as appris pendant ces six mois intensifs de pneumologie et pour tes conseils sur ma vie professionnelle future.

Remerciements à ma famille et à mes amis :

A mes parents : MERCI pour vos encouragements et votre détermination inconditionnelle à croire en moi. MERCI pour votre soutien dans mes décisions personnelles comme professionnelles. MERCI d'être toujours là pour moi. MERCI d'être ces parents dont je suis si fière. Cette réussite est avant tout la vôtre.

A mon petit frère : merci pour ton optimisme inépuisable, ta « cool attitude » et ta bonne humeur (un petit clin d'œil à Alexandra pour m'avoir aidée à apprivoiser le logiciel Excel).

A Suzanne : merci pour ton affection sans faille.

A mes tantes, oncles, cousines et cousins : merci pour votre soutien et vos encouragements.

Une pensée particulière pour mon oncle Bernard qui n'a cessé de m'encourager et de croire en moi pendant toutes ces années.

A Mathilde, Mélanie, Clothilde, Charlotte, Flavien et Olivier : merci pour votre amitié qui m'est si précieuse.

A mes co-internes et amis du GEP : merci pour tous ces moments de joie mais aussi parfois de galères...

Table des matières

<i>Liste des abréviations</i>	16
<i>Introduction</i>	17
<i>Etat des lieux</i>	19
I. Vieillissement	19
A. Données démographiques	19
B. Perspectives du vieillissement	19
II. Troubles neurocognitifs	20
A. Classification selon le DSM-V	20
1. Définition	20
2. Troubles neurocognitifs majeurs, mineurs et non spécifiés	20
B. Physiopathologie des troubles neurocognitifs majeurs : le modèle cholinergique de la maladie d'Alzheimer	21
C. Troubles neurocognitifs majeurs en chiffres	21
D. Conséquences des troubles neurocognitifs majeurs	22
E. Facteurs de risque (et de protection) des troubles neurocognitifs majeurs	23
1. Facteurs sociodémographiques	23
1.1 Age et sexe	24
1.2 Mode de vie et facteurs environnementaux	24
2. Facteurs médicaux	24
2.1 Facteurs de risque vasculaire, maladies cardiovasculaires, maladies cérébrovasculaires et syndrome d'apnée obstructive du sommeil	24
2.2 Inflammation et altération des marqueurs de l'inflammation	25
3. Facteurs psychiatriques	25
4. Facteurs génétiques	25
5. Facteurs pharmacologiques	25
III. Mieux prescrire chez le sujet âgé : médicaments potentiellement inappropriés	26
A. Définition	26
B. Outils permettant une optimisation de la prise en charge médicamenteuse	26
1. Critères de Beers	27
2. Critères STOPP/START	27
3. Critères de Laroche	28
C. Médicaments anticholinergiques et cognition	28
1. Système cholinergique	28
2. Médicaments anticholinergiques	29
2.1 Propriétés pharmacologiques	29
2.2 Indications	29
2.3 Effets indésirables	30
3. Anticholinergiques et personnes âgées	32
3.1 Sensibilité accrue aux médicaments anticholinergiques	32
3.1.1 Modifications de pharmacocinétique et de pharmacodynamique	32
3.1.2 Homéostasie	32
3.1.3 Polypathologie et polymédication	33
3.2 Prévalence de la prescription anticholinergique	34
3.3 Médicaments anticholinergiques « cachés » - impact anticholinergique	34
4. Evaluation de l'impact anticholinergique	35
4.1 Principale méthode in vitro : l'activité anticholinergique sérique	35
4.2 Principales échelles d'évaluation de l'impact anticholinergique	36

4.3	Application des échelles anticholinergiques	37
4.3.1	Critères de jugement étudiés	37
4.3.2	Définitions et limites	38
5.	Justification du travail	38
5.1	Ce que l'on sait	39
5.2	Ce que l'on ne sait pas	39
Matériel et Méthodes		40
I. Méthodologie de la recherche bibliographique		40
II. Question, hypothèse et objectif de l'étude		40
A.	Question de recherche	40
B.	Hypothèse	41
C.	Objectif	41
III. Type d'étude		41
IV. Cohorte PROOF : PROgnostic indicators OF cardiovascular and cerebrovascular events		41
A.	Objectif principal et type d'étude	41
B.	Population cible et son recrutement	41
C.	Suivi	42
D.	Ethique	43
V. Score et médicaments anticholinergiques : effets sur le vieillissement cognitif		43
A.	Population étudiée	43
B.	Médicaments de la population PROOF	43
1.	Inventaire	43
2.	Mesure du score anticholinergique	43
C.	Tests d'évaluation cognitive	46
D.	Calendrier de l'étude	48
E.	Critère de jugement	48
F.	Analyse des données	48
G.	Diagramme de flux	48
H.	Analyses statistiques	49
Résultats		52
I. Population à l'inclusion		52
A.	Caractéristiques sociodémographiques, pathologies évolutives et antécédents médicaux	52
B.	Médicaments et anticholinergiques	54
1.	Médicaments : généralités	54
2.	Médicaments anticholinergiques	54
2.1	Trois versions de l'échelle ACB	54
2.2	Cohorte PROOF et médicaments anticholinergiques	55
C.	Données neuropsychologiques	58
II. Analyse transversale		60
A.	Exposés et non exposés	60
1.	Caractéristiques sociodémographiques	60
2.	Données neuropsychologiques	61
B.	Impact anticholinergique et cognition	62
1.	Analyse de la population totale	62
1.1	Analyses univariées : scores ACB 2008, 2008_2012 et 2012	63
1.2	Analyses multivariées : score ACB 2012	66

2. Sous-analyse de la population traitée	67
2.1 Généralités	67
2.2 Analyses univariées : scores ACB 2008, 2008_2012 et 2012	68
2.3 Analyses multivariées : score ACB 2012	70
III. Analyse longitudinale	71
A. Population suivie et perdus de vue	71
B. Evolution de la prescription des médicaments généraux	72
C. Evolution de la prescription des médicaments anticholinergiques	73
1. Evolution de l'exposition anticholinergique selon les trois versions du score ACB	73
2. Description des médicaments anticholinergiques prescrits au cours du suivi	75
D. Evolution des données neuropsychologiques	77
E. Impact anticholinergique et évolution des fonctions cognitives	78
1. Association entre l'exposition anticholinergique mesurée à l'inclusion (avec les trois ACB) et l'évolution des tests neuropsychologiques	78
2. Association entre l'évolution de l'exposition anticholinergique selon l'échelle ACB 2012 et l'évolution des tests neuropsychologiques	79
Discussion	80
I. Principaux résultats	80
II. Validité interne	81
A. Avantages	81
1. Type d'étude et population étudiée	81
2. Médicaments	81
3. Score ACB et impact anticholinergique	81
3.1 Score Anticholinergic Cognitive Burden	81
3.2 ACB et autres scores anticholinergiques	82
3.3 Impact anticholinergique	83
4. Tests neuropsychologiques	83
5. Analyses statistiques et ajustement sur les facteurs de confusion	84
B. Limites	84
1. Biais de sélection	84
2. Perdus de vue et perte de puissance	85
3. Biais de mesure	85
4. Limites de l'échelle ACB	85
5. Délai et évaluation neuropsychologique	87
III. Validité externe : comparaison avec la littérature	88
A. Médicaments anticholinergiques	88
1. Prévalence de la prescription anticholinergique	88
2. Classes médicamenteuses anticholinergiques	89
B. Score anticholinergique	89
C. Impact anticholinergique et cognition	90
1. Mémoire de travail et mémoire épisodique	90
2. Efficience cognitive globale, rapidité du traitement de l'information, attention, fonctions exécutives et mémoire visuelle	93
IV. Perspectives	96
Conclusions	99
Bibliographie	101
Annexes	122

Annexe I : Classification des troubles neurocognitifs selon le DSM-V	122
Annexe II : Echelles d'évaluation de l'impact anticholinergique médicamenteux	125
Annexe III : Echelle ACB mise à jour en 2012	128
Annexe IV : Echelle ACB 2008_2012	129
Annexe V : Outils neuropsychologiques	131
Annexe VI : Comparaison des échelles ACB 2008, 2008_2012 et 2012, corrélations de Spearman	141
Annexe VII : Comparaison des sujets non exposés dont les ACB 2008, 2008_2012 et 2012 sont nuls à l'inclusion	142
Annexe VIII : Comparaison des sujets exposés dont les ACB 2008, 2008_2012 et 2012 sont supérieurs ou égaux à 1 à l'inclusion	144
Annexe IX : Tableau des coefficients de régression du score ACB 2008 associé au rappel différé libre, au rappel différé indicé, à l'empan envers, au test de Stroop mots et aux fluences verbales catégorielles en population totale	147
Annexe X : Evolution de la prise des médicaments anticholinergiques selon les ACB 2008 et 2008_2012 au cours du suivi dans la cohorte PROOF	148
Annexe XI : Tests statistiques de tendance linéaire de l'évolution au cours du temps des scores ACB 2008 et 2008_2012	150
Annexe XII : Fréquence de la prise des médicaments anticholinergiques selon les ACB 2008 et 2008_2012 dans la cohorte PROOF, de t1 à t3	151
Annexe XIII : Score ACB 2012 et alternatives thérapeutiques aux anticholinergiques définis	153

Liste des abréviations

AAS : Activité Anticholinergique Sérique (ou SAA : Serum Anticholinergic Activity).

ACB : Anticholinergic Cognitive Burden.

ADS : Anticholinergic Drug Scale.

ARS : Anticholinergic Risk Scale.

BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive.

CNAMTS : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés.

DBI : Drug Burden Index.

DNID : Diabète Non Insulino-Dépendant.

DSM-IV-TR : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision.

DSM-V : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition.

DSST : Digit Symbol Substitution Test.

HAS : Haute Autorité de la Santé.

HTA : Hypertension artérielle.

IC : Intervalle de Confiance.

INED : Institut National d'Etudes Démographiques.

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques.

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale.

IRDES : Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé.

MCI : Mild Cognitive Impairment.

MMSE : Mini-Mental State Examination.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

PAQUID : Personnes Agées QUID.

PROOF : PROgnostic indicator OF cardiovascular and cerebrovascular events.

RL/RI 16 : Rappel libre/Rappel indicé à 16 items.

SD : Déviation Standard ou écart-type.

STOPP/START criteria : critères Screening Tool of Older Person's Prescriptions/Screening To Alert doctors to Right Treatment.

TMT-A et -B : Trail Making Test-A et -B.

WAIS : Wechsler Adult Intelligence Scale.

Introduction

La polymédication est fréquemment définie comme la prise concomitante de cinq médicaments ou plus (1) ou encore comme « l'administration simultanée de nombreux médicaments ou par l'administration d'un nombre excessif de médicaments » (définition de l'Organisation Mondiale de la Santé).

La polymédication a tendance à augmenter avec l'âge. Un tiers des personnes ayant une polymédication excessive et coûteuse sont âgées de plus de 65 ans (2). Qato et al. ont décrit une augmentation de la prévalence de la polymédication chez les personnes âgées entre 1998 et 2008. L'intensification des thérapies des pathologies chroniques, l'amélioration de l'accès aux médicaments et l'augmentation du marché des génériques sont les facteurs qui ont pu contribuer à cette hausse (3).

La littérature a décrit plusieurs risques liés à la polymédication : une prescription de médicaments potentiellement inappropriés (2), des effets indésirables médicamenteux et des interactions médicamenteuses, une sous-prescription de médicaments pourtant recommandés, des erreurs médicamenteuses, une faible adhérence des patients et la survenue de manifestations syndromiques (délire, chutes, vertiges), d'un déclin cognitif et fonctionnel, d'une plus forte mortalité, d'une augmentation du recours aux soins et d'une augmentation du coût de la santé (4).

Le vieillissement est souvent associé aux pathologies chroniques et à la polypathologie, entraînant une consommation accrue de médicaments dont certains sont potentiellement inappropriés. Parmi les médicaments potentiellement inappropriés les plus retrouvés chez les personnes âgées et en particulier chez les personnes âgées de 80 ans et plus, Mo et al. ont retenu les médicaments aux propriétés anticholinergiques (5). Les personnes âgées de 65 ans et plus sont par ailleurs à haut risque de se voir prescrire des médicaments ayant une activité anticholinergique (6).

Les anticholinergiques favorisent la survenue d'événements indésirables dans cette classe d'âge tels que la survenue de troubles cognitifs (7), le delirium (8), les chutes (9), la perte d'autonomie, la baisse des performances physiques, du statut fonctionnel et de la qualité de vie (10), la majoration du risque d'hospitalisation (11) et l'augmentation de la durée de l'hospitalisation (12). Les résultats sont par contre discordants concernant la hausse de la mortalité (13, 14).

La littérature propose différentes échelles permettant d'évaluer l'impact anticholinergique potentiel des médicaments couramment utilisés chez les personnes âgées. L'échelle Anticholinergic Cognitive Burden a été conçue en 2008 comme un outil permettant aux praticiens d'identifier la sévérité des effets indésirables des médicaments anticholinergiques spécifiquement sur la cognition, incluant le

déclin cognitif, la confusion mentale, les troubles cognitifs légers (Mild Cognitive Impairment) et la démence (15).

Identifier (et prendre en charge) les facteurs de risque de troubles cognitifs et de démence pourrait permettre de réduire leur prévalence. Cancelli et al. suggèrent que les médicaments anticholinergiques font partie des facteurs de risque modifiables de troubles cognitifs chez les personnes âgées (16).

La prise de médicaments anticholinergiques a été associée à la survenue de troubles cognitifs aigus chez des personnes âgées ne présentant pas de dysfonction cognitive initialement (17). Cependant, peu d'études évaluent l'exposition anticholinergique à long terme comme un facteur de risque modifiable de déclin cognitif et il arrive que celles-ci se contredisent en raison de différences méthodologiques. Selon les études, la durée du suivi variait de 1 an (18) à 13 ans (19). Certaines ont été réalisées chez des personnes âgées non démentes (17, 20-23), d'autres chez des sujets ayant déjà des troubles de la cognition à l'inclusion (24). Des travaux ont étudié le fonctionnement cognitif global (Mini-Mental State Examination) (20, 22). D'autres se sont concentrés plus spécifiquement sur la mémoire épisodique, la mémoire de travail, l'attention ou les fonctions exécutives (17, 21, 23, 24). Certains étaient en faveur de l'association entre exposition anticholinergique au long cours et déclin cognitif (20-23), d'autres ne l'étaient pas (17, 24).

La relation causale entre l'exposition à long terme aux anticholinergiques et la survenue d'un déclin cognitif reste mal connue du fait de la rareté des études longitudinales. Bien qu'il existe un faisceau d'arguments suggérant le rôle de ces médicaments dans la survenue du déclin cognitif et de la démence, cette hypothèse nécessite d'être testée dans une large étude prospective tenant compte des autres multiples causes de déclin cognitif (25).

Pour cela, nous avons réalisé une étude longitudinale portant sur les données de la cohorte PROOF, dont l'objectif est d'évaluer l'effet de la prise de médicaments définis comme anticholinergiques selon l'échelle Anticholinergic Cognitive Burden, sur la cognition, dans une population de personnes âgées indemnes de troubles cognitifs à l'inclusion.

Etat des lieux

I. Vieillissement.

A. Données démographiques.

Au 1^{er} janvier 2016, la population française dépassait les 66 millions d'habitants. Les personnes de 65 ans ou plus représentaient le sixième de la population et étaient au nombre précis de 12 520 217, avec 6,08 millions de personnes de 75 ans et plus (9,1%), soit un tiers de plus qu'il y a quinze ans (26).

Si les tendances démographiques récentes se maintiennent, la France métropolitaine comptera 73,6 millions d'habitants au 1^{er} janvier 2060. Le nombre de personnes de 60 ans ou plus augmentera, à lui seul, de 10,4 millions entre 2007 et 2060, si bien qu'une personne sur trois aura ainsi plus de 60 ans (27).

L'augmentation serait la plus forte pour les plus âgés : le nombre de personnes de 75 ans ou plus passerait de 5,2 millions en 2007 à 11,9 millions en 2060 ; celui des 85 ans et plus de 1,3 à 5,4 millions (données INSEE).

B. Perspectives du vieillissement.

En 2015, l'espérance de vie à la naissance a diminué de 0,3 an pour les hommes et de 0,4 an pour les femmes. Cette diminution s'explique pour l'essentiel par la hausse de la mortalité après 65 ans enregistrée cette année-là. Dans les conditions de mortalité de 2015, une femme vivrait en moyenne 85 ans et un homme 78,9 ans. L'espérance de vie à 60 ans a diminué également : en 2015, à cet âge, une femme pouvait espérer vivre encore en moyenne 27,3 ans contre 27,7 en 2014 et un homme 22,9 ans contre 23,1 en 2014 (28).

En ce qui concerne l'espérance de vie sans incapacité, une étude de l'INED suggérait une tendance récente moins favorable que dans le passé : cette tendance pourrait s'expliquer par une plus grande survie des personnes qui avaient des maladies et des limitations fonctionnelles (29).

Le vieillissement de la population a conduit à une augmentation de la prévalence des maladies chroniques et de la détérioration fonctionnelle (30). Parmi les pathologies propres aux personnes âgées, les syndromes gériatriques sont fréquents. Bien qu'hétérogènes, ils ont en commun les caractéristiques suivantes : leur prévalence augmente avec l'âge, ils reflètent bien souvent la fragilité, ils ont des conséquences sur la qualité de vie et le statut fonctionnel, ils découlent de facteurs sous-jacents qui impliquent de multiples systèmes d'organes (31).

Les syndromes gériatriques les plus fréquemment rencontrés chez les personnes âgées sont les troubles cognitifs, les escarres, l'incontinence, les chutes, le déclin fonctionnel et le delirium (32).

Dans notre travail, nous nous intéresserons uniquement aux troubles cognitifs.

II. Troubles neurocognitifs.

A. Classification selon le DSM-V (33).

1. Définition.

La cinquième édition de la classification américaine des troubles mentaux (Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition, DSM-V), éditée en mai 2013, a remplacé les catégories de « delirium, démence, troubles amnésiques et autres classes de désordres cognitifs » du DSM-IV-TR (34) par les catégories de « delirium et troubles neurocognitifs majeurs, mineurs et non spécifiés ».

Les troubles neurocognitifs correspondent à une diminution des performances cognitives suivantes : l'apprentissage et la mémoire, les fonctions exécutives, l'attention, le langage et la cognition perceptivo-motrice ou sociale.

Les critères définissant les troubles neurocognitifs sont énoncés dans l'annexe I.

2. Troubles neurocognitifs majeurs, mineurs et non spécifiés.

Les « troubles neurocognitifs majeurs » du DSM-V correspondent à la « démence » du DSM-IV-TR. Le déclin cognitif est significatif avec une dégradation importante d'un ou plusieurs domaines des performances cognitives, retentissant sur l'autonomie dans les activités quotidiennes.

Les troubles neurocognitifs mineurs du DSM-V sont définis comme un déclin sensible et modéré du fonctionnement cognitif par rapport à un niveau antérieur et requièrent que la personne soit engagée dans des stratégies de compensation et d'accommodation pour maintenir son indépendance et exécuter les actes de la vie quotidienne. Ils n'interfèrent donc pas avec l'autonomie.

Cette définition ressemble en certains points à celle des troubles cognitifs légers (35). Les troubles cognitifs légers correspondent à une phase pré-démentielle symptomatique de la maladie d'Alzheimer. Plus précisément, les critères diagnostiques des troubles cognitifs légers sont les suivants (36) :

- Un changement de la cognition en comparaison avec l'état antérieur, rapporté par le patient, un informateur proche ou le médecin ;

- Un trouble objectif d'un ou plusieurs domaines de la cognition. Une perturbation de la mémoire épisodique est vue essentiellement chez les patients présentant un trouble cognitif léger et évoluant secondairement vers une démence de type maladie d'Alzheimer ;
- La préservation des activités de la vie quotidienne ;
- L'absence de critères de démence.

Un trouble neurocognitif qui n'est ni un delirium ni un trouble neurocognitif majeur ou mineur, est qualifié de « non spécifié ».

B. Physiopathologie des troubles neurocognitifs majeurs : le modèle cholinergique de la maladie d'Alzheimer.

La première preuve de la dégénérescence du système cholinergique dans la maladie d'Alzheimer vient de trois rapports indépendants (en 1976 et 1977) sur la réduction de l'activité de la choline-acétyl-transférase (qui catalyse la transformation de la choline et du précurseur acétyl-coenzyme A en acétylcholine) à partir d'échantillons de néocortex et d'hippocampe prélevés au cours d'autopsies de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. Cette dysfonction a été confirmée dans d'autres études et est valable dans tout le cortex cérébral (37). Des études morphométriques ont ensuite démontré une dégradation sévère des neurones du noyau basal de Meynert (aussi appelé noyau basalis magnocellulaire, une structure nerveuse située à la base du cerveau), tandis que s'accumulaient les dégénérescences neurofibrillaires dans les neurones restants. Les neurones du noyau de Meynert innervent l'ensemble du cortex cérébral (dont l'hippocampe) en acétylcholine. Ces neurones contribuent dans une grande mesure à la synthèse de l'enzyme choline-acétyl-transférase (38). Ces données neurochimiques et morphométriques sont en faveur d'une perte conséquente des neurones cholinergiques dans la maladie d'Alzheimer.

C. Troubles neurocognitifs majeurs en chiffres.

Les estimations les plus fiables de la prévalence et de l'incidence de la démence en France viennent des données de l'étude PAQUID : en 1999, la prévalence des démences était estimée à 17,8 % chez les sujets âgés de plus de 75 ans, 13,2 % pour les hommes et 20,5 % pour les femmes. Elle augmentait très nettement avec l'âge (tableau 1) et était beaucoup plus marquée en institution où plus de deux tiers des sujets étaient déments. Près de 79,6 % des sujets étaient atteints de la maladie d'Alzheimer et 9,6 % de démences vasculaires (39).

Les auteurs ont extrapolé ces résultats à l'ensemble de la population française métropolitaine et ont estimé qu'en 1999, 769 000 personnes âgées de plus de 75 ans étaient démentes, avec plus de deux

tiers de femmes et plus de deux tiers de personnes âgées de 85 ans et plus. Environ 611 500 cas étaient des démences de type maladie d’Alzheimer (40).

Tableau 1 : Prévalence de la démence selon l’âge et le sexe dans l’étude PAQUID à dix ans de suivi (40).

Age, years	Men		Women		Total	
	dementia cases	prevalence	dementia cases	prevalence	dementia cases	prevalence
75–79	20	7.7%	20	5.7%	40	6.5%
80–84	17	12.5%	38	16.6%	55	15.1%
85–89	24	22.9%	64	29.9%	88	27.6%
90 or older	10	27.0%	67	52.8%	77	47.0%
Total	71	13.2%	189	20.5%	260	17.8%

On peut estimer qu’actuellement plus de 850 000 personnes de plus de 65 ans sont atteintes de démence en France (rapport de l’Office Parlementaire d’Evaluation des Politiques de Santé), avec quasiment trois fois plus de femmes que d’hommes, les plus de 90 ans représentant 230 000 cas. Elles devraient être 1,3 million en 2020.

D. Conséquences des troubles neurocognitifs majeurs.

En France, les décès en lien avec une maladie d’Alzheimer et d’autres démences représentaient 11,4% de l’ensemble des 418 760 décès toutes causes confondues, survenus chez les personnes de 65 ans et plus en 2007. En 2010, cette proportion était de 12,6% (sur 430 007 décès). Entre 2007 et 2010, les taux standardisés globaux de mortalité liée à une maladie d’Alzheimer et aux autres démences avaient significativement augmenté (41). La maladie d’Alzheimer et les autres démences étaient la quatrième cause de décès (cause initiale) pour l’année 2008 après les tumeurs, les pathologies cardiovasculaires et les accidents, avec une progression de +71,8% depuis 2000 (42). Actuellement, la maladie d’Alzheimer est aussi l’une des principales causes d’hospitalisation, d’instauration de soins à domicile et d’institutionnalisation devant une perte d’autonomie et une dépendance croissantes des personnes âgées concernées (43).

Les proches assurant les soins (aussi appelés « aidants naturels ou informels ») sont soumis à une diminution de leur bien-être psychologique (augmentation du stress émotionnel, des troubles du sommeil et de la dépression), à des problèmes de santé médicaux (augmentation du risque cardiovasculaire aboutissant à une augmentation de l’incidence de l’hypertension artérielle et des coronaropathies) et à une augmentation du risque de mortalité (44). Sont principalement en cause les

symptômes neuropsychiatriques secondaires à la démence tels que les troubles du comportement avec agitation et agressivité (45).

En France, en 2011, la prise en charge des pathologies neurologiques et dégénératives représentait 6,1 milliards d'euros (4,2 % des dépenses totales), dont la moitié pour la maladie de Parkinson et les démences, notamment les pathologies du grand âge (Alzheimer...) (46).

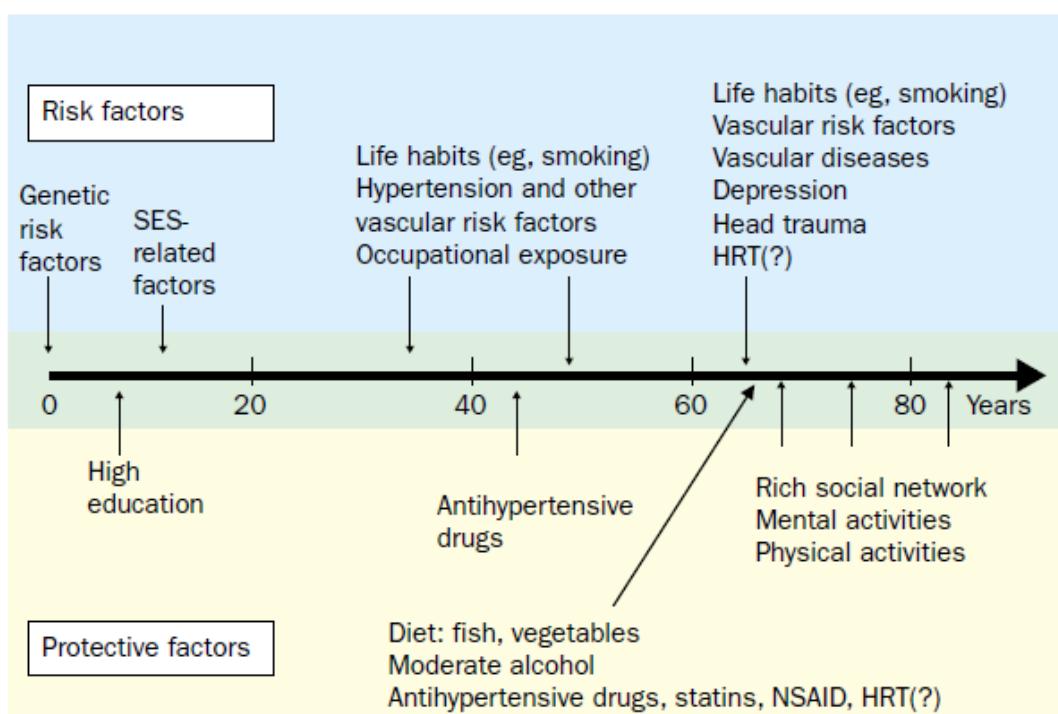
E. Facteurs de risque (et de protection) des troubles neurocognitifs majeurs.

Prendre en charge les facteurs de risque de troubles cognitifs pourrait permettre de contrôler l'incidence de la survenue des démences.

Bien que la démence soit une maladie du sujet âgé, il est primordial de s'intéresser aux caractéristiques des sujets dans les années précédant le diagnostic, mais aussi et surtout plus globalement à la vie entière du sujet et en particulier à la période « midlife » qui se situe vers 40-50 ans. Les facteurs pouvant conduire à des maladies chroniques à des âges avancés peuvent avoir leur origine à des périodes précoce de la vie (figure 1) et se cumuler tout au long de celle-ci (47).

Figure 1 : Chronologie des facteurs de risque et des facteurs protecteurs de démence (48).

SES : socioeconomic status, NSAID : Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, HRT : hormone replacement therapy.



1. Facteurs sociodémographiques.

1.1 Age et sexe.

L'âge est le premier facteur de risque de démence et de maladie d'Alzheimer comme nous l'avons déjà illustré avec les données de prévalence et d'incidence. L'incidence de la maladie augmente après 65 ans et explose après 80 ans.

C'est à partir de ces mêmes données qu'une plus grande fréquence de la démence a été décrite chez les femmes. Ceci peut à la fois être lié à une durée de la maladie plus longue ou à la plus forte fréquence des facteurs de risque chez elles (par exemple un bas niveau d'éducation), facteurs qui sont alors des facteurs de confusion dans l'association maladie d'Alzheimer - sexe. L'étude PAQUID a montré que les femmes avaient un plus grand risque que les hommes de développer une démence après l'âge de 80 ans. Cependant, cette augmentation du risque de maladie d'Alzheimer chez les femmes ne changeait pas après ajustement sur le niveau d'éducation (49).

1.2 Mode de vie et facteurs environnementaux.

L'étude PAQUID a montré également que le risque de démence et de maladie d'Alzheimer était associé à un plus faible niveau d'éducation (49).

Un mode de vie actif (activités physiques (50), cognitives et intellectuelles, loisirs (51) tels que la lecture, la musique et le chant) et intégré socialement (52) à un âge avancé protège contre la démence et la maladie d'Alzheimer.

Enfin, parler de mode de vie sans parler des consommations de tabac et d'alcool serait une vision incomplète. Les données sur le tabac, facteur de protection reconnu dans la maladie de Parkinson, apparaissent plutôt dans les études prospectives comme un facteur de risque de démence et de déclin cognitif (53). Pour l'alcool, les travaux montrent globalement un effet protecteur d'une consommation modérée d'alcool dans le risque de maladie d'Alzheimer, cette consommation modérée étant associée à un mode de vie protecteur, à une diminution du risque cardiovasculaire et à une action directe de l'alcool sur le métabolisme de l'acétylcholine (47).

2. Facteurs médicaux.

2.1 Facteurs de risque vasculaire, maladies cardiovasculaires, maladies cérébrovasculaires et syndrome d'apnée obstructive du sommeil.

Les facteurs de risque présents en milieu de vie tels que le diabète (54), l'hypertension artérielle (55) (et en particulier les variations de la tension artérielle (56), avec un risque probablement plus élevé

chez les sujets non traités (57)), l'hypercholestérolémie (58) et l'obésité (59) sont associés à une augmentation du risque de démence à un âge avancé. Les pathologies cardiaques, en particulier lorsqu'elles débutent en milieu de vie, telles que la coronaropathie, l'insuffisance cardiaque (60) ou la fibrillation auriculaire (61) sont aussi mises en cause, de même que les accidents vasculaires cérébraux (62).

Le syndrome d'apnée obstructive du sommeil est souvent associé à la survenue d'un déclin cognitif du fait d'une réduction de la taille de l'hippocampe (63).

2.2 Inflammation et altération des marqueurs de l'inflammation.

L'inflammation et l'altération des marqueurs de l'inflammation (interleukines, cytokines, Protéine C Réactive) ont été rapportées dans la maladie d'Alzheimer et dans les démences vasculaires. De multiples mécanismes ont été proposés pour le rôle joué par l'inflammation dans la neuropathologie de la maladie d'Alzheimer (64).

3. Facteurs psychiatriques.

Une récente méta-analyse a confirmé que la dépression et les symptômes dépressifs étaient associés à une augmentation du risque de démence (65). Il en est de même pour l'anxiété (66, 67).

4. Facteurs génétiques.

Comme dans toute maladie chronique, il existe une susceptibilité individuelle qui crée un terrain plus ou moins favorable à l'apparition de la maladie en fonction du vieillissement et des autres facteurs de risque environnemental. Le niveau de susceptibilité individuel est défini par une combinaison complexe de ces gènes. La connaissance des gènes permet de mieux comprendre comment survient la maladie. Certains sont impliqués dans le métabolisme du peptide amyloïde, comme ceux codant pour l'apolipoprotéine E (APOE) ou la clustérine. D'autres interviennent dans le métabolisme des lipides, dans l'immunité innée, dans l'inflammation, dans le fonctionnement synaptique ou dans celui de l'hippocampe (68).

5. Facteurs pharmacologiques.

Les troubles cognitifs sont d'origine multifactorielle ; les médicaments ont aussi « un rôle » dans le développement de ces troubles. Certaines classes sont plus communément impliquées que

d'autres, comme les benzodiazépines, les opioïdes, les antidépresseurs tricycliques et les médicaments anticholinergiques (16).

En effet, les médicaments anticholinergiques font partie des facteurs de risque de déclin cognitif chez les personnes âgées (69). La scopolamine est un médicament fortement anticholinergique. Lorsqu'elle est administrée à des sujets jeunes et en bonne santé, elle est responsable de déficits cognitifs et mnésiques réversibles qui miment ceux qui surviennent au cours du vieillissement normal (70). Lorsque la scopolamine est administrée à des personnes âgées en bonne santé, des troubles de la mémoire et de l'apprentissage sont observés (71).

Bien que d'autres médicaments soient à faible risque de causer des désordres de la cognition, ce risque peut être augmenté chez des sujets âgés, fragiles et polymédiqués (72).

III. Mieux prescrire chez le sujet âgé : médicaments potentiellement inappropriés.

A. Définition.

Les médicaments potentiellement inappropriés sont des médicaments dont le rapport bénéfice/risque est défavorable par rapport à d'autres solutions thérapeutiques et/ou en raison d'une efficacité douteuse. Un médicament peut être inapproprié en termes de choix du médicament lui-même, de dosage, de durée de traitement et de modalités d'administration.

B. Outils permettant une optimisation de la prise en charge médicamenteuse.

Chez la personne âgée, le rapport bénéfice-risque peut être modifié par rapport aux recommandations du Résumé des Caractéristiques du Produit basé sur une évaluation du médicament chez le sujet adulte jeune. Pour remédier à ce problème, des consensus d'experts se sont mobilisés afin de déterminer des critères ou des médicaments dont le rapport bénéfice-risque est défavorable et dont la prescription est déconseillée chez la personne âgée.

Nous nous limiterons à l'étude des critères explicites, c'est-à-dire basés sur des revues de la littérature et des opinions d'experts, orientés le plus souvent sur le médicament ou les pathologies. Ces outils sont fiables, faciles à mettre en place et peuvent être appliqués à une large population. Néanmoins, ces critères sont fixes et étant donné l'avancement important de la recherche scientifique, il est nécessaire de les actualiser régulièrement.

Les critères explicites présentés ci-dessous ne sont pas exhaustifs.

1. Critères de Beers.

Le premier à avoir réfléchi sur ce concept est Beers qui a établi, dès 1991, pour les personnes âgées en institution, une liste de médicaments dont la prescription n'était pas souhaitable (73).

La mise à jour de 2003 listait quarante-huit médicaments à éviter chez la personne âgée et vingt pathologies pouvant être favorisées par les médicaments potentiellement inappropriés. Les anticholinergiques cités comme médicaments à éviter étaient les myorelaxants, les antispasmodiques urinaires, l'amitriptyline, la doxépine, le disopyramide, les antispasmodiques digestifs et les antihistaminiques. Les troubles cognitifs pouvaient être favorisés par les barbituriques, les anticholinergiques, les antispasmodiques et les myorelaxants (74).

La dernière version de 2015 est applicable à toutes les personnes âgées de 65 ans et plus (vivant aux Etats-Unis), à l'exception des patients en soins palliatifs.

L'article cite les médicaments aux propriétés anticholinergiques comme induisant une augmentation du risque de déclin cognitif, la solution proposée étant de les éviter ou de limiter le nombre de médicaments ayant une activité anticholinergique chez une même personne. La qualité de la preuve est modérée et la force de la recommandation importante (75).

Bien qu'appliquée dans de nombreux pays européens, cette liste n'est pas adaptée à la pratique française en raison d'un grand nombre de thérapeutiques non utilisées en France mais également à une disparité quant aux pratiques médicales. Lors d'une étude des Trois Cités publiée en 2005, un consensus d'experts a réalisé une première adaptation de cette liste de Beers en évaluant les pratiques françaises. Cette étude mentionnait que 38,7% des prescriptions comportaient au moins un médicament jugé inapproprié chez la personne âgée de plus de 65 ans. Par exemple, les benzodiazépines à demi-vie longue ne devraient pas être prescrites chez les sujets âgés. Hors 9,2% des sujets étaient sous benzodiazépines à demi-vie longue. Par ailleurs, 6,4% étaient sous médicaments anticholinergiques (76).

2. Critères STOPP/START.

Les critères STOPP/START ont été développés en 2008. Ils permettent la détection des médicaments potentiellement inappropriés selon deux approches. La première approche consiste à identifier les médicaments considérés comme inappropriés chez la personne âgée de plus de 65 ans. Il s'agit de l'outil STOPP : Screening Tool of Older Person's Prescriptions. A contrario, l'outil START, pour Screening To Alert doctors to Right Treatment, permet de détecter les omissions de prescription médicamenteuse considérée comme appropriée en l'absence de contre-indication (77). Les médicaments inclus sont couramment utilisés en Europe occidentale.

Une mise à jour a été publiée en 2015. Les médicaments augmentant l'impact anticholinergique ont été retenus parmi les nouveaux critères STOPP (78).

3. Critères de Laroche.

Une liste de médicaments potentiellement inappropriés adaptée à la pratique française a été établie en 2007 par Marie-Laure Laroche pour les personnes âgées de 75 ans et plus. Les médicaments aux propriétés anticholinergiques étaient classés dans les rubriques « rapport bénéfice-risque défavorable » et « rapport bénéfice-risque et efficacité discutables » (79).

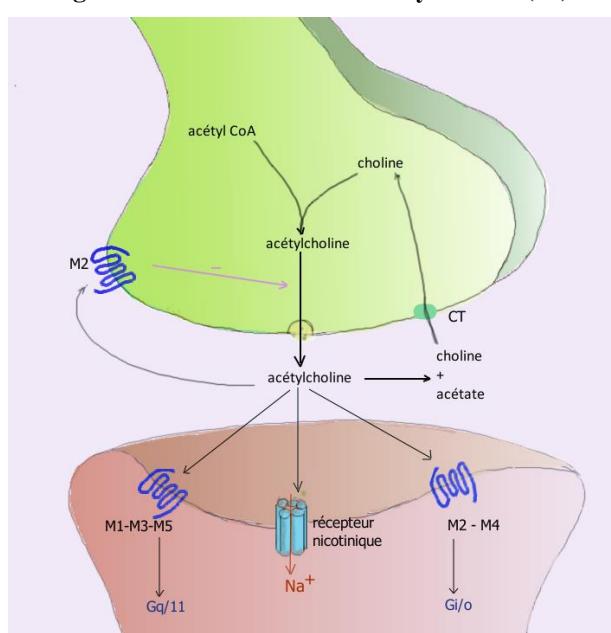
En 2014, à l'aide de ces critères, Beuscart et al. ont estimé la prévalence des médicaments potentiellement inappropriés à 32,6% dans une population de personnes âgées de 75 ans et plus du Nord-Pas-De-Calais. Les trois classes médicamenteuses les plus retrouvées étaient les vasodilatateurs cérébraux (29,8%), les médicaments anticholinergiques (24,2%) et les benzodiazépines de longue demi-vie (22%). Par ailleurs, 9,4% de la population générale et 24% de la population vivant en institution avaient une prescription marquée par un fort ou un très fort score anticholinergique (80).

C. Médicaments anticholinergiques et cognition.

1. Système cholinergique.

L'acétylcholine est la première substance dont le rôle de neurotransmetteur a pu être mis en évidence. Ce neurotransmetteur est produit par la choline-acétyl-transférase à partir de l'acétyl-coenzyme A et de la choline. Il est dégradé en acide acétique et choline par l'acétylcholinestérase (figure 2).

Figure 2 : Métabolisme de l'acétylcholine (81).



Les récepteurs cholinergiques sont de deux types : nicotiniques et muscariniques.

Les récepteurs muscariniques sont au nombre de cinq sous-types : M1, M3 et M5 qui présentent une activité excitatrice, M2 et M4 qui sont inhibiteurs. Les cinq types de récepteurs muscariniques ont été localisés dans le système nerveux central, avec une prédominance des récepteurs M1 au niveau de l'hippocampe et du néocortex, et une prédominance des récepteurs M2 dont la distribution cérébrale est diffuse. C'est par l'intermédiaire de ces récepteurs M1 et M2 que l'acétylcholine joue un rôle important dans la mémoire et l'apprentissage (82, 83).

2. Médicaments anticholinergiques.

2.1 Propriétés pharmacologiques.

Les médicaments aux propriétés anticholinergiques sont des inhibiteurs compétitifs réversibles de l'un des deux types de récepteurs de l'acétylcholine et sont classés en fonction des récepteurs atteints. On distingue les agents antimuscariniques qui agissent sur les récepteurs muscariniques de l'acétylcholine et les agents antinicotiniques qui agissent sur les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine.

Les effets anticholinergiques se réfèrent traditionnellement à un antagonisme des récepteurs muscariniques. Ainsi, par leur action sur les récepteurs M1 et M2 du système nerveux central, les anticholinergiques peuvent causer différents effets secondaires, comme l'apparition de troubles cognitifs latents ou déclencher des états confusionnels aigus (84).

2.2 Indications.

Le tableau 2 présente une liste non exhaustive de médicaments utilisés pour leurs propriétés anticholinergiques.

Tableau 2 : Médicaments anticholinergiques et leurs indications (85).

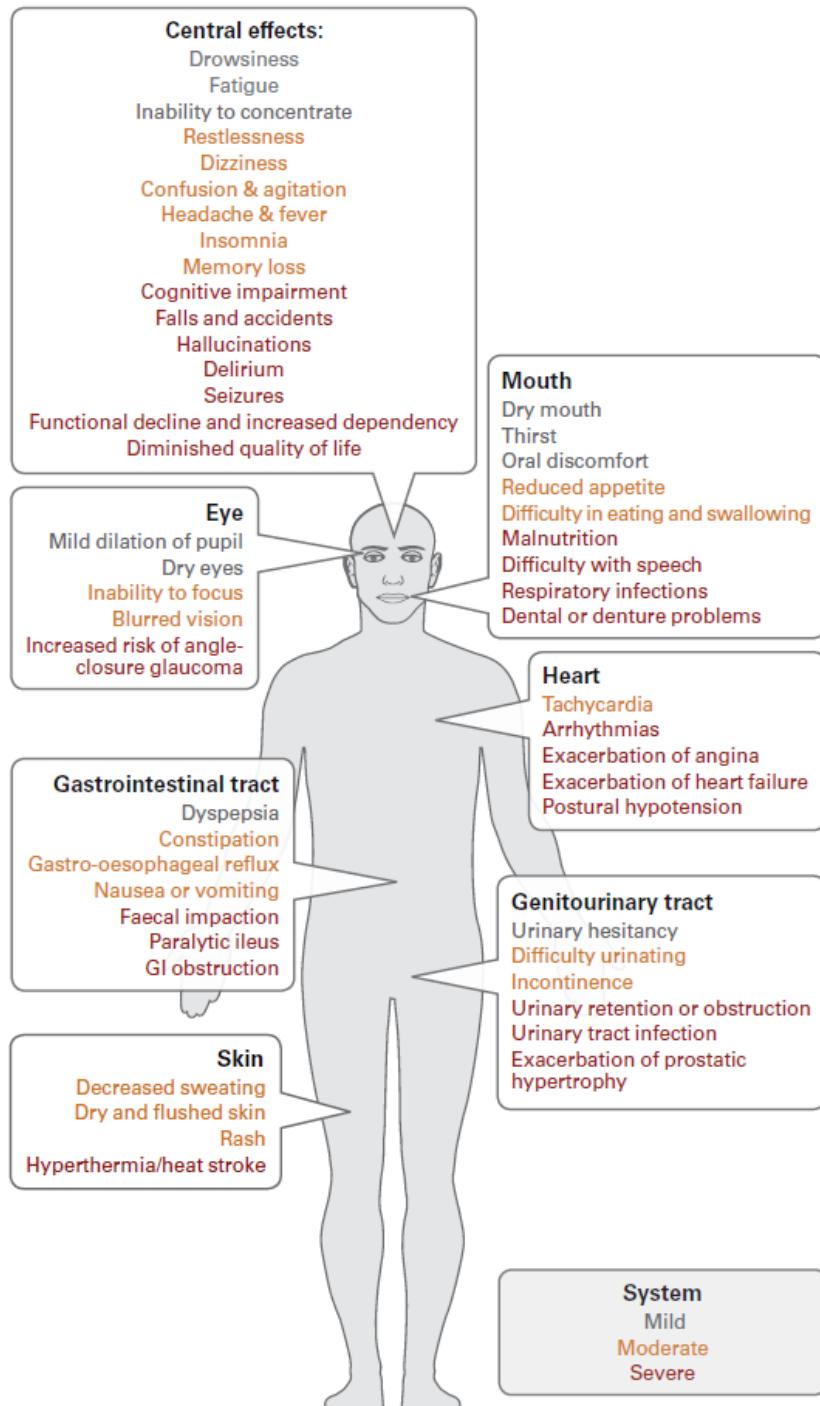
Pharmacodynamique	Dénomination Commune Internationale	Indications
Parasympatholytique de type atropinique.	Scopolamine.	Traitements en soins palliatifs des râles liés à l'encombrement des voies aériennes supérieures par excès de sécrétions salivaires.
Antiparkinsonien anticholinergique.	Bipéridène, trihexyphénidyle, tropatépine.	Maladie de Parkinson.
Antigoutteux, anti-inflammatoire.	Tiémonium.	Accès aigus microcristallins, prophylaxie des accès aigus de goutte.
Antispasmodique urinaire anticholinergique.	Oxybutynine, flavoxate, solifénacine, tolterodine, fésotérodone, trospium.	Incontinence urinaire par impériosités.
Anticholinergique.	Ipratropium, tiotropium.	Asthme, bronchopneumopathie chronique obstructive.
Antihistaminique H1.	Alimémazine, chlorphénamine, oxomémazine...	Toux.
Antispasmodique anticholinergique/prémédication en anesthésie/anti-arythmique/antidote.	Atropine injectable.	<ul style="list-style-type: none"> · Bloc auriculo-ventriculaire. · Traitement symptomatique des manifestations douloureuses aiguës liées aux troubles fonctionnels du tube digestif, des voies biliaires ou des voies urinaires. · Antidote spécifique dans les intoxications aiguës par les anticholinestérasiques (Vidal 2016).
Mydriatiques et cyclopégiques anticholinergiques.	Atropine, cyclopentolate, tropicamide.	Mydriase à visée diagnostique ou thérapeutique.

2.3 Effets indésirables.

A partir d'une cohorte prospective de personnes âgées de 65 ans et plus, Yayla et al. ont décrit les effets indésirables périphériques anticholinergiques les plus fréquents : la sécheresse buccale occupe la

première place, suivie par la sécheresse oculaire, la constipation, le flou visuel et les troubles urinaires (86). Des troubles de la mémoire et de l'attention ainsi qu'une confusion aiguë ont été décrits comme effets indésirables centraux des anticholinergiques (87). La figure 3 liste l'ensemble des effets indésirables secondaires aux anticholinergiques.

Figure 3 : Effets indésirables périphériques et centraux des médicaments anticholinergiques (88).



3. Anticholinergiques et personnes âgées.

3.1 Sensibilité accrue aux médicaments anticholinergiques.

Les sujets âgés sont plus sensibles aux effets anticholinergiques des médicaments que les personnes jeunes. Une cohorte longitudinale étudiant la santé cognitive et mentale chez des personnes jeunes (60 à 64 ans) sous anticholinergiques n'a pas mis en évidence de déclin cognitif au bout de quatre ans de suivi (89). Dans un essai contrôlé, randomisé et en double aveugle, l'injection de scopolamine à des sujets sains a eu pour conséquence une altération des tests de la cognition plus marquée chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes (90).

Différents facteurs peuvent expliquer cette sensibilité accrue.

3.1.1 Modifications de pharmacocinétique et de pharmacodynamique.

Des modifications physiologiques se produisent avec le vieillissement et sont à l'origine des risques d'effets indésirables médicamenteux, dont les effets anticholinergiques (tableau 3) (91).

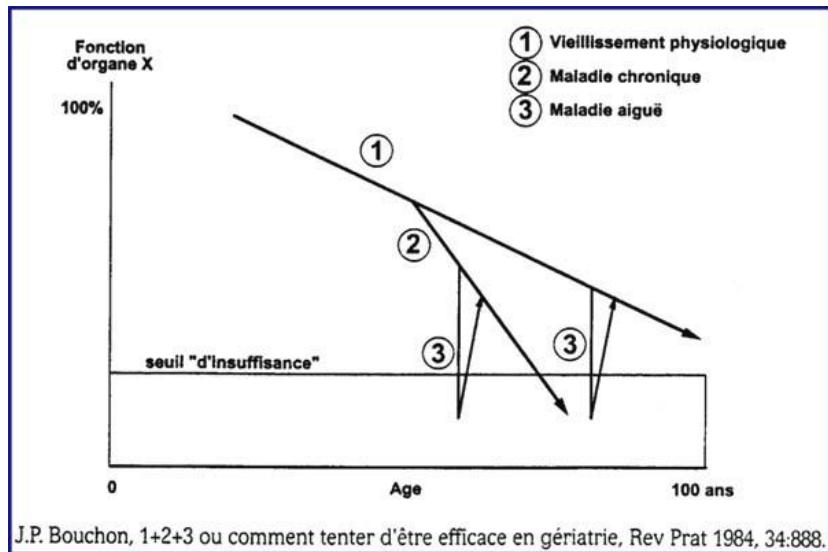
Tableau 3 : Facteurs pharmacocinétiques et pharmacodynamiques favorisant la iatrogénie anticholinergique.

Modifications de la pharmacocinétique (92).	- Diminution des clairances rénale et hépatique ; - Augmentation du volume de distribution des médicaments liposolubles suite à la diminution de la masse musculaire et au gain de masse grasse ; - Diminution de la liaison aux protéines en cas d'hypoalbuminémie.
Modifications de la pharmacodynamique (92).	- Diminution de la synthèse de l'acétylcholine. - Diminution du nombre de récepteurs cholinergiques centraux. - Augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique et réduction des glycoprotéines-p (93).

3.1.2 Homéostasie.

Au cours du vieillissement, les mécanismes d'homéostasie sont réduits progressivement : suite à une perturbation d'une fonction physiologique, le retour à l'état initial sera plus long pour une personne âgée (94). Ce concept de décompensation fait intervenir trois éléments (figure 4) : les effets du vieillissement qui réduisent progressivement les réserves, les affections chroniques surajoutées qui altèrent les fonctions et les facteurs de décompensation souvent multiples et associés chez un même patient (iatrogénie, affections médicales aiguës et stress psychologique).

Figure 4 : 1+2+3 en gériatrie (d'après J.P. Bouchon) (94).

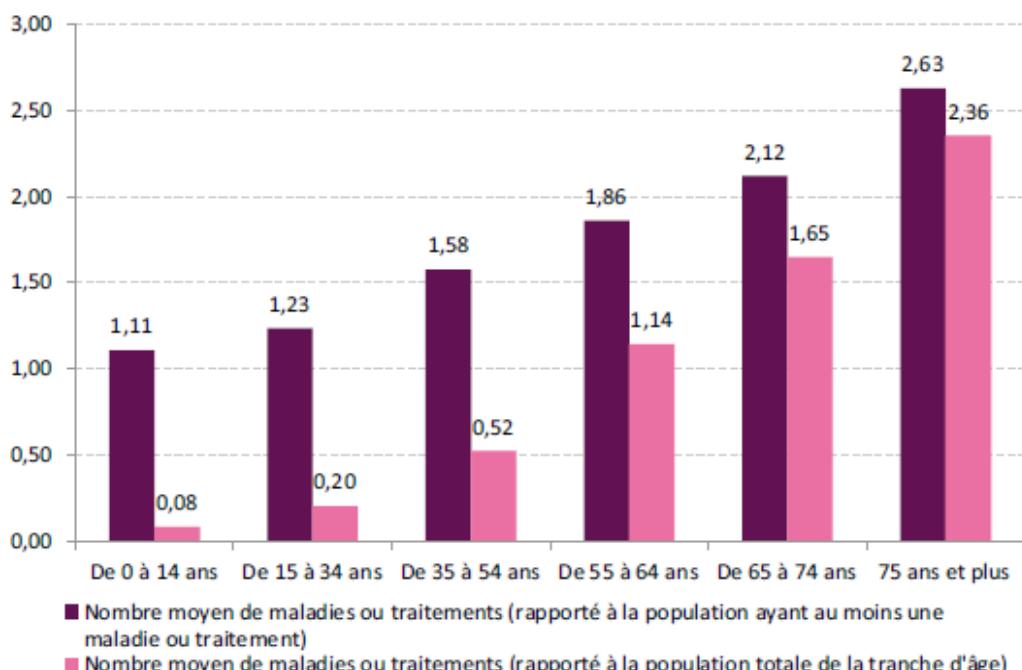


En cas de décompensation, la capacité de récupération est dépassée et la fonction considérée (cognitive ou autre) passe sous le seuil d'insuffisance.

3.1.3 Polypathologie et polymédication.

La fréquence des pathologies chroniques augmente avec l'âge. En 2013, au moins trois pathologies chroniques étaient retrouvées chez 18 % des hommes entre 75 et 79 ans (9 % pour les femmes) et chez 30 % des hommes entre 85 et 89 ans (18 % pour les femmes) (95). La polypathologie devient aussi beaucoup plus fréquente dans les classes d'âge les plus élevées (figure 5).

Figure 5 : Nombre moyen de pathologies et traitements en fonction de l'âge en 2011 (46).



En 2011, une personne de 75 ans ou plus, suivie régulièrement pour une maladie donnée, avait en moyenne une consommation de 2,6 médicaments (2,1 dans la classe d'âge précédente). L'accélération était plus marquée encore si l'on rapportait le nombre de maladies à la population totale de la classe d'âge (2,4 pour les plus de 75 ans, 1,6 pour les 65-74 ans) car la prévalence globale des pathologies augmentait parallèlement (46).

La polypathologie conduit à la polymédication. L'Enquête sur la Santé et la Protection Sociale de 2002, comme les précédentes, a montré que le taux de consommateurs de médicaments augmentait de façon considérable lorsque l'état de santé se dégradait (96).

En 2015, Huon et al. ont étudié la consommation des médicaments chez les personnes âgées de 65 ans et plus en se basant sur les médicaments remboursés par l'Assurance Maladie en France. Le pourcentage de personnes prenant des médicaments était de 55,9% chez celles âgées de 40 à 49 ans, contre 88,6% chez celles âgées de 80 à 89 ans et de 26,3% chez les centenaires. Le nombre moyen de médicaments prescrits était de six à sept médicaments différents chez les personnes âgées de 70 à 79 ans et de plus de huit médicaments après 80 ans (97).

Cette polymédication est un facteur de risque de prescription inappropriée chez les personnes âgées de 65 ans et plus (2, 98) et majore le risque d'interactions médicamenteuses et d'accidents iatrogéniques en grande partie évitables (99, 100).

3.2 Prévalence de la prescription anticholinergique.

Malgré cette vulnérabilité, la tendance évolutive de la prescription des médicaments aux propriétés anticholinergiques chez les personnes âgées de 65 ans et plus était croissante entre 1995 et 2010 selon une étude réalisée en Ecosse (101). La prévalence de la prescription de ces médicaments atteignait une proportion d'une personne âgée (non institutionnalisée et vivant aux Etats-Unis) sur dix sous anticholinergiques en 2010 (102).

3.3 Médicaments anticholinergiques « cachés » - impact anticholinergique.

En 1991, environ six cent médicaments présentant une activité anticholinergique étaient recensés sur le marché américain. Une étude de 1992 a révélé que, parmi les vingt-cinq médicaments les plus prescrits chez les personnes âgées, quatorze avaient des effets anticholinergiques dont dix des effets anticholinergiques centraux (ranitidine, codéine, dipyridamole, warfarine, isosorbide, théophylline, nifédipine, digoxine, lanoxine et prednisolone) (103).

Nous avons vu précédemment que certains médicaments étaient utilisés pour leurs propriétés anticholinergiques. En revanche, d'autres médicaments n'ont pas cette propriété principale mais sont responsables d'effets indésirables anticholinergiques (tableau 4).

Tableau 4 : Médicaments présentant des effets indésirables anticholinergiques (104).

Drugs with anticholinergic side-effects	
Antiarrhythmics	Disopyramide, procainamide, quinidine
Antidiarrhoeals	Diphenoxylate/atropine, tincture of belladonna
Antihistamines	Diphenhydramine, chlorphenamine, clemastine, dexchlorpheniramine, hydroxine, mepyramine (pyrilamine), promethazine
Skeletal muscle relaxants	Cyclobenzaprine, orphenadrine
Anti-ulcer drugs	Propantheline
Antidepressants	Amitriptyline, imipramine, doxepin, trimipramine, nortriptyline, protriptyline, amoxapine, maprotiline, clomipramine
Antipsychotics	Chlorpromazine, thioridazine, clozapine, fluphenazine, prochlorperazine, thiothixene

La toxicité anticholinergique est souvent le résultat d'un effet cumulé de plusieurs médicaments pris simultanément et capables d'induire des effets anticholinergiques défavorables, plutôt que d'un élément isolé, d'où la notion d'impact anticholinergique (105). Pour exemple, dans une population de femmes âgées, Parkinson et al. ont récemment démontré qu'un puissant impact anticholinergique médicamenteux résultait de la prise de plusieurs médicaments possédant chacun un faible potentiel anticholinergique, plutôt que de la prise de médicaments ayant chacun un fort potentiel (106).

4. Evaluation de l'impact anticholinergique.

Des méthodes *in vitro* et plusieurs échelles ont été développées dans le but d'estimer l'impact anticholinergique induit par les médicaments et de prédire le risque d'effets indésirables anticholinergiques chez des personnes âgées polymédiquées.

4.1 Principale méthode *in vitro* : l'activité anticholinergique sérique.

Un dosage radio-immunologique a été développé pour quantifier l'impact anticholinergique global d'un sujet à partir de son sérum. Cette méthode permet de mesurer l'activité anticholinergique des médicaments et de leurs métabolites actifs en mesurant leur affinité pour les récepteurs muscariniques dans le sérum du sujet (107).

Ce dosage est le « gold standard » dans la quantification de l'impact anticholinergique malgré ses limites : test coûteux, non accessible à tous les praticiens, non standardisé et dont l'interprétation en pratique courante est difficile. De plus, ce test serait limité à la mesure de l'activité anticholinergique périphérique, ne tenant pas compte du passage de la barrière hémato-méningée et des concentrations au niveau du système nerveux central (108).

4.2 Principales échelles d'évaluation de l'impact anticholinergique.

Ne serons développées dans le tableau 5 que les quatre échelles les plus citées dans la littérature : l'ADS, l'ARS, l'ACB (Annexe II) et le DBI (109).

Tableau 5 : Principales échelles d'évaluation de l'impact anticholinergique.

Echelles	Généralités, Méthodologie	Avantages	Limites
Anticholinergic Drug Scale (ADS) (110)	<ul style="list-style-type: none"> - Développée en 2006. - Elaborée à partir du niveau d'activité anticholinergique sérique de nombreux médicaments (revue de la littérature) et de l'activité anticholinergique évaluée par un clinicien à l'aide du dosage radio-immunologique de l'affinité entre les médicaments et les récepteurs muscariniques de rats. - 117 médicaments. 	<ul style="list-style-type: none"> - Le score ADS total est significativement associé à l'AAS (gold standard) (110) mais ne requiert pas de laboratoire. - Inclut les topiques ophtalmiques et les traitements inhalés. - Spécifique des effets indésirables anticholinergiques périphériques (111). 	<ul style="list-style-type: none"> - Ne prend pas en compte la posologie médicamenteuse. - Potentiel limité pour prédire le risque clinique d'effets indésirables anticholinergiques centraux (111).
Anticholinergic Risk Scale (ARS) (112)	<ul style="list-style-type: none"> - Développée en 2008. - Elaborée à partir d'une large revue de la littérature et du calcul des constantes de dissociation pour les récepteurs cholinergiques des 500 médicaments les plus fréquemment prescrits. - 49 médicaments. 	<ul style="list-style-type: none"> - L'ARS tente de mesurer à la fois les effets anticholinergiques centraux et périphériques des médicaments. 	<ul style="list-style-type: none"> - Validité externe limitée (vétérans hommes). - Exclusion de nombreux traitements couramment utilisés chez les personnes âgées. - Ne tient pas compte de la dose des médicaments.

Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB) (15)	<ul style="list-style-type: none"> - Développée en 2008 et mise à jour en 2012. - Etablie à partir d'une revue de la littérature. - 88 médicaments. - Les médicaments de cette liste ont été retenus dans les critères de Beers 2012. 	<ul style="list-style-type: none"> - Spécifique des effets indésirables sur la cognition. - Validation dans une étude longitudinale : perte de 0,33 point au MMSE en cas de prise d'anticholinergiques dans une cohorte de personnes âgées de 65 ans et plus (20). 	<ul style="list-style-type: none"> - Le score ACB n'inclut pas les topiques et les médicaments inhalés. - Ne prend pas non plus en compte les doses des médicaments.
Drug Burden Index (DBI) (113)	<ul style="list-style-type: none"> - Développé en 2007. - Cet outil mesure, à partir d'une formule unique, l'exposition aux médicaments anticholinergiques et sédatifs. $DBI = \sum \frac{Dj}{Dj + \delta}$ <p>Dj : dose journalière prescrite δ : dose minimale recommandée</p> - 74 médicaments. 	<ul style="list-style-type: none"> - Inclut aussi les médicaments sédatifs. - Prise en compte de la posologie des médicaments. - Un score DBI élevé est associé à une baisse des performances physiques et cognitives chez la personne âgée (113). - La formule a été modifiée afin d'être applicable à l'international. 	<ul style="list-style-type: none"> - L'utilisation du DBI est pour le moment limitée à la recherche. Il pourrait pourtant aider à la « déprescription ». - L'estimation de l'exposition à différentes formes d'administration (topiques cutanés type crèmes ou patchs, topiques ophthalmiques) n'a pas été clairement étudiée.

4.3 Application des échelles anticholinergiques.

4.3.1 Critères de jugement étudiés.

Divers critères de jugement ont été étudiés chez les personnes âgées à l'aide de ces échelles. Une exposition anticholinergique a par exemple été associée à :

- La survenue de chutes (114) ;
- Un déclin cognitif et fonctionnel (115) ;

- Une augmentation du risque d'hospitalisation (116) ;
- Une augmentation de la mortalité (117).

Une récente revue de la littérature a précisé que l'exposition aux anticholinergiques avait été reliée aux troubles cognitifs (avec l'ARS, l'ACB et le DBI) et aux performances fonctionnelles (avec l'ARS et le DBI). Il n'y avait cependant pas de relation claire avec la mortalité. Le score ADS était le seul pour lequel il n'avait pas été mis en évidence de relation avec les variables énoncées ci-dessus. Les auteurs soulignaient aussi la variabilité des résultats obtenus lorsque ces échelles étaient appliquées à une population de personnes âgées (118).

4.3.2 Différences et limites.

La revue de Mayer et al. a comparé treize échelles (119). Elle a retenu les différences suivantes :

- Des méthodes d'élaboration différentes (revues de la littérature, avis d'experts...) les rendant difficilement comparables ;
- Le nombre de médicaments inclus dans les échelles variait de 17 à 154 ;
- De larges disparités existaient dans le classement des médicaments selon leur potentiel anticholinergique.

Afin d'observer les conséquences de ces différences, Pont et al. ont comparé les ordonnances d'une population d'hommes âgés de 70 ans et plus selon quatre échelles, ADS, ARS, ACB et DBI : moins de 50% des sujets ont été classés dans la même catégorie d'impact anticholinergique par les quatre scores (120).

Ces listes de médicaments sont non exhaustives et présentent aussi l'inconvénient de devoir être mises à jour régulièrement.

Il n'existe pas de méthode standardisée ou de consensus pour quantifier l'impact anticholinergique des médicaments. Pourtant, son estimation pourrait être un moyen de diminuer le risque d'effets indésirables centraux des médicaments anticholinergiques et d'optimiser la polymédication chez les personnes âgées (121).

5. Justification du travail.

Nous avons vu que l'échelle ACB était spécifique de l'évaluation des effets indésirables des anticholinergiques sur la cognition (15).

5.1 Ce que l'on sait.

L'échelle ACB a été appliquée dans des populations de personnes à risque de troubles cognitifs afin de déterminer l'impact anticholinergique de leurs prescriptions. Ainsi, dans un échantillon d'insuffisants cardiaques congestifs chroniques, le score ACB moyen a permis de montrer que l'impact cognitif des médicaments anticholinergiques de ces sujets était important, que l'on considère le traitement dans sa globalité ou uniquement les traitements à visée cardiovasculaire (122).

Dans l'étude REPOSI, les sujets âgés de 65 ans et plus, sans antécédent de démence, exposés aux anticholinergiques selon l'ACB, avaient de moins bons résultats aux tests cognitifs que ceux qui ne l'étaient pas (123).

Cai et al. ont montré l'existence d'une association entre l'impact anticholinergique ACB et le risque de développer des troubles cognitifs. Toutefois, une telle association requérait un fort score anticholinergique et une exposition anticholinergique continue d'au moins quatre-vingt-dix jours (124).

5.2 Ce que l'on ne sait pas.

Peu d'études ont exploré l'exposition anticholinergique de façon longitudinale.

La revue de Fox et al. datant de 2014 a trouvé dans la littérature dix études ne mettant pas en évidence d'association significative entre les médicaments anticholinergiques (ACB) et les fonctions cognitives. Parmi ces études, trois d'entre elles étaient des études transversales ou ne présentaient qu'un court suivi des sujets inférieur à deux ans. La plupart utilisaient essentiellement le MMSE (125).

Le choix des différentes méthodes pour définir l'exposition aux médicaments anticholinergiques et le déclin cognitif pourrait avoir un effet significatif sur le résultat des études pharmaco-épidémiologiques (18), de même que le type d'étude et la durée du suivi.

L'échelle ACB est l'échelle validée la plus utilisée dans les études (126). C'est une des raisons pour lesquelles nous l'avons choisie pour notre étude longitudinale.

Matériel et Méthodes

I. Méthodologie de la recherche bibliographique.

La recherche bibliographique a été réalisée de septembre à décembre 2015, avec des mises à jour en février, juin et août 2016. Elle a été effectuée en langue anglaise ou française.

Les mots-clés étaient :

- Anticholinergic drugs, atropinic drugs, antimuscarinic drugs, anticholinergic activity, anticholinergic burden ;
- Inappropriate medications, Drug Burden Index, risk scales, Anticholinergic Risk Scale, Anticholinergic Drug Scale, Anticholinergic Cognitive Burden scale ;
- Adverse drug reactions, drug-related side effects ;
- Cognition, cognitive impairment, dementia, Alzheimer's Disease, delirium, function, physical activity, falls, hospitalization, mortality ;
- Aged, elderly, oldest old, older people.

Ils permettaient de formuler des équations de recherche dans les différentes bases de données en faisant varier les formules.

Les bases de données et moteurs de recherche utilisés étaient : Pubmed Medline, EM|Premium (Elsevier Masson), SUDOC, E-Vidal, Google et Google Scholar. Les sites de l'OMS, de la HAS, de l'INSEE, de l'INSERM, de l'INED et Ameli ont été consultés.

Un autre document ressource a été utilisé pour ce travail, il s'agit d'une thèse de pharmacie portant sur « Charge médicamenteuse anticholinergique et sédative et troubles neurocognitifs : liens entre fonctions cognitives globales et Drug Burden Index. Etude interventionnelle TROC-MED (TROubles Cognitifs et MEDicaments) : protocole de faisabilité » (127).

II. Question, hypothèse et objectif de l'étude.

A. Question de recherche.

Quel est l'effet au long cours (10 ans, de 2001/2002 à 2011/2012) de la prise de médicaments définis comme anticholinergiques par l'échelle Anticholinergic Cognitive Burden sur les fonctions cognitives dans une population de personnes âgées en bonne santé ?

B. Hypothèse.

Les personnes âgées de 65 ans et plus, exposées au long cours aux médicaments anticholinergiques (ACB), présentent un déclin de leurs performances cognitives plus important que les personnes âgées non exposées ou exposées de façon intermittente.

C. Objectif.

Evaluer l'effet de la prise de médicaments définis comme anticholinergiques selon l'échelle ACB, au long cours (10 ans), sur les fonctions cognitives d'une population de personnes âgées de 65 ans et plus, indemnes de troubles cognitifs à l'inclusion.

III. Type d'étude.

Nous avons réalisé une étude longitudinale portant sur les données de la cohorte PROOF.

IV. Cohorte PROOF : PROgnostic indicators OF cardiovascular and cerebrovascular events (128).

A. Objectif principal et type d'étude.

L'objectif initial de l'étude PROOF était d'évaluer l'effet des marqueurs de l'activité du système nerveux autonome et de leur évolution sur la survenue d'événements cardiovasculaires ou cérébrovasculaires. Il s'agit d'une étude observationnelle prospective, type cohorte, dont la promotion a été assurée par le Centre Hospitalo-Universitaire de la ville de Saint-Etienne. L'inclusion des sujets a eu lieu de janvier 2001 à décembre 2002.

B. Population cible et son recrutement.

Etaient éligibles les habitants de la ville de Saint-Etienne, âgés de 65 ans à la date d'inclusion (âge d'entrée à la retraite avec les modifications du mode de vie que cela implique). Ils ont été sélectionnés à partir des listes électorales de la ville, régulièrement mises à jour.

Les critères d'inclusion et d'exclusion sont résumés dans le tableau 6.

Tableau 6 : Critères d'inclusion et d'exclusion des sujets de la cohorte PROOF (128).

Inclusion criteria	Exclusion criteria
65th birthday at the time of inclusion	Prior myocardial infarction
Informed consent signed	Prior stroke
	Heart failure
	Atrial fibrillation
	Insulin-treated diabetes mellitus
	Cardiac pacemaker
	Disease limiting life expectancy to <5 years
	Contraindication to brain MRI
	Living in an institution
	Intention to move during the next 2 years

La cohorte était finalement constituée de 1011 volontaires âgés de 65 ans à l'inclusion, vivant de façon autonome à leur domicile, dont le risque d'évènements cardiaques était faible en dehors de leur âge.

Les caractéristiques des 1011 sujets étaient comparables à celles de la population générale française âgée de 65 ans et plus en termes de sexe et de niveau d'éducation selon les données démographiques de l'INSEE.

C. Suivi.

Il y a eu quatre évaluations successives des sujets : à l'inclusion (janvier 2001/décembre 2002 ou t0), puis de janvier 2003 à décembre 2004 (t1), de janvier 2006 à décembre 2008 (t2) et de janvier 2009 à décembre 2012 (t3).

Les sujets étaient évalués de la façon suivante :

- Recueil des données sociodémographiques (sexe, âge, niveau d'éducation) ;
- Recherche des antécédents médicaux, des facteurs de risque cardiovasculaire, de la consommation de tabac et d'alcool, des traitements et examen clinique avec poids, taille, mesure de la tension artérielle ;
- Données biologiques via un laboratoire indépendant : glycémie à jeun, cholestérol total, HDL-cholestérol et triglycérides ;
- Evaluation neuropsychologique : cognitive, recherche de dépression selon le questionnaire QD2A (129) et d'anxiété selon la version française du « Goldberg Scale » (130).

D. Ethique.

Le Centre Hospitalo-Universitaire de Saint-Etienne et le Comité Consultatif de Protection des Personnes en matière de Recherche Biomédicale de la Loire ont approuvé l'étude PROOF. La Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés a donné son consentement pour la collecte des données. Tous les sujets ont fourni un consentement éclairé signé.

V. Score et médicaments anticholinergiques : effets sur le vieillissement cognitif.

A. Population étudiée.

Les personnes incluses dans notre étude, âgées de 65 à 67 ans en 2001/2002, appartiennent à la population de la cohorte PROOF (N=1011). Nous rappelons que cette population était indemne de facteurs de risque cardiovasculaire et de troubles cognitifs à l'inclusion.

Un total de 418 personnes (41,3%) a été intégré dans l'analyse longitudinale. Les 593 personnes exclues (58,7%) étaient les perdus de vue ou les sujets pour lesquels il manquait des données thérapeutiques et/ou neuropsychologiques lors d'une ou plusieurs étapes du suivi.

B. Médicaments de la population PROOF.

1. Inventaire.

Le recueil des médicaments a été réalisé à chaque évaluation, lors de l'interrogatoire médical par le centre de recherche, à partir de la dernière ordonnance en vigueur. Les sujets devaient aussi signaler les médicaments pris en automédication.

Les médicaments pris régulièrement (tous les jours ou minimum une fois par semaine) ainsi que ceux prescrits à la demande ou en si besoin ont été inclus. Notre analyse comprenait aussi les médicaments pris à court terme (antalgiques en contexte douloureux, antibiotiques en contexte infectieux).

La polymédication a été définie comme la prise concomitante de cinq médicaments ou plus (1).

2. Mesure du score anticholinergique.

L'impact anticholinergique de chaque sujet a été calculé selon le score ACB (15). Les caractéristiques de cette échelle ont été détaillées dans l'état des lieux (tableau 5, page 36).

Les médicaments ont été identifiés comme ayant des propriétés anticholinergiques :

- Absentes : ACB=0 ;
- Possibles : ACB=1 : médicaments avec un possible effet anticholinergique sur la cognition, démontré *in vitro* par son affinité pour les récepteurs muscariniques ou par le calcul du niveau de l'AAS, mais sans preuve clinique pertinente d'effets indésirables cognitifs ;
- Définies : ACB=2-3 : médicaments dont l'effet anticholinergique modéré ou sévère sur la cognition a été clairement établi cliniquement. Les médicaments des scores 2 ou 3 se différencient par leur faculté à entraîner une confusion et leur propriété à pénétrer ou non la barrière hémato-encéphalique.

L'exposition anticholinergique cumulée de chaque sujet a été calculée en faisant la somme des scores anticholinergiques de chacun de leurs médicaments.

Trois versions de l'échelle ACB ont été appliquées : la version 2008 (Annexe II), la version actualisée de 2012 (Annexe III) et l'association des deux versions 2008 et 2012 ou ACB 2008_2012 (Annexe IV), l'exposition aux médicaments de la version 2008 et retirés de la version 2012 (suite au retrait du marché des médicaments) ayant bien eu lieu dans la cohorte PROOF suivie depuis 2001/2002.

La mise à jour de 2012 a été établie à partir d'une revue de la littérature portant sur les publications reconnaissant les médicaments capables d'induire des effets indésirables cognitifs de par leurs propriétés anticholinergiques (131). Vingt-trois médicaments étaient éligibles : sept ont été exclus pour manque de preuves concernant leur activité anticholinergique, dix ont été ajoutés dans la liste ACB=1, un dans la liste ACB=2 et cinq dans la liste ACB=3 (tableau 7).

Tableau 7 : Mise à jour 2012 de l'échelle ACB, médicaments étudiés et/ou ajoutés (132).

Medications Reviewed in 2012 Update

Medications Added with Score of 1:	Medications Added with Score of 2:	Medications Added with Score of 3:
Aripiprazole (Abilify™)	Nefopam (Nefogesic™)	
Asenapine (Saphris™)		
Cetirizine (Zyrtec™)		
Clidinium (Librax™)		
Desloratadine (Claritin™)	Doxylamine (Unisom™, others)	
Iloperidone (Fanapt™)	Fesoterodine (Toviaz™)	
Levocetirizine (Xyzal™)	Propiverine (Detrunorm™)	
Loratadine (Claritin™)	Solifenacina (Vesicare™)	
Paliperidone (Invega™)	Trospium (Sanctura™)	
Venlafaxine (Effexor™)		

Medications Reviewed But NOT Added:	Criteria for Categorization:
Fexofenadine (Allegra™)	Score of 1: Evidence from in vitro data that chemical entity has antagonist activity at muscarinic receptor.
Gabapentin (Neurontin™)	
Topiramate (Topamax™)	Score of 2: Evidence from literature, prescriber's information, or expert opinion of clinical anticholinergic effect.
Levetiracetam (Keppra™)	
Tamoxifen (Nolvadex™)	
Nizatidine (Axid™)	Score of 3: Evidence from literature, expert opinion, or prescribers information that medication may cause delirium.
Duloxetine (Cymbalta™)	

Pour l'analyse transversale à t0, les sujets ont été répartis en trois groupes :

- (1) Les sujets qui ne prenaient aucun médicament ;
- (2) Les sujets prenant des médicaments dont le score ACB était nul ;
- (3) Les sujets exposés aux anticholinergiques, c'est-à-dire prenant des médicaments et dont le score ACB total était supérieur ou égal à 1.

Dans un second temps, notre objectif étant d'évaluer l'effet des anticholinergiques au cours du temps, les sujets ont été répartis en quatre groupes :

- (a) « Les exposés continus » : prise d'au moins un médicament anticholinergique (ACB=1, 2 ou 3) à t0 et à t2 ;
- (b) « Les exposés prévalents » : prise d'au moins un médicament anticholinergique à t0 mais pas à t2 ;
- (c) « Les exposés incidents » : prise d'au moins un médicament anticholinergique à t2 mais pas à t0 ;
- (d) « Les non exposés » : aucun médicament anticholinergique n'a été relevé à t0 et à t2.

Les « exposés intermittents » regroupaient les « exposés prévalents » et les « exposés incidents ».

C. Tests d'évaluation cognitive.

Différents domaines de la cognition ont été testés parmi lesquels la mémoire, la vitesse de traitement de l'information, l'attention et les fonctions exécutives.

Les outils utilisés sont détaillés dans le tableau 8.

Tableau 8 : Domaines de la cognition évalués et tests neuropsychologiques utilisés.

Domaines testés	Outils neuropsychologiques (Annexe V)
	<ul style="list-style-type: none">- Mini-Mental State Examination (133) : le MMSE permet un dépistage rapide de déficits cognitifs selon une série de questions portant sur l'orientation dans le temps et l'espace, le rappel immédiat de trois mots, l'attention, le rappel différé des trois mots, le langage et les praxies constructives. Un score inférieur ou égal à vingt-quatre points (sur un total de trente) permet d'évoquer un état de conscience altéré et d'orienter vers le diagnostic de démence.
Mémoire épisodique	<ul style="list-style-type: none">- Test de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI 16) (134) : test adapté de l'épreuve Free and Cued Selective Reminding test de Grober et Buschke (135). Evaluation de l'encodage, du rappel libre et du stockage. Le test est composé de seize mots appartenant à seize catégories sémantiques différentes et comprend successivement une phase de contrôle de l'encodage, un rappel indicé immédiat, trois essais successifs de rappels libres et indicés, une phase de rappels libres et indicés différés, suivie par une phase de reconnaissance (score de 0 à 48).
Mémoire visuelle à court terme	<ul style="list-style-type: none">- Test de rétention visuelle de Benton (forme C) (136) : des dessins sont présentés pendant dix secondes chacun puis reproduits immédiatement de mémoire par le sujet. Un premier score sera constitué par le nombre de dessins corrects. Le deuxième système de correction retenu, appelé « note d'erreur », tient compte des types particuliers d'erreurs faites par le sujet et permet d'obtenir un indice d'efficience générale. La limite supérieure du total des erreurs est de vingt-quatre.
Mémoire de travail	<ul style="list-style-type: none">- Test d'empan de chiffres (137) : le sujet doit répéter dans l'ordre des séries de chiffres de plus en plus longues, d'avant en arrière puis d'arrière en avant ou empan endroit et empan envers (backward and forward digit span). La tâche la plus classique est celle de la mémoire de chiffres extraite de l'échelle d'intelligence pour adultes de Wechsler (WAIS-III).

Fonctions exécutives	<ul style="list-style-type: none"> - Trail Making Test-B (138) : l'objectif du test est de relier, en alternance, des chiffres (de 1 à 13) dans l'ordre croissant et des lettres dans l'ordre alphabétique (de A à L). Le TMT-B permet d'apprécier la flexibilité cognitive. - Test de Stroop (139) : l'effet Stroop est l'interférence que produit une information non pertinente au cours de l'exécution d'une tâche cognitive. La difficulté à ignorer ou à « filtrer » l'information non pertinente se traduit par un ralentissement du temps de réaction et une augmentation du pourcentage d'erreurs. La situation expérimentale imaginée par John Ridley Stroop en 1935 consiste à faire dénommer la couleur de mots dont certains sont eux-mêmes des noms de couleurs (qu'il s'agit donc d'ignorer). Le test de Stroop vise à évaluer l'attention sélective ou les capacités d'inhibition. - Fluences sémantiques et alphabétiques (140) : <ol style="list-style-type: none"> 1. Epreuve de fluence verbale catégorielle ou set test d'Isaacs : le set test d'Isaacs est un test de fluence verbale sémantique. Le sujet doit produire le plus de mots possibles appartenant à quatre catégories sémantiques différentes (animaux dans l'étude PROOF) en une minute pour chaque catégorie. 2. Epreuve de fluence verbale littérale : la tâche de fluence littérale consiste à générer le plus de mots français possibles commençant par une lettre donnée en une minute, la lettre « p » dans l'étude PROOF. - Test des similitudes de la WAIS III (137) : le sujet doit trouver la ressemblance, le point commun entre deux mots (exemple : table et chaise). L'exercice est composé de dix-neuf paires de mots.
Rapidité du traitement de l'information et attention	<ul style="list-style-type: none"> - Trail Making Test-A (138) : l'objectif du TMT-A est de relier le plus rapidement possible et dans l'ordre croissant des chiffres (de 1 à 25) répartis de façon aléatoire sur une feuille. Le score TMT-A permet d'évaluer la rapidité idéo-motrice. - Test de Stroop (Color-Word test). - Digit Symbol Substitution Test (DSST) (141) ou code test : le code test se présente sous la forme d'une table de correspondance entre neuf chiffres et neuf symboles. Sous cette table, des lignes de chiffres et de cases vides sont présentées. En se servant du modèle qui figure en haut de la page, le sujet doit compléter le plus de cases possibles en écrivant sous chaque chiffre proposé le symbole correspondant. Le score total est le nombre de cases correctement remplies en quatre-vingt-dix secondes (136).

D. Calendrier de l'étude.

La saisie des données sur les antécédents médicaux et les pathologies évolutives a été accomplie à l'inclusion en 2001/2002.

Le recueil sur les traitements médicamenteux des sujets a été réalisé en 2001/2002 (t0), 2003/2004 (t1), 2006/2008 (t2) et 2009/2012 (t3).

L'évaluation neurocognitive a eu lieu parallèlement, à l'inclusion et en 2009/2012.

E. Critère de jugement.

Le principal critère de jugement étudié était l'évolution au cours du temps des mesures répétées de la mémoire épisodique verbale, de la mémoire visuelle à court terme, de la mémoire de travail, de la vitesse de traitement de l'information, de l'attention et des fonctions exécutives dans les groupes de sujets âgés exposés ou non aux anticholinergiques.

F. Analyse des données.

Les données de la base PROOF des années 2001/2002, 2003/2004, 2006/2008 et 2009/2012 ont été extraites dans un fichier Excel, analysées et exploitées.

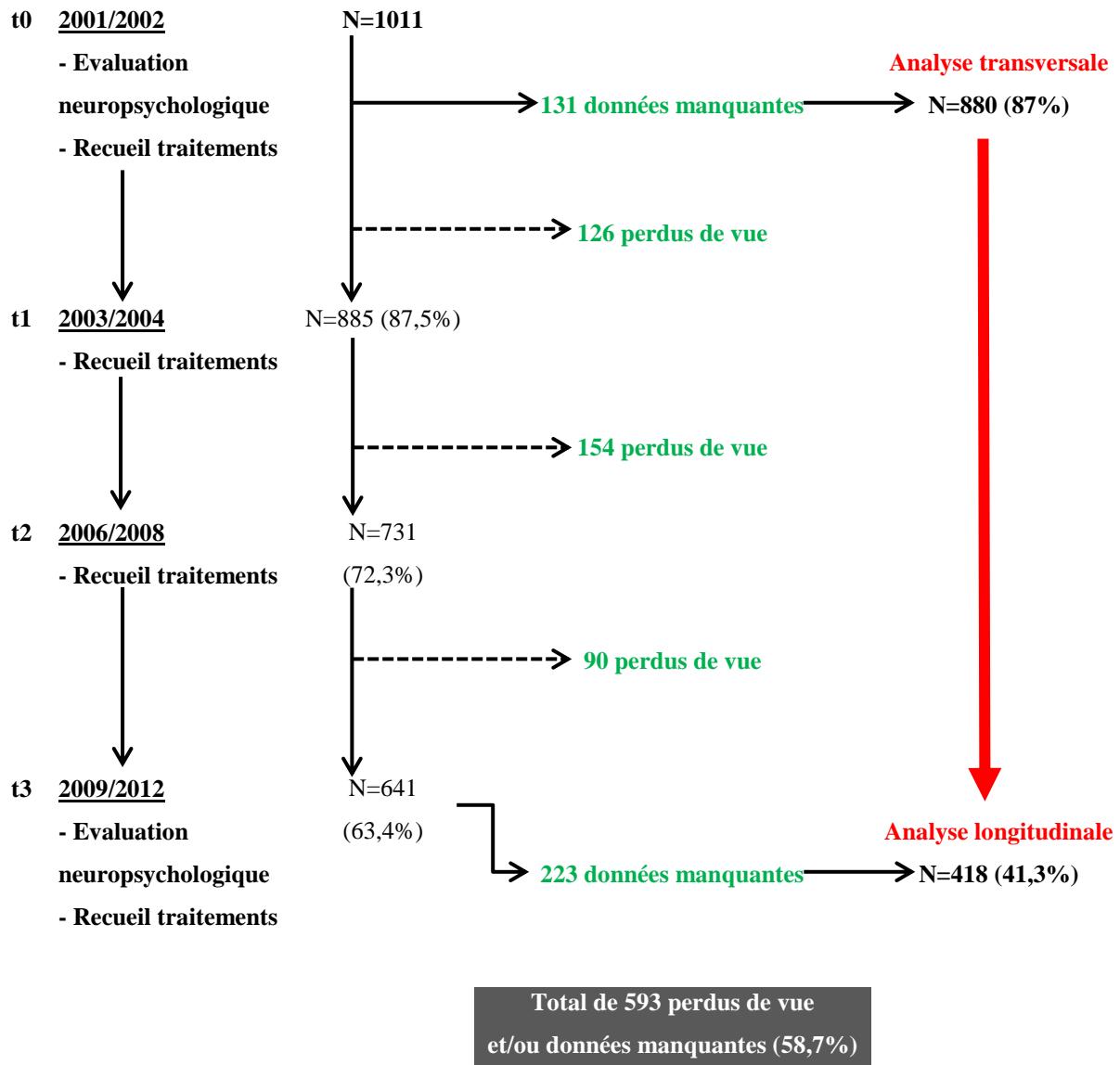
Les données suivantes ont été relevées pour chaque sujet : l'âge, le sexe, le niveau d'études, le poids et la taille ainsi que les antécédents médicaux et pathologies évolutives (diabète, hypertension artérielle, dyslipidémie, bronchopneumopathie chronique obstructive, consommation de tabac et d'alcool, dépression, anxiété), les médicaments et les résultats des tests neurocognitifs cités ci-dessus.

Le nombre total de médicaments et le nombre de médicaments anticholinergiques par personne ainsi que les scores ACB ont été calculés pour tous les sujets.

G. Diagramme de flux.

Le diagramme de flux est représenté dans la figure 6.

Figure 6 : Diagramme de flux.



H. Analyses statistiques.

Des analyses descriptives ont été réalisées ; la population d'étude globale a été décrite en fonction des caractéristiques suivantes : l'âge, le sexe, le niveau d'études, les facteurs de risque cardiovasculaire, la bronchopneumopathie chronique obstructive, la consommation de tabac et d'alcool, la symptomatologie dépressive et anxieuse, le nombre de médicaments par personne, l'utilisation de médicaments aux propriétés anticholinergiques et les résultats aux tests neuropsychologiques. Le niveau d'études a été catégorisé selon le niveau d'instruction : aucune qualification (niveau 1),

certificat d'éducation primaire (niveau 2), certificat d'éducation secondaire (niveau 3) et fin d'éducation secondaire, études supérieures (niveau 4).

Le surpoids a été défini pour un indice de masse corporelle supérieur ou égal à 25 et inférieur strictement à 30 et l'obésité pour un indice de masse corporelle supérieur ou égal à 30 (128).

Lors de l'analyse transversale, les sujets non exposés et les sujets exposés aux anticholinergiques ainsi que la population traitée et la population non traitée, ont été comparés sur la base de leurs caractéristiques à l'inclusion. Puis nous avons comparé les 593 sujets exclus au cours du suivi aux 418 sujets inclus dans l'analyse longitudinale. Les proportions ont été comparées entre les différents groupes à l'aide du test du Chi² de Pearson. Les moyennes ont été comparées en utilisant le test *t* de Student ou l'ANOVA. Les résultats ont été présentés sous la forme d'effectif et répartition (pourcentages) pour les variables catégorielles (ou qualitatives) et sous la forme de moyennes +/- écarts-types pour les variables quantitatives.

Les coefficients de corrélation de Pearson et de Spearman ont été calculés pour les échelles ACB 2008, ACB 2008_2012 et ACB 2012. Les corrélations positives étaient significatives au niveau 0,01 (analyse bilatérale).

Nous avons présenté les résultats descriptifs et les analyses univariées avec chaque échelle ACB, puis nous avons choisi d'utiliser la mise à jour 2012 de l'ACB pour les analyses multivariées, puisqu'il s'agit d'une échelle récente, validée et ajustée aux thérapeutiques actuelles (131). Les dosages des médicaments n'ont pas été pris en compte car leur saisie a été très hétérogène, probablement non exhaustive et non fiable.

L'association entre le critère de jugement principal (les mesures répétées de la mémoire, de la rapidité du traitement de l'information, de l'attention et des fonctions exécutives à l'inclusion puis en 2009/2012) et les mesures de l'exposition aux médicaments anticholinergiques à t0, t1, t2 et t3 a été évaluée avec un modèle linéaire général pour mesures répétées. Dans ce modèle, les mesures répétées de tous les tests neuropsychologiques ont été considérées comme des variables dépendantes et le traitement anticholinergique était la variable indépendante. Les scores neuropsychologiques ont été inclus dans le même modèle afin de tenir compte de la multiplicité des tests (risque d'inflation du risque alpha) et de la multicolinéarité possible. Les analyses transversales ont été réalisées pour la population totale, puis une sous-analyse a été faite uniquement pour les personnes traitées (ACB=0 et ACB≥1). L'analyse longitudinale a été réalisée pour les 418 personnes pour lesquelles nous disposions de l'ensemble des données traitements et neuropsychologiques aux différents temps du suivi.

Le modèle a été ajusté sur des facteurs confondants potentiels en utilisant une stratégie pas à pas. Toutes les variables qui étaient statistiquement différentes entre les groupes non exposés et exposés dans les analyses non ajustées ont d'abord été incluses ensemble dans le modèle comme des variables

indépendantes. Les variables non significatives ont été retirées une par une, jusqu'à ce que toutes les variables restantes dans le modèle soient significatives.

Le modèle d'ajustement retenu est le suivant : âge, sexe, niveau d'éducation, diabète non insulino-dépendant (glycémie à jeun), hypertension artérielle, traitement antihypertenseur, dépression (questionnaire QD2A), anxiété (score de Goldberg), consommation actuelle d'alcool. Le traitement antihypertenseur a été défini comme l'utilisation de l'une des classes thérapeutiques suivantes : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, bêtabloquants, diurétiques, inhibiteurs calciques ou autres antihypertenseurs (128).

Le seuil de significativité a été fixé pour l'ensemble des tests à 0,05, les tests sont bilatéraux.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 19.0 pour Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Résultats

I. Population à l'inclusion.

A. Caractéristiques sociodémographiques, pathologies évolutives et antécédents médicaux.

Les caractéristiques de la cohorte totale à l'inclusion sont présentées dans le tableau 9.

Au total, 1011 sujets ont été inclus dans l'étude PROOF, parmi lesquels 402 hommes (39,8%) et 609 femmes (60,2%). L'âge moyen était de 66,2 +/- 0,8 ans (âge médian de 66,1 ans). A la fin du suivi en 2009/2012, l'âge moyen de la cohorte PROOF était de 74,7 +/- 1,0 ans (âge médian de 75 ans, âge maximum de 78 ans).

Le niveau d'éducation moyen était de 11,02 +/- 2,92 années.

Quatre-cent cinquante et une personnes (44,9%) avaient un antécédent familial de facteurs de risque cardiovasculaire.

Dans la population PROOF, le nombre médian de facteurs de risque cardiovasculaire était de 1 par personne (avec un nombre moyen à 0,87 +/- 0,88 facteurs de risque cardiovasculaire). Un total de 452 sujets (45%) consommait régulièrement de l'alcool au moment de l'inclusion.

Seules 29 personnes (2,9%) souffraient d'angor.

Tableau 9 : Caractéristiques des 1011 sujets à l'inclusion.

Caractéristiques à l'inclusion (n)	N (%)
Niveau d'éducation (n=937)	
1	75 (8,0%)
2	405 (43,2%)
3	271 (28,9%)
4	186 (19,9%)
Facteurs de risque cardiovasculaire (n=1011)	
HTA	365 (36,1%)
DNID	57 (5,6%)
Hypercholestérolémie (n=1010)	381 (37,7%)
Surpoids / Obésité	386 (38,2%) / 101 (10,0%)
Nombre de facteurs de risque cardiovasculaire par personne (n=1009)	
Aucun	407 (40,3%)
1	375 (37,2%)
2	178 (17,6%)
≥3	49 (4,8%)
BPCO (n=1006)	51 (5,1%)
Tabagisme (n=1009)	
Non-fumeur	648 (64,2%)
Sevré	288 (28,5%)
Actif	82 (8,1%)
Antécédent de dépression (QD2A) (n=1011)	291 (28,8%)
Suivi pour dépression (n=1011)	103 (10,2%)
Anxiété (score de Goldberg) (n=932)	371 (39,8%)

Une analyse comparative a été réalisée entre les hommes et les femmes.

L'hypertension artérielle n'atteignait pas plus les hommes que les femmes. Le diabète prédominait chez les hommes (9,7% d'hommes et 3% de femmes, p<0,001), alors que l'hypercholestérolémie touchait 40,5% des femmes contre 33,6% des hommes (p=0,03). Le surpoids concernait surtout les hommes, alors que l'obésité plutôt les femmes (p<0,001). Concernant le tabagisme, 37,4% des hommes et 82,1% des femmes déclaraient ne jamais avoir fumé (p<0,001). Globalement, les femmes présentaient significativement plus de facteurs de risque cardiovasculaire que les hommes (p<0,001).

B. Médicaments et anticholinergiques.

1. Médicaments : généralités.

Moins de la moitié de la cohorte (39,8%) prenait des médicaments à t0. Un total de 280 personnes (27,7%) consommaient un à quatre médicaments par jour et seulement 122 personnes (12,1%) étaient polymédiées. Le nombre moyen de médicaments par personne était de 1,51 +/- 2,28 avec une médiane à 0 et un nombre maximal de 11 médicaments pour une même personne.

Au total, 228 médicaments différents ont été dénombrés, toutes classes confondues.

Parmi les médicaments les plus prescrits dans la cohorte globale, les traitements à visée cardiovasculaire étaient prédominants : 388 personnes (38,4%) étaient sous antihypertenseur, parmi lesquels l'hydrochlorothiazide (5,4%), le bisoprolol (3,1%) et l'aténolol (3%), la spironolactone (2,9%) et l'altizide (2,3%). De plus, 7,3% des 1011 sujets étaient sous acide acétylsalicylique. Les hypolipémiants étaient représentés par l'atorvastatine (4,3%), la pravastatine (3,1%) et le fénofibrate (2,8%).

Les sédatifs de type benzodiazépine étaient largement prescrits puisque 114 personnes (11,3%) prenaient au moins une benzodiazépine, toutes demi-vies confondues. Les benzodiazépines de demi-vie intermédiaire étaient les plus retrouvées, chez 88 personnes ou 8,7% de la cohorte (4,6% des sujets étaient sous bromazépam, 2,5% sous alprazolam et 1,4% sous lorazépam). Les benzodiazépines de courte demi-vie avaient aussi leur place (chez 19 personnes ou 1,9%) avec 1,1% de la cohorte traitée par zolpidem, 0,4% par zopiclone et 0,2% par oxazépam. Les benzodiazépines de longue demi-vie étaient toujours prescrites chez 21 personnes ou 2,1% de l'effectif (0,9% de la population prenait du clonazépam, 0,6% du prazépam, 0,5% du clorazépate dipotassique).

Dans un autre registre, le traitement hormonal substitutif de la ménopause faisait partie des médicaments les plus prescrits avec 47 femmes (7,7%) traitées par œstradiol.

Les hommes ne prenaient pas plus de médicaments que les femmes ($p=0,64$).

2. Médicaments anticholinergiques.

2.1 Trois versions de l'échelle ACB.

Comme précisé dans la méthode, nous avons utilisé trois versions du score ACB. La version 2008, sa mise à jour en 2012 et la combinaison des versions 2008 et 2012 ont été comparées.

Nous avons trouvé une corrélation positive forte, indiquant l'existence d'une relation linéaire entre l'échelle 2008 et les échelles 2008_2012 et 2012, entre l'échelle 2008_2012 et les échelles 2008 et 2012 et entre l'échelle 2012 et les échelles 2008 et 2008_2012 (tableau 10).

Tableau 10 : Corrélations de Pearson.

	Score ACB 2008	Score ACB 2008_2012	Score ACB 2012
Score ACB 2008			
Corrélation de Pearson	1	0,994**	0,983**
p-value		0	0
N	1011	1011	1011
Score ACB 2008_2012			
Corrélation de Pearson	0,994**	1	0,990**
p-value	0		0
N	1011	1011	1011
Score ACB 2012			
Corrélation de Pearson	0,983**	0,990**	1
p-value	0	0	
N	1011	1011	1011

**. La corrélation est significative au niveau 0,01 (bilatéral).

Nous avons complété l'analyse en calculant le coefficient de corrélation de Spearman (Annexe VI). Le fait que les valeurs du coefficient de Spearman soient positives et proches de 1 confirmait les résultats précédents pour les trois scores ACB.

Du fait de cette forte corrélation, nous avons choisi d'utiliser la mise à jour 2012 de l'ACB pour les analyses multivariées, puisqu'il s'agit d'une échelle récente, validée et ajustée aux thérapeutiques actuelles.

2.2 Cohorte PROOF et médicaments anticholinergiques.

La prescription et la consommation de médicaments anticholinergiques, selon les différentes échelles ACB, chez les 1011 personnes âgées présentes à l'inclusion sont détaillées dans le tableau 11.

Tableau 11 : Consommation d'anticholinergiques à l'inclusion selon les différentes versions ACB.

Consommation d'anticholinergiques à l'inclusion (2001/2002) N=1011	ACB 2008	ACB 2008_2012	ACB 2012
Nombre de sujets prenant :			
un seul médicament anticholinergique	96 (9,5%)	101 (10,0%)	91 (9,0%)
deux anticholinergiques ou plus	27 (2,7%)	28 (2,8%)	27 (2,7%)
Nombre de médicaments anticholinergiques par sujet	Min=0 Max=4 Moyenne=0,153 +/- 0,453 Médiane=0	Min=0 Max=4 Moyenne=0,160 +/- 0,460 Médiane=0	Min=0 Max=4 Moyenne=0,148 +/- 0,449 Médiane=0
Score anticholinergique	Min=0 Max=7	Min=0 Max=7	Min=0 Max=7
De la population totale	Moyenne=0,223 +/- 0,753 Médiane=0	Moyenne=0,230 +/- 0,757 Médiane=0	Moyenne=0,218 +/- 0,751 Médiane=0
Après exclusion des sujets sans traitement	Moyenne=0,560 +/- 1,113 Médiane=0	Moyenne=0,577 +/- 1,115 Médiane=0	Moyenne=0,547 +/- 1,114 Médiane=0
Nombre de sujets dont le score ACB total est égal à 0 (exclusion des sujets sans traitement)	279 (27,6%)	273 (27,0%)	284 (28,1%)
Nombre de sujets dont le score :			
ACB total est égal à 1	76 (7,5%)	81 (8,0%)	71 (7,0%)
ACB total est égal à 2	16 (1,6%)	17 (1,7%)	16 (1,6%)
ACB total est supérieur ou égal à 3	31 (3,1%)	31 (3,1%)	31 (3,1%)

Les différences observées entre les échelles étant faibles, nous n'avons pas trouvé pertinent de réaliser des tests statistiques comparatifs.

Le nombre de sujets prenant au moins un médicament anticholinergique était de 118 (11,7%) avec l'ACB 2012, 123 (12,2%) avec l'ACB 2008 et 129 (12,8%) avec l'ACB combiné 2008_2012.

Le score ACB 2012 moyen était de 0,24 +/- 0,80 chez les hommes et de 0,20 +/- 0,72 chez les femmes.

Le tableau 12 énumère les médicaments anticholinergiques retrouvés dans la cohorte à l'inclusion, selon leur score ACB, pour chaque version de l'échelle étudiée.

Tableau 12 : Fréquence de la prise des médicaments selon leur potentiel anticholinergique à l'inclusion (N=1011).

Score ACB 2008		Score ACB 2008_2012		Score ACB 2012	
Médicaments anticholinergiques 2008	n (%)	Médicaments anticholinergiques 2008_2012	n (%)	Médicaments anticholinergiques 2012	n (%)
ACB=1	77 (7,6%)	ACB=1	107 (10,6%)	ACB=1	96 (9,5%)
Aténolol	30 (3,0%)	Aténolol	30 (3,0%)	Aténolol	30 (3,0%)
Alprazolam	25 (2,5%)	Alprazolam	25 (2,5%)	Alprazolam	25 (2,5%)
Furosémide	11 (1,1%)	Furosémide	11 (1,1%)	Furosémide	11 (1,1%)
Nifédipine	11 (1,1%)	Nifédipine	11 (1,1%)	Nifédipine	11 (1,1%)
Dextropropoxyphène	8 (0,8%)	Dextropropoxyphène	8 (0,8%)		
Captopril	5 (0,5%)	Captopril	5 (0,5%)	Captopril	5 (0,5%)
		Cétirizine	5 (0,5%)	Cétirizine	5 (0,5%)
Potassium clorazépate	5 (0,5%)	Potassium clorazépate	5 (0,5%)	Potassium clorazépate	5 (0,5%)
Prednisolone	4 (0,4%)	Prednisolone	4 (0,4%)		
Chlorthalidone	3 (0,3%)	Chlorthalidone	3 (0,3%)	Chlorthalidone	3 (0,3%)
Théophylline	3 (0,3%)	Théophylline	3 (0,3%)	Théophylline	3 (0,3%)
Alimémazine	2 (0,2%)	Alimémazine	2 (0,2%)	Alimémazine	2 (0,2%)
Digoxine	2 (0,2%)	Digoxine	2 (0,2%)	Digoxine	2 (0,2%)
Halopéridol	2 (0,2%)	Halopéridol	2 (0,2%)	Halopéridol	2 (0,2%)
Métoprolol	2 (0,2%)	Métoprolol	2 (0,2%)	Métoprolol	2 (0,2%)
Ranitidine	2 (0,2%)	Ranitidine	2 (0,2%)	Ranitidine	2 (0,2%)
Triamtérène	2 (0,2%)	Triamtérène	2 (0,2%)	Triamtérène	2 (0,2%)
		Venlafaxine	2 (0,2%)	Venlafaxine	2 (0,2%)
Diazépam	1 (0,1%)	Diazépam	1 (0,1%)	Diazépam	1 (0,1%)
ACB=2	4 (0,4%)	ACB=2	4 (0,4%)	ACB=2	4 (0,4%)
Carbamazépine	4 (0,4%)	Carbamazépine	4 (0,4%)	Carbamazépine	4 (0,4%)
ACB=3	31 (3,1%)	ACB=3	31 (3,1%)	ACB=3	31 (3,1%)
Amitriptyline	9 (0,9%)	Amitriptyline	9 (0,9%)	Amitriptyline	9 (0,9%)
Paroxétine	9 (0,9%)	Paroxétine	9 (0,9%)	Paroxétine	9 (0,9%)
Oxybutynine	6 (0,6%)	Oxybutynine	6 (0,6%)	Oxybutynine	6 (0,6%)
Clomipramine	5 (0,5%)	Clomipramine	5 (0,5%)	Clomipramine	5 (0,5%)
Hydroxyzine	2 (0,2%)	Hydroxyzine	2 (0,2%)	Hydroxyzine	2 (0,2%)
Doxépine	1 (0,1%)	Doxépine	1 (0,1%)	Doxépine	1 (0,1%)
Imipramine	1 (0,1%)	Imipramine	1 (0,1%)	Imipramine	1 (0,1%)

Vingt-cinq des 87 médicaments du score ACB 2008 (28,7%) sont retrouvés dans les ordonnances des sujets de la cohorte PROOF, contre 27 des 104 médicaments du score ACB 2008_2012 (26%) et 25 des 99 médicaments du score ACB 2012 (25,3%).

Les principales différences entre les trois versions de l'ACB résidaient dans la liste des médicaments ACB=1. Le dextropropoxyphène et la prednisolone étaient présents dans l'échelle de 2008 mais pas dans celle de 2012. La cétirizine et la venlafaxine étaient présentes dans la version datant de 2012 mais pas de 2008. L'échelle 2008_2012 comportait ces quatre médicaments.

Ainsi, 7,6% des sujets prenaient au moins un médicament ACB=1 selon l'échelle 2008, 9,5% selon l'échelle 2012 et 10,6% selon l'échelle 2008_2012. Les médicaments ACB=1 les plus retrouvés étaient l'aténolol, l'alprazolam, le furosémide et la nifédipine pour les trois versions de l'ACB.

Un seul médicament ACB=2 était retrouvé, quelle que soit l'échelle prise en compte : la carbamazépine et 0,4% de la population prenait cet antiépileptique.

Enfin, 31 personnes (3,1%) prenaient au moins un médicament ACB=3, quelle que soit l'échelle considérée. Ces médicaments étaient principalement des antidépresseurs (tricycliques ou autres), un antimuscarinique vésical et un antihistaminique H1, l'amitriptyline, la paroxétine et l'oxybutynine concernant respectivement 0,9%, 0,9% et 0,6% des sujets.

C. Données neuropsychologiques.

Le tableau 13 résume les résultats neurocognitifs des sujets de la cohorte PROOF à l'inclusion.

Nous ne disposions pas de résultats neurocognitifs pour l'ensemble de la cohorte. Les effectifs comprenaient 895 personnes (88,5%) pour le DSST à 1000 personnes (98,9%) pour le MMSE.

Au 10^{ème} percentile se situaient les sujets les moins performants et au 75^{ème} percentile les plus performants. La majorité des personnes âgées incluses avait des performances normales pour l'ensemble des domaines de la cognition testés.

Le score moyen des sujets au MMSE était de 28,4 +/- 1,7 à l'inclusion. Seuls 10,6% des sujets avaient un MMSE total inférieur ou égal au 10^{ème} percentile. Le détail des autres tests est donné ci-dessous.

Tableau 13 : Tests neuropsychologiques, performances des sujets à l'inclusion.

Tests neuropsychologiques à l'inclusion (N=1011)	n	Etendue (minimale-maximale)	10 ^{ème} percentile	25 ^{ème} percentile	Médiane	75 ^{ème} percentile	Moyenne	Ecart-type
MMSE	1000	11 (19-30)	26	28	29	30	28,4	1,7
<u>Mémoire épisodique</u>								
RL/RI 16								
Rappel immédiat	933	7 (9-16)	14	15	16	16	15,3	1
Reconnaissance	933	5 (11-16)	15	16	16	16	15,8	0,6
Rappel différé total	933	9 (7-16)	15	15	16	16	15,6	1
Rappel différé libre	933	16 (0-16)	9	11	12	14	12	2,4
Rappel différé								
indicé	933	13 (0-13)	1	2	3	5	3,5	2
Intrusions	935	16 (0-16)	0	0	0	1	0,9	1,8
<u>Mémoire visuelle</u>								
Benton	934	12 (3-15)	10	11	13	14	12,4	1,8
<u>Mémoire de travail</u>								
Empan endroit	936	6 (3-9)	4	5	5	6	5,5	1,1
Empan envers	936	6 (2-8)	3	3	4	5	4,1	1,0
<u>Fonctions exécutives</u>								
TMT-B	920	390 (33-423)	58	71	92	126,8	105,2	50,3
Stroop mots	931	106 (43-149)	80	89	98	107	97,5	14,1
Stroop couleurs	930	78 (28-106)	56	63	70	78	69,8	11,1
Fluence verbale								
catégorielle	934	51 (8-59)	20	24	29	35	29,5	8,1
Fluence verbale								
littérale	932	40 (1-41)	10,3	15	19	23	19,1	6,6
Similitudes	935	30 (1-31)	9	13	17	21	16,7	5,6
<u>Rapidité du traitement de l'information /</u>								
<u>Attention</u>								
TMT-A	932	108 (18-126)	30	36	46	55	47,8	15,9
Stroop couleurs-mots	930	53 (9-62)	24	28	34	39	33,9	8,1
Code test (DSST)	895	79 (22-101)	38	45	55	64	55,2	13,5

II. Analyse transversale.

A. Exposés et non exposés.

La population d'inclusion a été divisée en trois groupes : les non exposés aux anticholinergiques ne prenant aucun médicament, les non exposés aux anticholinergiques prenant des médicaments ACB=0 et les exposés aux anticholinergiques (ACB \geq 1).

Cette répartition a été réalisée pour les trois scores ACB : 2008, 2008_2012 et 2012. Les sujets non traités étaient les mêmes quelle que soit l'échelle ACB considérée. Nous avons comparé les groupes de sujets dont les scores ACB 2008, 2008_2012 et 2012 étaient nuls selon les données de l'inclusion : caractéristiques sociodémographiques, antécédents médicaux, facteurs de risque cardiovasculaire, toxiques, nombre total de médicaments et résultats aux tests neuropsychologiques. Nous avons fait de même pour les sujets dont les scores anticholinergiques 2008, 2008_2012 et 2012 étaient supérieurs ou égaux à 1.

Quelle que soit l'échelle ACB utilisée, les différences observées entre ces groupes ACB=0 ou ACB \geq 1 étaient minimales, ne justifiant pas de réaliser des tests statistiques comparatifs. Ces tableaux comparatifs sont présentés en annexes VII et VIII.

De ce fait, la comparaison des groupes sans traitement, ACB=0 et ACB \geq 1 a été présentée en utilisant l'échelle ACB 2012.

1. Caractéristiques sociodémographiques.

Le tableau 14 compare les sujets selon leur exposition anticholinergique ACB 2012 à l'inclusion.

Les analyses statistiques ont été réalisées pour les 965 personnes (95,5%) pour lesquelles nous disposions de toutes les informations. Parmi les non exposés, 609 personnes (63,1%) ne prenaient aucun médicament et 243 (25,2%) en prenaient au moins un avec un score ACB=0. Parmi les sujets prenant une médication, 113 (11,7%) étaient exposés aux médicaments anticholinergiques (ACB \geq 1).

Les trois groupes étaient équilibrés en termes de sexe. A propos de l'âge moyen, l'association était significative ($p=0,03$) malgré le fait que l'âge des sujets à l'inclusion était homogène. Les sujets ne prenant pas de médicaments avaient un niveau d'études significativement plus élevé que les sujets ACB=0 ou ACB \geq 1.

Tableau 14 : Comparaison des caractéristiques sociodémographiques des sujets selon leur exposition ACB 2012 à l'inclusion.

Caractéristiques à l'inclusion selon l'ACB 2012 (N=965)	Sujets ne prenant aucun traitement (n=609)	Sujets ACB=0 (n=243)	Sujets ACB≥1 (n=113)	p-value
Sexe^b				
Féminin	374 (61,4%)	149 (61,3%)	64 (56,6%)	
Masculin	235 (38,6%)	94 (33,1%)	49 (43,4%)	0,62
Age^a	66,23 +/- 0,79	66,08 +/- 0,80	66,12 +/- 0,64	0,03
Niveau d'éducation^b				
1	35 (5,7%)	21 (8,6%)	13 (11,5%)	
2	251 (41,2%)	96 (39,5%)	39 (34,5%)	
3	166 (27,2%)	67 (27,6%)	24 (21,2%)	
4	125 (20,5%)	35 (12,3%)	20 (17,7%)	0,001

^a. Moyenne +/- SD. ^b. Nombre de sujets (pourcentage).

2. Données neuropsychologiques.

Les résultats neuropsychologiques présentés dans le tableau 15 sont ceux des 796 personnes (78,7%) pour lesquelles nous n'avions pas de données manquantes.

Après ajustement sur l'âge, le sexe et le niveau d'études, les sujets ne prenant pas de médicament avaient un test de Benton significativement meilleur que les sujets ACB=0 et les sujets exposés (ACB≥1). En revanche, les sujets ACB≥1 avaient de meilleurs résultats au test de Benton que les sujets ACB=0 ($p=0,02$).

Les sujets ACB≥1 avaient de moins bons résultats au test de Stroop mots que les sujets non exposés (sans traitement et ACB=0) ($p=0,05$). Il en était de même pour le DSST ($p=0,03$).

Tableau 15 : Comparaison des tests neuropsychologiques des sujets selon leur exposition ACB 2012 à l'inclusion.

Tests neuropsychologiques à l'inclusion (N=796) ^a	Sujets ne prenant aucun traitement (n=518)	Sujets ACB=0 (n=191)	Sujets ACB≥1 (n=87)	p-value *	p-value **
MMSE	28,68 +/- 1,42	28,34 +/- 1,56	28,55 +/- 1,39	0,02	0,08
Mémoire épisodique					
RL/RI 16					
Rappel immédiat	15,41 +/- 0,92	15,30 +/- 0,92	15,38 +/- 0,89	0,36	0,37
Reconnaissance	15,86 +/- 0,50	15,80 +/- 0,59	15,79 +/- 0,72	0,31	0,43
Rappel différé total	15,61 +/- 0,97	15,53 +/- 0,97	15,52 +/- 1,04	0,55	0,69
Rappel différé libre	12,22 +/- 2,35	11,89 +/- 2,41	11,82 +/- 2,33	0,14	0,23
Rappel différé indicé	3,39 +/- 1,92	3,64 +/- 1,98	3,70 +/- 1,94	0,16	0,24
Intrusions	0,86 +/- 1,82	0,96 +/- 1,77	0,97 +/- 2,13	0,75	0,84
Mémoire visuelle					
Benton	12,52 +/- 1,66	12,11 +/- 1,71	12,48 +/- 1,74	0,01	0,02
Mémoire de travail					
Empan					
Endroit	5,53 +/- 1,08	5,54 +/- 1,04	5,30 +/- 1,01	0,15	0,13
Envers	4,17 +/- 1,02	4,26 +/- 1,02	4,0 +/- 0,99	0,15	0,07
Fonctions exécutives					
TMT-B	100,96 +/- 45,76	108,82 +/- 52,74 +/- 47,83	105,33	0,14	0,34
Stroop mots	99,48 +/- 13,68	96,77 +/- 14,42	95,66 +/- 12,70	0,01	0,05
Stroop couleurs	70,58 +/- 10,80	70,20 +/- 10,72	69,45 +/- 10,86	0,64	0,89
Fluence verbale catégorielle	30,21 +/- 8,21	29,56 +/- 7,64	28,30 +/- 8,42	0,11	0,13
Fluence verbale littérale	19,56 +/- 6,69	18,68 +/- 6,05	19,15 +/- 6,91	0,28	0,69
Similitudes	17,09 +/- 5,50	16,27 +/- 5,33	15,61 +/- 5,70	0,03	0,10
Rapidité du traitement de l'information / Attention					
TMT-A	46,67 +/- 15,26	48,11 +/- 16,14	47,95 +/- 14,23	0,47	0,69
Stroop couleurs-mots	34,45 +/- 7,85	33,75 +/- 8,13	34,49 +/- 7,74	0,57	0,74
Code test (DSST)	56,83 +/- 12,96	54,17 +/- 13,52	53,24 +/- 13,39	0,01	0,03

^a. Moyenne +/- SD. *. Sans ajustement. **. Avec ajustement sur l'âge, le sexe et le niveau d'études.

B. Impact anticholinergique et cognition.

1. Analyse de la population totale.

1.1 Analyses univariées : scores ACB 2008, 2008_2012 et 2012.

Les analyses univariées ont été réalisées pour les trois versions du score ACB.

Selon l'ACB 2008, l'exposition anticholinergique était associée au rappel différé libre, au rappel différé indicé, à l'empan inverse, au test de Stroop mots et aux fluences verbales catégorielles (tableau 16).

Tableau 16 : Tableau des coefficients de régression du score ACB 2008 associé à chaque test neuropsychologique en population totale.

Tests neuropsychologiques (N=836)	Coefficients de régression	Borne inférieure IC 95%	Borne supérieure IC 95%	p-value	Moyennes descriptives +/- SD
MMSE	0,02	-0,11	0,15	0,75	28,57 +/- 1,48
<u>Mémoire épisodique</u>					
Rappel immédiat	0,01	-0,07	0,1	0,77	15,37 +/- 0,93
Rappel différé total	-0,01	-0,1	0,08	0,82	15,58 +/- 0,97
Rappel différé libre	-0,22	-0,43	-0,007	0,04	12,06 +/- 2,38
Rappel différé indicé	0,21	0,04	0,39	0,02	3,53 +/- 1,97
Reconnaissance	0,002	-0,05	0,05	0,93	15,84 +/- 0,54
Intrusions	0,01	-0,15	0,17	0,91	0,89 +/- 1,81
<u>Mémoire visuelle</u>					
Benton	0,07	-0,08	0,22	0,36	12,41 +/- 1,70
<u>Mémoire de travail</u>					
Empan endroit	-0,08	-0,17	0,02	0,11	5,50 +/- 1,06
Empan envers	-0,1	-0,19	-0,01	0,03	4,16 +/- 1,01
<u>Fonctions exécutives</u>					
TMT-B	-0,2	-4,55	4,16	0,93	104,29 +/- 48,56
Stroop mots	-1,46	-2,71	-0,22	0,02	98,12 +/- 13,93
Stroop couleurs	-0,53	-1,5	0,44	0,28	70,22 +/- 10,82
<u>Fluence verbale</u>					
catégorielle	-0,75	-1,47	-0,02	0,04	29,70 +/- 8,10
Fluence verbale littérale	-0,22	-0,81	0,37	0,46	19,24 +/- 6,58
Similitudes	-0,48	-0,97	0,02	0,06	16,74 +/- 5,49
<u>Rapidité du traitement de l'information/Attention</u>					
TMT-A	0,21	-1,17	1,6	0,76	47,31 +/- 15,43
Stroop couleurs-mots	0,19	-0,53	0,91	0,6	34,08 +/- 8,02
Code test (DSST)	-1,12	-2,3	0,07	0,07	55,59 +/- 13,24

Les régressions n'ont pas été ajustées.

Selon l'ACB 2008_2012, l'exposition anticholinergique était associée aux tests de rappel différé indicé, empan envers et test de Stroop mots (tableau 17).

Tableau 17 : Tableau des coefficients de régression du score ACB 2008_2012 associé à chaque test neuropsychologique en population totale.

Tests neuropsychologiques (N=836)	Coefficients de régression	Borne inférieure IC 95%	Borne supérieure IC 95%	p-value	Moyennes descriptives +/- SD
MMSE	0,03	-0,11	0,16	0,71	28,57 +/- 1,48
<u>Mémoire épisodique</u>					
Rappel immédiat	0,01	-0,07	0,09	0,83	15,37 +/- 0,93
Rappel différé total	-0,01	-0,09	0,08	0,88	15,58 +/- 0,97
Rappel différé libre	-0,21	-0,42	0,003	0,054	12,06 +/- 2,38
Rappel différé indicé	0,2	0,03	0,38	0,02	3,53 +/- 1,97
Reconnaissance	0,004	-0,05	0,05	0,89	15,84 +/- 0,54
Intrusions	0,01	-0,15	0,17	0,92	0,89 +/- 1,81
<u>Mémoire visuelle</u>					
Benton	0,08	-0,07	0,23	0,31	12,41 +/- 1,70
<u>Mémoire de travail</u>					
Empan endroit	-0,08	-0,18	0,01	0,09	5,50 +/- 1,06
Empan envers	-0,09	-0,18	-0,001	0,05	4,16 +/- 1,01
<u>Fonctions exécutives</u>					
TMT-B	-0,35	-4,69	3,98	0,87	104,29 +/- 48,56
Stroop mots	-1,46	-2,69	-0,22	0,02	98,12 +/- 13,93
Stroop couleurs	-0,54	-1,5	0,43	0,28	70,22 +/- 10,82
Fluence verbale catégorielle	-0,69	-1,41	0,03	0,06	29,70 +/- 8,10
Fluence verbale littérale	-0,18	-0,77	0,4	0,54	19,24 +/- 6,58
Similitudes	-0,44	-0,93	0,05	0,08	16,74 +/- 5,49
<u>Rapidité du traitement de l'information/Attention</u>					
TMT-A	0,1	-1,28	1,48	0,89	47,31 +/- 15,43
Stroop couleurs-mots	0,2	-0,51	0,92	0,58	34,08 +/- 8,02
Code test (DSST)	-1,06	-2,24	0,12	0,08	55,59 +/- 13,24

Les régressions n'ont pas été ajustées.

Selon l'ACB 2012, l'exposition anticholinergique était aussi associée aux tests de rappel différé indicé, empan envers et test de Stroop mots (tableau 18).

Tableau 18 : Tableau des coefficients de régression du score ACB 2012 associé à chaque test neuropsychologique en population totale.

Tests neuropsychologiques (N=836)	Coefficients de régression	Borne inférieure IC 95%	Borne supérieure IC 95%	p-value	Moyennes descriptives +/- SD
MMSE	0,02	-0,11	0,15	0,77	28,57 +/- 1,48
<u>Mémoire épisodique</u>					
Rappel immédiat	0,02	-0,06	0,1	0,63	15,37 +/- 0,93
Rappel différé total	0,01	-0,08	0,09	0,92	15,58 +/- 0,97
Rappel différé libre	-0,2	-0,41	0,02	0,07	12,06 +/- 2,38
Rappel différé indicé	0,2	0,03	0,38	0,02	3,53 +/- 1,97
Reconnaissance	0,004	-0,05	0,05	0,88	15,84 +/- 0,54
Intrusions	-0,02	-0,18	0,14	0,82	0,89 +/- 1,81
<u>Mémoire visuelle</u>					
Benton	0,08	-0,07	0,24	0,29	12,41 +/- 1,70
<u>Mémoire de travail</u>					
Empan endroit	-0,09	-0,19	0,003	0,06	5,50 +/- 1,06
Empan envers	-0,09	-0,18	-0,001	0,05	4,16 +/- 1,01
<u>Fonctions exécutives</u>					
TMT-B	-0,73	-5,09	3,63	0,74	104,29 +/- 48,56
Stroop mots	-1,47	-2,7	-0,23	0,02	98,12 +/- 13,93
Stroop couleurs	-0,57	-1,54	0,41	0,25	70,22 +/- 10,82
Fluence verbale catégorielle	-0,69	-1,42	0,04	0,06	29,70 +/- 8,10
Fluence verbale littérale	-0,17	-0,76	0,42	0,58	19,24 +/- 6,58
Similitudes	-0,46	-0,95	0,03	0,07	16,74 +/- 5,49
<u>Rapidité du traitement de l'information/Attention</u>					
TMT-A	0,03	-1,36	1,41	0,97	47,31 +/- 15,43
Stroop couleurs-mots	0,25	-0,47	0,97	0,5	34,08 +/- 8,02
Code test (DSST)	-0,96	-2,15	0,22	0,11	55,59 +/- 13,24

Les régressions n'ont pas été ajustées.

En conclusion, les résultats étaient significatifs pour deux tests neuropsychologiques de plus avec l'ACB 2008 (rappel différé libre, rappel différé indicé, empan envers, Stroop mots, fluence verbale catégorielle) qu'avec l'ACB 2008_2012 ou l'ACB 2012 (pour lesquels les résultats étaient significatifs pour les mêmes tests : rappel différé indicé, empan envers et Stroop mots).

1.2 Analyses multivariées : score ACB 2012.

Les analyses multivariées ont été réalisées pour les tests neuropsychologiques dont les résultats de l'analyse univariée étaient significatifs avec le score ACB 2012 : le rappel différé indicé, l'empan inverse et le test de Stroop mots.

Différents modèles d'ajustement ont été testés (tableau 19).

Tableau 19 : Différents modèles d'ajustement testés selon l'échelle ACB 2012.

Modèles d'ajustement	Tests neuropsychologiques	Coefficients de régression	Borne inférieure ; Borne supérieure IC 95%	p-value
Modèle 1				
N=894	Rappel différé indicé	0,19	0,01 ; 0,36	0,03
	Empan envers	-0,09	-0,18 ; -0,004	0,04
	Stroop mots	-1,37	-2,57 ; -0,17	0,03
Modèle 2				
N=893	Rappel différé indicé	0,19	0,01 ; 0,36	0,03
	Empan envers	-0,09	-0,18 ; -0,004	0,04
	Stroop mots	-1,29	-2,5 ; -0,09	0,04
Modèle 3				
N=880	Rappel différé indicé	0,19	0,02 ; 0,36	0,03
	Empan envers	-0,09	-0,18 ; -0,01	0,04
	Stroop mots	-1,33	-2,53 ; -0,14	0,03

Modèle 1 : ajustement des régressions sur l'âge, le sexe et le niveau socioculturel.

Modèle 2 : ajustement des régressions sur l'âge, le sexe, le niveau socioculturel, le DNID, le traitement antihypertenseur et l'hypercholestérolémie.

Modèle 3 : ajustement des régressions sur l'âge, le sexe, le niveau socioculturel, le DNID, l'anxiété, la dépression et la consommation d'alcool.

Les résultats pour les trois tests neuropsychologiques restent significatifs après l'ajout de l'hypertension artérielle et du traitement antihypertenseur au modèle 3 (tableau 20).

Tableau 20 : Tableau des coefficients de régression du score ACB 2012 associé au rappel différé indicé, à l'empan envers et au test de Stroop mots en population totale.

Tests neuropsychologiques (N=880)	Coefficients de régression	Borne inférieure IC 95%	Borne supérieure IC 95%	p-value
Mémoire épisodique				
Rappel différé indicé	0,2	0,02	0,37	0,03
Mémoire de travail				
Empan envers	-0,09	-0,18	-0,01	0,04
Fonctions exécutives				
Stroop mots	-1,29	-2,49	-0,08	0,04

Les régressions ont été ajustées sur l'âge, le sexe, le niveau socioculturel, le DNID, l'HTA, le traitement antihypertenseur, l'anxiété, la dépression et la consommation d'alcool.

A titre indicatif, l'analyse multivariée a aussi été réalisée avec le score ACB 2008 dans la mesure où les résultats pour les tests de rappel différé libre et de fluence verbale catégorielle étaient significatifs en analyse univariée (en plus du rappel différé indicé, de l'empan envers et du Stroop mots). Après ajustement sur l'âge, le sexe, le niveau socioculturel, le diabète non-insulino-dépendant, l'hypertension artérielle, le traitement antihypertenseur, l'anxiété, la dépression et la consommation d'alcool, sont restés significatifs le rappel différé indicé (coefficients de régression=0,2, p=0,02), l'empan envers (coefficients de régression= -0,1, p=0,03), le test de Stroop mots (coefficients de régression= -1,2, p=0,05) et les fluences verbales catégorielles (coefficients de régression= -0,7, p=0,04) (Annexe IX).

2. Sous-analyse de la population traitée.

2.1 Généralités.

Une analyse comparative sociodémographique de la population traitée (n=356) et de la population non traitée (n=609) a été réalisée (pour un total de N=965). La population traitée était âgée de 66,1 +/- 0,8 ans à t0, alors que la population non traitée était âgée de 66,2 +/- 0,8 ans (p=0,01). Les hommes et les femmes n'étaient pas plus représentés dans une population que dans l'autre (p=0,63). La population traitée avait un niveau d'éducation plus faible que la population non traitée (p<0,001).

Leurs résultats neuropsychologiques à t0 ont eux aussi été comparés (pour 518 personnes non traitées et 278 personnes traitées, avec un total de N=796). La population traitée avait de moins bons résultats que la population non traitée au MMSE (p=0,01), au rappel différé libre (p=0,05), au test de Benton (p=0,02), au Stroop mots (p=0,003) et au DSST (p=0,003).

2.2 Analyses univariées : scores ACB 2008, 2008_2012 et 2012.

Les analyses univariées ont aussi été réalisées pour les trois versions du score ACB.

Selon l'ACB 2008, l'exposition anticholinergique était associée à l'empan inverse dans la population traitée (tableau 21).

Tableau 21 : Tableau des coefficients de régression du score ACB 2008 associé à chaque test neuropsychologique en population traitée.

Tests neuropsychologiques (N=318)	Coefficients de régression	Borne inférieure	Borne supérieure	p-value	Moyennes descriptives
		IC 95%	IC 95%		+/- SD
MMSE	0,1	-0,05	0,25	0,17	28,38 +/- 1,54
<u>Mémoire épisodique</u>					
Rappel immédiat	0,04	-0,05	0,13	0,38	15,31 +/- 0,96
Rappel différé total	0,005	-0,09	0,1	0,91	15,54 +/- 0,96
Rappel différé libre	-0,14	-0,37	0,09	0,23	11,79 +/- 2,41
Rappel différé indicé	0,15	-0,05	0,34	0,14	3,75 +/- 2,03
Reconnaissance	0,02	-0,04	0,07	0,6	15,81 +/- 0,61
Intrusions	-0,01	-0,18	0,17	0,93	0,93 +/- 1,8
<u>Mémoire visuelle</u>					
Benton	0,16	-0,01	0,33	0,06	12,23 +/- 1,76
<u>Mémoire de travail</u>					
Empan endroit	-0,07	-0,16	0,03	0,19	5,45 +/- 1,02
Empan envers	-0,11	-0,2	-0,01	0,03	4,14 +/- 1,0
<u>Fonctions exécutives</u>					
TMT-B	-2,53	-7,58	2,52	0,33	109,70 +/- 52,44
Stroop mots	-0,74	-2,09	0,62	0,29	95,90 +/- 14,06
Stroop couleurs	-0,36	-1,4	0,69	0,5	69,62 +/- 10,86
Fluence verbale catégorielle	-0,5	-1,25	0,26	0,2	28,86 +/- 7,85
Fluence verbale littérale	-0,03	-0,64	0,58	0,93	18,71 +/- 6,36
Similitudes	-0,3	-0,82	0,23	0,26	16,15 +/- 5,43
<u>Rapidité du traitement de l'information/Attention</u>					
TMT-A	-0,2	-1,71	1,31	0,8	48,35 +/- 15,68
Stroop couleurs-mots	0,47	-0,32	1,27	0,24	33,49 +/- 8,27
Code test (DSST)	-0,42	-1,71	0,88	0,53	53,56 +/- 13,44

Les régressions n'ont pas été ajustées.

Selon l'ACB 2008_2012, l'exposition anticholinergique était associée aux tests de Benton et empan envers (tableau 22).

Tableau 22 : Tableau des coefficients de régression du score ACB 2008_2012 associé à chaque test neuropsychologique en population traitée.

Tests neuropsychologiques (N=318)	Coefficients de régression	Borne inférieure IC 95%	Borne supérieure IC 95%	p-value	Moyennes descriptives +/- SD
MMSE	0,11	-0,04	0,26	0,15	28,38 +/- 1,54
Mémoire épisodique					
Rappel immédiat	0,04	-0,05	0,13	0,42	15,31 +/- 0,96
Rappel différé total	0,009	-0,08	0,1	0,84	15,54 +/- 0,96
Rappel différé libre	-0,13	-0,36	0,11	0,28	11,79 +/- 2,41
Rappel différé indicé	0,14	-0,06	0,33	0,17	3,75 +/- 2,03
Reconnaissance	0,02	-0,04	0,08	0,56	15,81 +/- 0,61
Intrusions	-0,01	-0,18	0,16	0,92	0,93 +/- 1,8
Mémoire visuelle					
Benton	0,17	0	0,34	0,05	12,23 +/- 1,76
Mémoire de travail					
Empan endroit	-0,07	-0,17	0,03	0,15	5,45 +/- 1,02
Empan envers	-0,1	-0,19	-0,001	0,05	4,14 +/- 1,0
Fonctions exécutives					
TMT-B	-2,75	-7,79	2,28	0,28	109,70 +/- 52,44
Stroop mots	-0,72	-2,07	0,63	0,3	95,90 +/- 14,06
Stroop couleurs	-0,36	-1,4	0,68	0,5	69,62 +/- 10,86
Fluence verbale catégorielle	-0,44	-1,19	0,32	0,26	28,86 +/- 7,85
Fluence verbale littérale	0,02	-0,59	0,63	0,96	18,71 +/- 6,36
Similitudes	-0,25	-0,77	0,27	0,34	16,15 +/- 5,43
Rapidité du traitement de l'information/Attention					
TMT-A	-0,33	-1,84	1,17	0,66	48,35 +/- 15,68
Stroop couleurs-mots	0,49	-0,3	1,28	0,22	33,49 +/- 8,27
Code test (DSST)	-0,35	-1,64	0,95	0,6	53,56 +/- 13,44

Les régressions n'ont pas été ajustées.

Selon l'ACB 2012, l'exposition anticholinergique dans la population traitée était aussi associée aux tests de Benton et d'empan envers (tableau 23).

Tableau 23 : Tableau des coefficients de régression du score ACB 2012 associé à chaque test neuropsychologique en population traitée.

Tests neuropsychologiques (N=318)	Coefficients de régression	Borne inférieure IC 95%	Borne supérieure IC 95%	p-value	Moyennes descriptives +/- SD
MMSE	0,1	-0,05	0,25	0,19	28,38 +/- 1,54
<u>Mémoire épisodique</u>					
Rappel immédiat	0,05	-0,04	0,14	0,29	15,31 +/- 0,96
Rappel différé total	0,02	-0,07	0,12	0,64	15,54 +/- 0,96
Rappel différé libre	-0,12	-0,35	0,12	0,33	11,79 +/- 2,41
Rappel différé indicé	0,14	-0,06	0,33	0,16	3,75 +/- 2,03
Reconnaissance	0,02	-0,04	0,08	0,56	15,81 +/- 0,61
Intrusions	-0,04	-0,21	0,13	0,66	0,93 +/- 1,8
<u>Mémoire visuelle</u>					
Benton	0,17	0,002	0,34	0,05	12,23 +/- 1,76
<u>Mémoire de travail</u>					
Empan endroit	-0,08	-0,18	0,02	0,1	5,45 +/- 1,02
Empan envers	-0,1	-0,19	-0,002	0,05	4,14 +/- 1,0
<u>Fonctions exécutives</u>					
TMT-B	-3,11	-8,15	1,93	0,23	109,70 +/- 52,44
Stroop mots	-0,75	-2,11	0,6	0,27	95,90 +/- 14,06
Stroop couleurs	-0,4	-1,44	0,65	0,46	69,62 +/- 10,86
Fluence verbale catégorielle	-0,44	-1,19	0,32	0,26	28,86 +/- 7,85
Fluence verbale littérale	0,03	-0,58	0,64	0,92	18,71 +/- 6,36
Similitudes	-0,28	-0,8	0,24	0,29	16,15 +/- 5,43
<u>Rapidité du traitement de l'information/Attention</u>					
TMT-A	-0,41	-1,92	1,1	0,6	48,35 +/- 15,68
Stroop couleurs-mots	0,53	-0,26	1,33	0,19	33,49 +/- 8,27
Code test (DSST)	-0,25	-1,55	1,04	0,7	53,56 +/- 13,44

Les régressions n'ont pas été ajustées.

En conclusion, les résultats étaient significatifs pour un test neuropsychologique de plus avec les ACB 2008_2012 et 2012 (Benton et empan envers) que pour l'ACB 2008 (empan envers), en population traitée uniquement.

2.3 Analyses multivariées : score ACB 2012.

Les analyses multivariées ont été réalisées pour les tests neuropsychologiques dont les résultats de l'analyse univariée étaient significatifs avec le score ACB 2012 en population totale (rappel différé indicé, empan envers et Stroop mots) et dont les résultats étaient significatifs avec le score ACB 2012 en population traitée (test de Benton et empan envers).

En population traitée, seul le résultat pour l'empan envers reste significatif après ajustement sur l'âge, le sexe, le niveau d'études, l'antécédent de diabète non-insulino-dépendant, l'antécédent d'hypertension artérielle, la prise d'un traitement antihypertenseur, l'anxiété, la dépression et la consommation d'alcool (tableau 24).

Tableau 24 : Tableau des coefficients de régression du score ACB 2012 associé au rappel différé indicé, au Benton, à l'empan envers et au test de Stroop mots en population traitée.

Tests neuropsychologiques (N=335)	Coefficients de régression	Borne inférieure IC 95%	Borne supérieure IC 95%	p-value
<u>Mémoire épisodique</u>				
Rappel différé indicé	0,15	-0,04	0,34	0,13
<u>Mémoire visuelle</u>				
Benton	0,14	-0,02	0,3	0,08
<u>Mémoire de travail</u>				
Empan envers	-0,1	-0,2	-0,01	0,03
<u>Fonctions exécutives</u>				
Stroop mots	-0,93	-2,23	0,37	0,16

Les régressions ont été ajustées sur l'âge, le sexe, le niveau socioculturel, le DNID, l'HTA, le traitement antihypertenseur, l'anxiété, la dépression et la consommation d'alcool.

III. Analyse longitudinale.

A. Population suivie et perdus de vue.

Nous avons comparé les 418 sujets (41,3%) inclus dans l'analyse longitudinale et les 593 sujets exclus (perdus de vue et/ou données manquantes, ou 58,7% de la cohorte totale).

La population incluse était âgée de 66,3 +/- 0,8 ans à t0, alors que la population exclue était âgée de 66,1 +/- 0,8 ans ($p=0,02$). Les hommes et les femmes n'étaient pas plus représentés dans une population que dans l'autre ($p=0,62$).

Les inclus et exclus ont aussi été comparés sur la base de leurs résultats neuropsychologiques à l'inclusion. Les sujets exclus avaient de plus faibles performances que les sujets inclus pour les tests suivants :

- Reconnaissance pour la mémoire épisodique ($p=0,02$) ;
- Test de Benton pour la mémoire visuelle ($p<0,001$) ;
- TMT-B ($p<0,001$), Stroop mots ($p=0,01$), Stroop couleurs ($p<0,001$), fluences verbales catégorielles et littérales ($p=0,001$) et similitudes ($p<0,001$) pour les fonctions exécutives ;
- TMT-A ($p=0,01$), Stroop couleurs-mots ($p=0,03$) et DSST ($p<0,001$) pour la rapidité du traitement de l'information et l'attention.

Au total, les sujets exclus avaient des performances cognitives significativement plus altérées en termes de mémoire visuelle à court terme, de fonctions exécutives, de vitesse de traitement de l'information et d'attention.

Pour finir, à l'inclusion, les personnes incluses avaient un score ACB 2012 moyen de 0,25 +/- 0,86 et les personnes exclues un score ACB 2012 moyen de 0,20 +/- 0,66. Cependant, cette différence n'était pas statistiquement significative ($p=0,29$).

B. Evolution de la prescription des médicaments généraux.

Le tableau 25 décrit la prise des médicaments dans la cohorte PROOF en 2003/2004 (t1), 2006/2008 (t2) et 2009/2012 (t3).

Tableau 25 : Evolution de la prise des médicaments au cours du temps dans la cohorte PROOF.

	t1	t2	t3
Nombre total de sujets (N=1011 à t0)	885 (87,5%)	731 (72,3%)	641 (63,4%)
Nombre de sujets ne prenant			
pas de médicament	155 (17,5%)	170 (23,3%)	238 (37,1%)
Nombre de sujets prenant			
au moins 1 médicament	730 (82,5%)	561 (76,7%)	403 (62,9%)
Nombre de sujets prenant :			
1 à 4 médicaments	522 (59,0%)	360 (49,2%)	267 (41,7%)
5 médicaments ou plus (polymédication)	208 (23,5%)	201 (27,5%)	136 (21,2%)
Nombre de médicaments par sujet	Min=0 Max=18 Moyenne=2,85 +/- 2,49 Médiane=2	Min=0 Max=16 Moyenne=3,09 +/- 2,79 Médiane=3	Min=0 Max=17 Moyenne=2,50 +/- 2,82 Médiane=2
Nombre total de médicaments pris par les sujets	314	303	257

Pour rappel, la prévalence de la prescription de benzodiazépines était de 114 personnes (11,3%) à t0. Elle restait importante surtout à t1 (12,9% de la population) et à t2 (12,6%), pour diminuer à t3 (7,8%). La prescription était majoritairement limitée à une benzodiazépine par personne quel que soit le temps de suivi. Les benzodiazépines de demi-vie intermédiaire restaient les plus utilisées, avec le bromazépam (4,4% de la cohorte à t1 et t2, puis 1,9% à t3), l'alprazolam (2% à t1, 2,1% à t2 et 1,2% à t3) et le lorazépam (2,7% à t1, 1,9% à t2 et t3). Le tableau 26 illustre cette prescription.

Tableau 26 : Suivi évolutif de la prescription des benzodiazépines dans la cohorte PROOF.

	t0 (N=1011)	t1 (N=885)	t2 (N=731)	t3 (N=641)
Nombre de personnes prenant au moins 1 BZD *	114 (11,3%)	114 (12,9%)	92 (12,6%)	50 (7,8%)
Nombre de personnes prenant				
1 BZD *	92 (9,1%)	101 (11,4%)	84 (11,5%)	44 (6,9%)
≥ 2 BZD *	22 (2,2%)	13 (1,5%)	8 (1,1%)	6 (0,9%)
Nombre de personnes prenant				
Au moins 1 BZD * de ½ vie courte	19 (1,9%)	22 (2,5%)	17 (2,3%)	6 (0,9%)
Au moins 1 BZD * de ½ vie intermédiaire	88 (8,7%)	86 (9,7%)	63 (8,6%)	36 (5,6%)
Au moins 1 BZD * de ½ vie longue	21 (2,1%)	17 (1,9%)	18 (2,5%)	12 (1,9%)

*. BZD : Benzodiazépines.

C. Evolution de la prescription des médicaments anticholinergiques.

1. Evolution de l'exposition anticholinergique selon les trois versions du score ACB.

Le tableau 27 montre l'évolution de l'exposition anticholinergique selon l'ACB 2012 au cours du suivi, en 2001/2002 (t0), 2003/2004 (t1), 2006/2008 (t2) et 2009/2012 (t3). L'évolution de la prise des médicaments anticholinergiques selon les ACB 2008 et 2008_2012 se trouve en annexe X.

Selon l'ACB 2012, le nombre de personnes prenant au moins un médicament anticholinergique était de 118 (11,7%) en 2001/2002, de 159 (18%) en 2003/2004, 132 (18,1%) en 2006/2008 et 102 (15,9%) en 2009/2012. Le nombre de personnes traitées par anticholinergiques suivait la même évolution, quelle que soit la version de l'ACB considérée.

Tableau 27 : Evolution de l'exposition anticholinergique selon l'ACB 2012 au cours du suivi.

Echelle ACB 2012	t0 (N=1011)	t1 (N=885)	t2 (N=731)	t3 (N=641)
Nombre de sujets prenant :				
1 seul anticholinergique	91 (9,0%)	129 (14,6%)	102 (14,0%)	77 (12,0%)
2 anticholinergiques ou plus	27 (2,7%)	30 (3,4%)	30 (4,1%)	25 (3,9%)
Nombre de médicaments anticholinergiques par sujet	Min=0 Max=4 Moyenne=0,147 +/- 0,449 Médiane=0	Min=0 Max=4 Moyenne=0,221 +/- 0,524 Médiane=0	Min=0 Max=3 Moyenne=0,227 +/- 0,529 Médiane=0	Min=0 Max=5 Moyenne=0,212 +/- 0,563 Médiane=0
Score ACB	Min=0 Max=7	Min=0 Max=6	Min=0 Max=6	Min=0 Max=9
De la population totale	Moyenne=0,218 +/- 0,751 Médiane=0	Moyenne=0,304 +/- 0,782 Médiane=0	Moyenne=0,332 +/- 0,859 Médiane=0	Moyenne=0,298 +/- 0,900 Médiane=0
Après exclusion des sujets sans traitement	Moyenne=0,547 +/- 1,114 Médiane=0	Moyenne=0,368 +/- 0,848 Médiane=0	Moyenne=0,433 +/- 0,956 Médiane=0	Moyenne=0,474 +/- 1,100 Médiane=0
Nombre de sujets dont le score ACB total est égal à 0 (exclusion des sujets sans traitement)	284 (28,1%)	571 (64,5%)	429 (58,7%)	301 (47,0%)
Nombre de sujets dont le score :				
ACB total est égal à 1	71 (7,0%)	98 (11,1%)	76 (10,4%)	62 (9,7%)
ACB total est égal à 2	16 (1,6%)	23 (2,6%)	18 (2,5%)	15 (2,3%)
ACB total est supérieur ou égal à 3	31 (3,1%)	38 (4,3%)	38 (5,2%)	25 (3,9%)

Plus précisément, nous avons réalisé un test statistique de tendance linéaire de l'évolution au cours du temps du score ACB 2012. L'analyse portait sur les 641 personnes (63,4% de la cohorte totale) ayant les quatre mesures successives renseignées.

De t0 à t3, le test de tendance linéaire n'était pas significatif ($p=0,10$).

De t0 à t2 (score ACB croissant entre ces trois mesures dans la population totale), la tendance linéaire était bien significative ($p=0,01$).

Les résultats similaires sont présentés en annexe XI pour les échelles ACB 2008 et 2008_2012.

2. Description des médicaments anticholinergiques prescrits au cours du suivi.

Les médicaments anticholinergiques (selon l'ACB 2012) retrouvés au cours du suivi dans la cohorte PROOF sont classés par ordre de fréquence dans le tableau 28. Il en est de même pour les ACB 2008 et 2008_2012 en annexe XII.

Trente-quatre des 99 médicaments du score ACB 2012 (34,3%) sont retrouvés dans les ordonnances des sujets de la cohorte PROOF à t1, 35 (35,4%) à t2 et 31 (31,3%) à t3.

Selon l'ACB 2012, 128 personnes (14,5%) prenaient au moins un médicament ACB=1 à t1, 105 personnes (14,4%) à t2 et 87 personnes (13,6%) à t3. L'évolution de la prescription de ces médicaments était la même avec les ACB 2008 et 2008_2012. Selon l'ACB 2012, les médicaments ACB=1 les plus prescrits étaient l'aténolol, l'alprazolam et le captoril à t1, l'aténolol, l'alprazolam et le furosémide à t2, et l'aténolol, la codéine et le furosémide à t3. Selon les ACB 2008 et 2008_2012, les médicaments ACB=1 les plus retrouvés étaient l'aténolol, l'alprazolam et le dextropropoxyphène à t1 et t2, et l'aténolol, la codéine et le furosémide à t3.

Quelle que soit la version de l'ACB prise en compte, un seul médicament ACB=2 est retrouvé aux trois temps du suivi : la carbamazépine est prescrite chez 0,3% de la population à t1, 0,4% à t2 et 0,2% à t3.

Avec l'ACB 2012, 35 personnes (4%) prenaient au moins un médicament ACB=3 à t1, 36 (4,9%) à t2 et 25 (3,9%) à t3. L'évolution de la prescription de ces médicaments était la même avec les ACB 2008 et 2008_2012. Quelle que soit l'échelle ACB considérée, les médicaments ACB=3 les plus retrouvés étaient la paroxétine, l'amitriptyline et l'hydroxyzine à t1 et t3, et la paroxétine, l'oxybutynine et la clomipramine à t2.

Tableau 28 : Fréquence de la prise des médicaments anticholinergiques (ACB 2012) de t1 à t3.

Score ACB 2012					
t1 (2003/2004)	n (N=885)	t2 (2006/2008)	n (N=731)	t3 (2009/2012)	n (N=641)
ACB=1	128 (14,5%)	ACB=1	105 (14,4%)	ACB=1	87 (13,6%)
Aténolol	35 (4,0%)	Aténolol	19 (2,6%)	Aténolol	16 (2,5%)
Alprazolam	18 (2,0%)	Alprazolam	15 (2,1%)	Codéine	15 (2,3%)
Captopril	14 (1,6%)	Furosémide	15 (2,1%)	Furosémide	14 (2,2%)
Nifédipine	11 (1,2%)	Codéine	14 (1,9%)	Alprazolam	8 (1,2%)
Codéine	9 (1,0%)	Nifédipine	10 (1,4%)	Desloratadine	8 (1,2%)
Furosémide	8 (0,9%)	Desloratadine	6 (0,8%)	Nifédipine	7 (1,1%)
Métoprolol	8 (0,9%)	Venlafaxine	6 (0,8%)	Warfarine	6 (0,9%)
Triamtérène	6 (0,7%)	Captopril	5 (0,7%)	Clorazépate	
Cétirizine	6 (0,7%)	Warfarine	5 (0,7%)	dipotassique	5 (0,8%)
Desloratadine	6 (0,7%)	Clorazépate		Cétirizine	4 (0,6%)
Clorazépate		dipotassique	4 (0,5%)	Prednisone	4 (0,6%)
dipotassique	5 (0,6%)	Prednisone	4 (0,5%)	Captopril	3 (0,5%)
Chlorthalidone	4 (0,5%)	Cétirizine	3 (0,4%)	Digoxine	3 (0,5%)
Alvérine	3 (0,3%)	Halopéridol	3 (0,4%)	Lopéramide	3 (0,5%)
Digoxine	3 (0,3%)	Métoprolol	3 (0,4%)	Métoprolol	3 (0,5%)
Venlafaxine	3 (0,3%)	Alvérine	2 (0,3%)	Triamtérène	3 (0,5%)
Cimétidine	2 (0,2%)	Hydrocortisone	2 (0,3%)	Alvérine	2 (0,3%)
Clidinium	2 (0,2%)	Lévodépétizine	2 (0,3%)	Cimétidine	1 (0,2%)
Halopéridol	2 (0,2%)	Ranitidine	2 (0,3%)	Lévodépétizine	1 (0,2%)
Lévodépétizine	2 (0,2%)	Cimétidine	1 (0,1%)	Ranitidine	1 (0,2%)
Loratadine	2 (0,2%)	Colchicine	1 (0,1%)	Venlafaxine	1 (0,2%)
Prednisone	2 (0,2%)	Lopéramide	1 (0,1%)		
Théophylline	2 (0,2%)	Loratadine	1 (0,1%)		
Warfarine	2 (0,2%)	Morphine	1 (0,1%)		
Colchicine	1 (0,1%)	Triamtérène	1 (0,1%)		
Dipyridamole	1 (0,1%)				
Fluvoxamine	1 (0,1%)				
ACB=2	3 (0,3%)	ACB=2	3 (0,4%)	ACB=2	1 (0,2%)
Carbamazépine	3 (0,3%)	Carbamazépine	3 (0,4%)	Carbamazépine	1 (0,2%)
ACB=3	35 (4,0%)	ACB=3	36 (4,9%)	ACB=3	25 (3,9%)
Paroxétine	12 (1,4%)	Paroxétine	16 (2,2%)	Paroxétine	9 (1,4%)
Amitriptyline	7 (0,8%)	Oxybutynine	5 (0,7%)	Amitriptyline	4 (0,6%)
Hydroxyzine	6 (0,7%)	Clomipramine	4 (0,5%)	Hydroxyzine	4 (0,6%)
Clomipramine	5 (0,6%)	Hydroxyzine	4 (0,5%)	Clomipramine	3 (0,5%)
Oxybutynine	3 (0,3%)	Amitriptyline	3 (0,4%)	Oxybutynine	2 (0,3%)
Doxylamine	1 (0,1%)	Doxylamine	1 (0,1%)	Amoxapine	1 (0,2%)
Imipramine	1 (0,1%)	Imipramine	1 (0,1%)	Doxylamine	1 (0,2%)
		Olanzapine	1 (0,1%)	Olanzapine	1 (0,2%)
		Solifénacine	1 (0,1%)	Solifénacine	1 (0,2%)
		Trospium	1 (0,1%)	Trospium	1 (0,2%)

D. Evolution des données neuropsychologiques.

Le tableau 29 rappelle les résultats neurocognitifs des sujets de PROOF de 2001/2002 et présente leurs résultats neurocognitifs de 2009/2012. En 2009/2012, le score moyen des sujets au MMSE était de 28,3 +/- 1,7. Seuls 13,8% des sujets avaient un MMSE total inférieur ou égal au 10^{ème} percentile. Le détail des autres tests est donné ci-dessous.

Tableau 29 : Tests neuropsychologiques, performances des sujets en 2001/2002 (t0) et 2009/2012 (t3).

Tests neuropsychologiques	2001/2002 (t0)		2009/2012 (t3)	
	n (N=1011)	Moyenne +/- SD	n (N=641)	Moyenne +/- SD
MMSE	1000	28,43 +/- 1,68	631	28,27 +/- 1,72
<u>Mémoire épisodique</u>				
RL/RI 16				
Rappel immédiat	933	15,33 +/- 0,99	630	15,25 +/- 1,07
Reconnaissance	933	15,83 +/- 0,56	629	15,89 +/- 0,46
Rappel différé total	933	15,56 +/- 0,98	629	15,56 +/- 1,39
Rappel différé libre	933	12,04 +/- 2,40	629	11,39 +/- 2,66
Rappel différé indicé	933	3,52 +/- 1,97	629	4,21 +/- 2,19
Intrusions	935	0,90 +/- 1,78	629	0,90 +/- 1,80
<u>Mémoire visuelle</u>				
Benton	934	12,36 +/- 1,76	626	12,42 +/- 1,63
<u>Mémoire de travail</u>				
Empan endroit	936	5,49 +/- 1,07	-	-
Empan envers	936	4,14 +/- 1,02	-	-
<u>Fonctions exécutives</u>				
TMT-B	920	105,22 +/- 50,28	619	107,17 +/- 49,0
Stroop mots	931	97,55 +/- 14,11	616	92,27 +/- 12,94
Stroop couleurs	930	69,81 +/- 11,11	614	64,87 +/- 10,97
Fluence verbale catégorielle	934	29,53 +/- 8,13	626	29,08 +/- 7,51
Fluence verbale littérale	932	19,12 +/- 6,59	625	19,55 +/- 6,68
Similitudes	935	16,70 +/- 5,55	622	17,36 +/- 5,58
<u>Rapidité du traitement de l'information / Attention</u>				
TMT-A	932	47,77 +/- 15,87	628	49,93 +/- 18,53
Stroop couleurs-mots	930	33,91 +/- 8,13	612	31,01 +/- 8,02
Code test (DSST)	895	55,19 +/- 13,49	621	50,52 +/- 13,05

Les analyses statistiques qui suivent ont été réalisées pour les 418 personnes (41,3% de la cohorte PROOF complète) pour lesquelles toutes les données neuropsychologiques et médicamenteuses étaient renseignées entre le premier et le dernier passage.

De 2001/2002 à 2009/2012, nous observons une baisse significative du MMSE ($p=0,02$). Nous constatons aussi une baisse significative du rappel immédiat ($p=0,01$) et du rappel différé libre ($p<0,001$), mais une augmentation significative du rappel différé indicé ($p<0,001$) pour la mémoire épisodique. Pour les fonctions exécutives, la rapidité du traitement de l'information et l'attention, nous avons retenu un allongement significatif du TMT-B et du TMT-A ($p<0,001$) ainsi qu'une diminution significative des performances du test de Stroop (mots, couleurs et couleurs-mots), des fluences verbales catégorielles et du DSST ($p<0,001$). L'évolution des résultats des autres tests neuropsychologiques n'est pas significative (reconnaissance, rappel différé total, intrusions, Benton, fluence verbale littérale et similitudes).

Après ajustement sur le sexe : il y avait bien un effet significatif du sexe sur les tests neuropsychologiques ($p<0,001$), mais l'évolution dans le temps des tests neuropsychologiques n'était pas différente entre les hommes et les femmes ($p=0,23$). Ainsi, après ajustement sur le sexe, aucune des évolutions significatives décrites ci-dessus n'est retrouvée.

E. Impact anticholinergique et évolution des fonctions cognitives.

1. Association entre l'exposition anticholinergique mesurée à l'inclusion (avec les trois ACB) et l'évolution des tests neuropsychologiques.

Il existait des variations significatives des tests neuropsychologiques au cours du temps ($p<0,001$), mais ces variations n'étaient pas associées de façon significative à un effet du score ACB 2012 mesuré à l'inclusion ($p=0,95$). Autrement dit, il n'existe pas d'association significative entre le score ACB 2012 calculé à l'inclusion et l'évolution des résultats neuropsychologiques entre l'inclusion et le dernier passage en 2009/2012.

De la même façon, il n'y avait pas d'association significative entre le score ACB 2008 calculé à l'inclusion et l'évolution des résultats neuropsychologiques entre l'inclusion et le dernier passage en 2009/2012 ($p=0,92$). Il en était de même avec le score ACB 2008_2012 mesuré à t0 ($p=0,95$).

En conclusion, quelle que soit la version du score ACB prise en compte, il n'existe pas d'association significative entre le score ACB mesuré à l'inclusion et l'évolution des tests neuropsychologiques entre l'inclusion en 2001/2002 et le dernier passage en 2009/2012.

2. Association entre l'évolution de l'exposition anticholinergique selon l'échelle ACB 2012 et l'évolution des tests neuropsychologiques.

Nous avons vu précédemment que l'évolution du score ACB 2012 était croissante et significative entre l'inclusion (t0) et le passage de 2006/2008 (t2). Nous avons donc travaillé avec ces deux mesures du score ACB 2012.

Les sujets ont été répartis en quatre groupes (N=418) :

- Les non exposés : n=312 (74,6%) ;
- Les exposés incidents : n=57 (13,6%) ;
- Les exposés prévalents : n=34 (8,1%) ;
- Les exposés continus : n=15 (3,6%).

Une fois encore, il existait des variations des résultats neuropsychologiques au cours du temps ($p<0,001$), mais ces variations n'étaient pas associées de façon significative à un effet de l'évolution du score ACB 2012 au cours du temps ($p=0,86$). Il n'y avait donc pas d'association significative entre l'évolution du score ACB 2012 entre t0 et t2, et l'évolution des résultats neuropsychologiques entre t0 et t3.

A titre indicatif, nous avons réalisé une analyse complémentaire en regroupant les exposés incidents, les exposés prévalents et les exposés continus. Nous avions donc deux groupes : les exposés à t0 et/ou à t2 (n=106) et les non exposés à t0 et à t2 (n=312). Il n'existait pas non plus d'association significative entre l'évolution de l'exposition aux médicaments anticholinergiques selon ces deux groupes et l'évolution des résultats neuropsychologiques entre t0 et t3 ($p=0,88$).

Discussion

I. Principaux résultats.

Dans la cohorte PROOF, l'analyse transversale nous laisse supposer l'existence d'une association entre exposition anticholinergique et altération de la mémoire de travail ; mais l'analyse longitudinale n'a pas permis de mettre en évidence un effet significatif des médicaments aux propriétés anticholinergiques sur l'évolution cognitive des sujets.

Pourtant, des études expérimentales et cliniques longitudinales ont mis en évidence l'effet délétère des médicaments aux propriétés anticholinergiques sur la cognition (20, 21, 25), tout comme les benzodiazépines prises au long cours auraient un effet négatif sur les fonctions cognitives (142), notamment via la voie GABAergique (pour Acide Gamma-Amino-Butyrique) (143).

Mais les données de la littérature sur l'effet néfaste des médicaments anticholinergiques sont divergentes. Des études montrent une altération des fonctions cognitives (71, 144) et d'autres ne mettent pas en évidence d'effet isolé (17, 24). Par contre, quand on s'intéresse aux données concernant le taux circulant d'acétylcholine, Mulsant et al. montrent que, parmi les 201 sujets non institutionnalisés inclus dans leur étude, ceux dont l'AAS est supérieure ou égale au quatre-vingt-dixième percentile présentent un plus faible MMSE que ceux dont l'AAS est indétectable (145). D'autres études montrent aussi une association entre l'AAS et la survenue de déficits cognitifs (146, 147).

Nous ne disposons malheureusement pas des taux circulants d'acétylcholine dans l'étude PROOF. Cependant, leur utilisation n'est pas simple : la validité de l'AAS comme biomarqueur de troubles cognitifs chez les personnes âgées est toujours débattue. La première revue de la littérature conduisant une méta-analyse pour quantifier l'association entre AAS et troubles cognitifs chez les personnes âgées est parue en mars 2016 : elle rappelle que l'AAS évalue l'activité anticholinergique uniquement dans le sang périphérique et remet en question l'utilisation de l'AAS chez des personnes âgées (148). Cependant, une étude de 2015 soutient que l'AAS serait le reflet de l'activité anticholinergique périphérique, mais aussi de l'activité anticholinergique centrale au moins en cas de maladie d'Alzheimer (149).

II. Validité interne.

A. Avantages.

1. Type d'étude et population étudiée.

Nous avons réalisé une étude rétrospective sur une cohorte bien définie : la cohorte PROOF, dont le suivi est longitudinal et régulier depuis 2001. Ce travail inclut un grand échantillon de 1011 personnes.

Les sujets sont tous indemnes de troubles de la cognition lors du lancement du suivi.

De plus, à l'inclusion, les sujets sont âgés de 65 ans et ne présentent pas d'antécédent cardiovasculaire (hormis une hypertension artérielle ou une hypercholestérolémie), ce qui nous permet d'avoir un faible effet des facteurs de risque vasculaire sur les autres facteurs de risque étudiés. La forte proportion de sujets traités par antihypertenseur nous conduit d'ailleurs à supposer que la plupart d'entre eux seront protégés contre certains évènements cliniques au cours des années de suivi.

2. Médicaments.

Le recueil des médicaments est répété tout au long du suivi, tous les deux à trois ans.

Il comprend l'ensemble des médicaments pris par les sujets : traitement de fond, médicaments à la demande, traitement de courte durée en cas d'évènement aigu (antalgiques, antibiotiques...), médicaments délivrés sur ordonnance ou en vente libre, automédication, quelle que soit la voie d'administration (orale, topique cutanée, topique ophtalmologique, inhalée...).

Le risque de recensement incomplet de la liste des médicaments est donc minime.

3. Score ACB et impact anticholinergique.

3.1 Score Anticholinergic Cognitive Burden.

Le score ACB a été développé pour catégoriser les médicaments selon la sévérité de leurs effets indésirables anticholinergiques sur la cognition et servir de guide pratique de prescription aux cliniciens.

Il repose sur une revue de la littérature dont le sujet est celui des effets anticholinergiques centraux des médicaments. Il présente l'avantage d'avoir été approuvé par un consensus d'experts cliniciens gériatres ainsi que d'avoir été validé par Fox et al. en 2011 dans une étude longitudinale d'une durée

de deux ans : l'étude montre que la prise de médicaments aux propriétés anticholinergiques certaines est associée à une perte de 0,33 point du MMSE chez des personnes âgées de 65 ans et plus, suivies en soins primaires, à domicile ou institutionnalisées. Le risque de mortalité est aussi plus fort en cas d'exposition à ces médicaments anticholinergiques (20).

Cette spécificité pour les effets anticholinergiques centraux a été confirmée par une étude expérimentale de 2015 qui montre que l'affinité des médicaments pour les récepteurs muscariniques cérébraux de rats est corrélée à leur score ACB (150).

De plus, l'échelle ACB a été mise à jour en 2012.

Enfin, les médicaments cités dans l'échelle ACB ont été retenus dans les critères de Beers 2012.

3.2 ACB et autres scores anticholinergiques.

Nous avons préféré l'ACB à l'ADS, l'ARS ou le DBI pour la qualité de sa méthodologie d'élaboration, sa spécificité pour les effets anticholinergiques centraux et pour l'existence d'une version actualisée en 2012.

L'ADS a été développée en 2006. L'échelle repose sur l'AAS, gold standard, mais est par conséquent plutôt spécifique des effets indésirables anticholinergiques périphériques. Il n'existe pas de mise à jour récente.

L'ARS date de 2008 et n'a pas été actualisée depuis. Elle est aussi le résultat d'une revue de la littérature. Même si elle détecte à la fois les effets anticholinergiques centraux et périphériques, sa validité externe est limitée et elle n'est pas assez complète, excluant de nombreux médicaments pourtant couramment utilisés en gériatrie, sous-estimant la fréquence de prescription des anticholinergiques dans les études.

L'ADS est peu spécifique et l'ARS est peu sensible dans le diagnostic des effets indésirables anticholinergiques. Leur intérêt dans la détection du risque d'apparition des signes anticholinergiques est donc faible, avec des échelles repérant peu les sujets à risque ou n'étant que peu spécifiques des effets indésirables médicamenteux anticholinergiques (151).

Le DBI a été créé en 2007. Cet outil mesure, à partir d'une formule unique (comprenant la dose quotidienne des médicaments et la dose quotidienne minimum recommandée (152)), l'exposition aux médicaments anticholinergiques et sédatifs. Cependant, son utilisation est pour le moment limitée à la recherche.

3.3 Impact anticholinergique.

La prise de médicaments anticholinergiques est définie comme une exposition cumulée, avec des mesures répétées du score anticholinergique de tous les sujets lors de chaque recueil des traitements, tous les deux à trois ans, pendant une période de dix ans.

L'évaluation minutieuse de l'impact anticholinergique en tenant compte de la durée d'exposition et des mesures répétées du score anticholinergique total au cours des dix ans de suivi ainsi que l'inclusion de tous les médicaments anticholinergiques, et pas seulement des neuroleptiques et des antidépresseurs tricycliques, sont un avantage pour notre étude.

Dans la littérature, l'échelle ACB 2008 est encore majoritairement utilisée, alors que l'échelle ACB 2012 n'est citée ou utilisée que dans quelques travaux dont : une revue de la littérature sur les effets des médicaments anticholinergiques sur la cognition, la confusion aiguë, les performances physiques et la mortalité (125), une étude sur les médicaments potentiellement inappropriés, l'impact anticholinergique et les troubles cognitifs (153), une récente étude de juin 2016 dont le thème est celui de l'association entre exposition anticholinergique, performances cognitives, métabolisme cérébral et atrophie cérébrale chez des sujets âgés cognitivement sains (154), une autre sur l'association entre médicaments anticholinergiques et chutes (155), et une dernière sur la relation entre la durée d'hospitalisation et l'impact anticholinergique (12). Dans la mesure où il existe une forte corrélation entre l'ACB 2008 et l'ACB 2012, nous avons utilisé la version validée la plus récente et actualisée de l'échelle, c'est-à-dire l'ACB 2012.

Notre étude est par ailleurs la première à avoir décliné l'échelle ACB en trois versions et à les avoir comparées, la troisième version correspondant à la fusion des ACB de 2008 et de 2012. Nous avons choisi d'ajouter ce modèle parce que l'échelle de 2012 exclut les médicaments retirés du marché depuis 2008, médicaments auxquels les sujets de PROOF ont pourtant été exposés (exemple du dextropropoxyphène dont la prescription est croissante dans la cohorte PROOF avant son retrait du marché français en 2011 : 0,8% de la cohorte PROOF est traité par dextropropoxyphène à t0, 1,8% à t1, 2,1% à t2 et 2,2% à t3). Par ailleurs, il existe aussi une forte corrélation entre le score ACB 2008_2012 et les scores 2008 et 2012.

4. Tests neuropsychologiques.

De nombreux travaux se sont limités à l'observation de l'effet des anticholinergiques sur le MMSE (20, 22). Le MMSE a été conçu à visée d'orientation diagnostique devant une suspicion de démence. Il est cependant moins utile dans la détection des troubles cognitifs modérés ou transitoires observés en cas de toxicité médicamenteuse ou dans les phases précoce des démences (147).

Notre étude utilise le MMSE mais a le mérite d'avoir réalisé une évaluation cognitive plus complète en utilisant des tests neuropsychologiques objectifs, validés et spécifiques des différents domaines de la cognition, évaluation cognitive déjà utilisée à plusieurs reprises dans les publications antérieures de l'étude PROOF (156-159).

5. Analyses statistiques et ajustement sur les facteurs de confusion.

Notre étude présente l'avantage d'avoir réalisé des analyses statistiques dans la cohorte globale, mais aussi de les avoir complétées par une sous-analyse de la population traitée uniquement (sujets prenant des médicaments $ACB=0$ et $ACB\geq 1$) pour ce qui est de la partie transversale.

Nous avons détaillé les principaux facteurs de risque de déclin cognitif dans l'état des lieux, dont les pathologies et les facteurs de risque cardiovasculaire occupent une place importante.

L'étude PROOF est initialement conçue pour évaluer l'effet des marqueurs de l'activité du système nerveux autonome et de leur évolution sur l'incidence d'évènements cardiovasculaires ou cérébrovasculaires. Un inventaire précis des pathologies (cardiovasculaires et autres) et des facteurs de risque vasculaire a été réalisé à t0.

Ceci nous a permis d'ajuster nos résultats sur certains facteurs confondants vasculaires et métaboliques, entre autres.

B. Limites.

1. Biais de sélection.

Les sujets de l'étude PROOF sont ciblés selon des critères d'inclusion stricts. Nous ne pouvons pas exclure la possibilité selon laquelle les résultats seraient différents en population générale.

Les sujets sont des volontaires sains, âgés en moyenne de 66,2 +/- 0,8 ans à l'inclusion et de maximum 78 ans à la fin des dix ans de suivi. Si l'on compare la population PROOF d'inclusion aux volontaires de l'étude des Trois Cités (160, 161), non institutionnalisés, dont 51,3% sont âgés de 65 à 74 ans, recrutés à partir des listes électorales entre 1999 et 2001, nous remarquons que la population de la cohorte PROOF est moins hypertendue et inclut moins de diabétiques. Comme attendu selon nos critères d'exclusion, la population de la cohorte PROOF a également moins d'antécédents cardiovasculaires.

Cependant, les personnes qui reçoivent une prescription comportant des médicaments anticholinergiques sont probablement plus âgées, plus fragiles (162) et prennent certainement plusieurs autres médicaments.

Dans PROOF, le nombre moyen de médicaments par sujet à l'inclusion est de 1,51 +/- 2,28, contre 3,3 médicaments différents par jour pour les 65-74 ans en France en 2000 (96). Ce nombre est croissant au cours du temps puisqu'il atteint 3,09 +/- 2,79 à t2, puis il diminue à 2,50 +/- 2,82 à la fin du suivi en 2012 (ce qui se rapproche des 2,36 médicaments pris par jour chez les personnes âgées de 75 ans en France en 2011 selon la CNAMTS (46)). Par conséquent, l'exposition médicamenteuse, dont l'exposition anticholinergique, est plus faible dans la cohorte PROOF qu'en population générale du même âge.

Le niveau d'éducation des sujets de PROOF est homogène mais reste assez élevé notamment par rapport aux caractéristiques de la population âgée stéphanoise. Les résultats des tests neuropsychologiques peuvent être faussés par un effet plafond lié à leurs fortes performances cognitives. De plus, les données manquantes dans le suivi neuropsychologique pourraient être celles des sujets de la cohorte présentant un état cognitif plus précaire. En effet, à l'inclusion, les personnes par la suite perdues de vue (ou exclues pour données manquantes) ont de moins bons résultats aux tests évaluant la mémoire visuelle à court terme, les fonctions exécutives, la vitesse de traitement de l'information et l'attention, que celles qui sont incluses dans l'analyse longitudinale. L'impact des médicaments anticholinergiques sur les fonctions cognitives est possiblement sous-estimé puisque les sujets les moins performants ne sont plus présents dans l'analyse longitudinale.

2. Perdus de vue et perte de puissance.

Plus de la moitié des sujets sont perdus de vue et/ou présentent des données manquantes en termes de prise médicamenteuse et/ou de résultats neuropsychologiques lors des différentes évaluations (58,7% de la cohorte complète). Par conséquent, l'analyse longitudinale n'est réalisée que pour les 418 personnes restantes, soit pour un effectif de seulement 41,3% de la cohorte PROOF initiale.

3. Biais de mesure.

Nous n'avons pas d'information sur la compliance ou l'adhésion des sujets à leur traitement, ce qui peut conduire à l'inclusion d'un sujet dans le groupe des exposés, alors qu'il ne prend peut-être jamais ses médicaments anticholinergiques et devrait alors se trouver dans le groupe des non exposés sans traitement.

4. Limites de l'échelle ACB.

L'échelle ACB, quelle que soit sa version, n'est pas exhaustive. Des médicaments tels que le bipéridène, la fésotérodine, la solifénacine ou encore le trospium sont fortement anticholinergiques

mais non retenus dans la version 2008 de l'ACB (163). Cependant, ont été ajoutés dans la liste ACB=3 de la mise à jour 2012 la fésotérodine, la solifénacine et le trospium, mise à jour que nous avons choisi d'utiliser dans cette étude pour l'analyse multivariée. De plus, comme expliqué précédemment, la version de l'échelle ACB n'influence ni le score anticholinergique ni les résultats neurocognitifs dans notre travail. En ce qui concerne le bipéridène, il n'est retrouvé chez aucun des sujets de PROOF au cours des dix ans de suivi.

Bien que la base de données sur les médicaments comprenne les médicaments inhalés ainsi que les topiques cutanés et ophtalmiques, l'échelle ACB, quelle que soit sa version, ne liste aucune de ces molécules. Elles ne sont donc pas prises en compte dans le calcul du score anticholinergique.

Cela ne semble pas poser de problème pour les topiques ophtalmiques anticholinergiques : une étude de janvier 2015 montre en effet l'absence de différence significative concernant les résultats des tests cognitifs évaluant la mémoire, la concentration et l'orientation, réalisés dans une population de personnes âgées atteintes ou non d'un glaucome, après dilatation ou non par une solution mydriatique (164). Toutefois, il est nécessaire d'émettre quelques réserves puisqu'il s'agit de la seule étude récente réalisée à ce sujet, étude par ailleurs de faible puissance (89 sujets âgés en moyenne de 60,6 +/- 14,2 ans) et réalisée en analyse transversale. La solution utilisée est une association de phényléphrine (agent sympathomimétique) et de tropicamide (agent anticholinergique). Enfin, l'évaluation neurocognitive est réalisée à l'aide d'un seul test général, le Montreal Cognitive Assessment (MoCA), certes plus sensible (90%) que le MMSE (17 à 60%) dans la détection des troubles cognitifs légers.

Même si les anticholinergiques inhalés ne sont que faiblement absorbés, une revue de la littérature observe que 80% des personnes âgées traitées de façon continue pour une bronchopneumopathie obstructive chronique pendant huit ans développent des troubles cognitifs légers, contre 35% des personnes âgées non traitées (165). Néanmoins, dans l'étude PROOF, seules 8 personnes (0,8%) sont traitées par ipratropium ou tiotropium au cours des dix ans de suivi, et ce, de façon intermittente (un seul sujet est sous anticholinergique inhalé au cours de deux évaluations successives et un seul sujet l'est au cours de trois évaluations successives, les autres le sont de façon ponctuelle, résultats non montrés). Nous pouvons considérer que l'exposition anticholinergique secondaire à ces médicaments a peu de risque d'avoir été sous-estimée dans notre étude.

L'échelle ACB ne tient compte que des médicaments anticholinergiques. Elle ne permet pas de calculer l'impact sédatif. Pourtant, Cross et al. retiennent les anticholinergiques et les sédatifs comme étant les médicaments potentiellement inappropriés les plus associés à la survenue d'anomalies de la cognition (153). De plus, indépendamment de leur état de santé mentale, les personnes âgées françaises sont de « gros » consommateurs de sédatifs et en particulier de benzodiazépines (30% des personnes âgées de 65 ans et plus dans les années 1980 et 1990, les benzodiazépines de demi-vie longue étant les plus retrouvées dans l'étude PAQUID) (166). Les auteurs de la cohorte PAQUID

montrent que la prise de benzodiazépines au long cours est associée à une augmentation d'environ 50% du risque de démence (167). Ceux de l'étude des Trois Cités ont mis en évidence une augmentation de 60% du risque de démence pour les benzodiazépines à demi-vie longue uniquement (168) (la prévalence de la prescription des benzodiazépines de longue demi-vie étant de 9,2% au début des années 2000 chez les personnes âgées de 65 ans et plus dans cette même étude des Trois Cités (76)). Même si la prévalence de la prescription de benzodiazépines est plus faible dans l'étude PROOF que dans l'étude PAQUID (11,3% à t0, 12,9% à t1, 12,6% à t2 et 7,8% à t3) et que la prévalence de la prescription des benzodiazépines de demi-vie intermédiaire (8,7% à t0, 9,7% à t1, 8,6% à t2 et 5,6% à t3) est plus importante que celle des benzodiazépines de longue demi-vie dans PROOF (2,1% à t0, 1,9% à t1, 2,5% à t2 et 1,9% à t3), elles restent non négligeables. Un complément d'analyse portant sur les médicaments sédatifs et en particulier sur les benzodiazépines aurait été intéressant, d'autant plus qu'il n'existe pas de certitude concernant l'effet au long cours de cette classe médicamenteuse sur la cognition, avec des études qui continuent de se contredire les unes les autres (169).

Enfin, l'échelle ACB n'inclut pas la posologie des médicaments dans le calcul du score anticholinergique. A partir d'une revue de la littérature étudiant les différentes échelles anticholinergiques, Durà et al. ont tenté de créer leur propre score anticholinergique. Ils en concluent qu'intégrer la posologie usuelle de chaque voie d'administration, la dose recommandée chez la personne âgée (correspondant le plus souvent à la moitié de la posologie usuelle) et la dose maximum (deux à trois fois la dose recommandée) est un critère de qualité dans le développement d'un score anticholinergique (170). Pour notre défense, le recueil des posologies médicamenteuses des sujets de la cohorte PROOF est trop imprécis pour être utilisé.

5. Délai et évaluation neuropsychologique.

La longue période de dix ans entre les deux évaluations cognitives constitue l'originalité du travail. Cependant, les performances cognitives de certains sujets se sont dégradées au cours du temps sans que l'on puisse parler de démence. Ces modifications neuropsychologiques peuvent être dues à d'autres processus physiopathologiques que la prise de médicaments anticholinergiques. Nous n'avons par exemple pas pu prendre en compte les données concernant le sommeil, l'ensemble de la cohorte n'ayant pas eu d'examen polygraphique. Il s'agit, entre autres, d'un potentiel facteur influençant les performances cognitives (158).

Nous suggérons que l'empan peut être altéré par une exposition aux médicaments anticholinergiques lors de l'analyse transversale. Mais nous ne savons pas si cet effet se confirme avec l'analyse longitudinale car les tests d'empan de chiffres n'ont pas été réalisés en 2009/2012.

III. Validité externe : comparaison avec la littérature.

A. Médicaments anticholinergiques.

1. Prévalence de la prescription anticholinergique.

A l'inclusion, 39,8% de la cohorte PROOF prennent au moins un médicament contre 89% de la cohorte PAQUID et 12,1% des sujets de PROOF sont polymédiqués contre 40,6% dans la cohorte PAQUID en 2000 (171). A la fin du suivi en 2009/2012, la polymédication concerne 21,2% de la cohorte PROOF, alors que l'Agence Régionale de Santé du Nord-Pas-de-Calais estime la prévalence de la polymédication à 42,9% à partir de l'âge de 75 ans lors du premier trimestre 2012 (172). Par conséquent, le nombre de personnes polymédiées est plus faible dans l'étude PROOF. Cette différence peut s'expliquer par le fait que le concept de polymédication reste mal défini : d'après l'IRDES, la prévalence de la polymédication au sein d'une même population de personnes âgées de 75 ans et plus varie de 14 à 49% selon les indicateurs utilisés (polymédication simultanée un jour donné, polymédication cumulative sur une période habituelle de trois mois et polymédication continue pour les médicaments prescrits au moins trois fois dans l'année). De manière remarquable, les écarts de prévalence vont du simple au triple suivant l'indicateur considéré (173). Il n'est donc pas étonnant que cette prévalence varie d'une population à une autre.

Néanmoins, les sujets de la cohorte PROOF sont des volontaires en bonne santé qui présentent un faible risque cardiovasculaire et nécessitent moins de prescriptions de médicaments, ceci étant en faveur d'une prévalence de la polymédication inférieure dans notre étude.

La prévalence de la consommation de médicaments anticholinergiques selon l'échelle ACB (2012) à l'inclusion y est elle aussi plus faible : 118 personnes, soit 11,7% de la cohorte totale. La prévalence de la prescription d'au moins un anticholinergique varie de 48% (20) à 61,1% (174) selon les analyses transversales utilisant majoritairement le score ACB 2008. Cependant, la population PROOF à t0 est plus jeune (âge moyen de 66,2 +/- 0,8 ans) que les populations des autres études (75,2 (20) à 92,9 ans (174)) et vit de façon autonome à son domicile, alors que les autres études incluent des personnes âgées institutionnalisées (20) ou hospitalisées pour une pathologie aiguë (174). La faible consommation de médicaments aux propriétés anticholinergiques à t0 dans l'étude PROOF peut aussi être le résultat d'une baisse de la prescription des médicaments potentiellement inappropriés observée dans l'Est de la France entre les années 1995 et 2004 chez des personnes âgées dont l'âge moyen est de 70,1 +/- 4,3 ans, en bonne santé et non institutionnalisées (175).

Au cours de l'étude, nous observons une augmentation de la prévalence de la consommation des médicaments anticholinergiques jusqu'en 2006/2008 (de 11,7% à t0 à 18,1% à t2), puis une baisse jusqu'en 2009/2012 (15,9% à t3), parallèlement à une augmentation de la prévalence de la

polymédication jusqu'à t2 (de 12,1% à t0 à 27,5% à t2), suivie par une baisse jusqu'à la fin du suivi (21,2% à t3).

2. Classes médicamenteuses anticholinergiques.

A l'inclusion, sur les 99 molécules listées dans l'échelle ACB 2012, 25 seulement sont prescrites à la population PROOF, majoritairement des médicaments à faible potentiel anticholinergique (ACB=1), ce qui correspond aux données de la littérature, même si les molécules utilisées diffèrent (176, 177). Il en est de même avec les ACB 2008 et 2008_2012.

Même si le type de population inclus dans la littérature varie selon l'ethnie (17), l'âge, le lieu de vie (20) ou le contexte (hospitalisation (174)), les médicaments anticholinergiques les plus retrouvés à l'inclusion sont sensiblement les mêmes que dans notre travail avec une prédominance du furosémide, de l'aténolol, de la nifédipine et de l'alprazolam pour un ACB égal à 1, de la carbamazépine pour un ACB égal à 2 et de l'amitriptyline pour un ACB égal à 3. Cela vient très probablement du fait que les médicaments les plus prescrits chez les personnes âgées sont en partie les traitements à visée cardiovasculaire, les traitements du système nerveux central et les psychotropes (96).

Tout au long du suivi, les médicaments à faible potentiel anticholinergique (ACB=1) sont majoritairement prescrits. Cependant, il n'existe aucune certitude quant au réel effet anticholinergique des médicaments classés 1 dans l'échelle ACB. En effet, le potentiel anticholinergique de ces molécules n'a été démontré qu'*in vitro*, ce qui nous permet de nous interroger sur les conséquences cliniques réelles de leur utilisation. D'ailleurs, l'une des études ayant utilisé la classification ACB n'a pas permis de démontrer de corrélation entre la prise des médicaments scorés à 1 et l'apparition d'un delirium dans un contexte d'hospitalisation chez 147 personnes âgées atteintes de troubles de la cognition (178).

Quant aux médicaments à fort effet anticholinergique, le médicament le plus fréquent dans notre étude lors du suivi est la paroxétine dont l'effet anticholinergique reste encore à démontrer (109, 179), alors que l'oxybutynine et les antidépresseurs tricycliques (dont le potentiel anticholinergique n'est plus à démontrer (17, 20)) sont moins prescrits dans la cohorte PROOF.

B. Score anticholinergique.

Le score anticholinergique moyen est lui aussi très faible en 2001/2002 : 0,218 +/- 0,751, avec une médiane à 0 et une valeur maximale à 7 (ACB 2012) pour la cohorte totale. Dans les autres travaux sur l'échelle ACB, ce score varie de 0,82 +/- 0,92 à 3,28 +/- 1,58. Le faible score de 0,82 est retrouvé dans une cohorte de patients coronariens jeunes (64,2 +/- 9,1 ans) (180), alors que le fort score anticholinergique de 3,28 est calculé dans une population de patients âgés hospitalisés en psychiatrie

(181). Le score ACB retrouvé dans notre étude est probablement plus faible en raison des caractéristiques de la population PROOF.

Une étude de 2013 s'est intéressée spécifiquement à un score anticholinergique supérieur ou égal à 3. Dans cette population de personnes âgées de 65 ans et plus, 47,8% ont un score ACB supérieur ou égal à 3 (182) contre seulement 3,1% des sujets de PROOF à t0. Cette prévalence de 47,8% est aussi plus élevée que dans la littérature. Les auteurs de cet article se justifient en présentant les avantages d'avoir inclus des sujets vivant à leur domicile ainsi que d'avoir une population mixte avec une majorité de femmes. Cependant, la cohorte PROOF comporte ces critères mais est loin d'atteindre de tels chiffres à l'inclusion. Il faut préciser que la population étudiée par West et al. est plus âgée que celle de PROOF à t0 (avec un âge moyen de 77,2 +/- 7,4 ans) et est recrutée à partir des registres d'une société procurant des soins à domicile, avec des sujets plus dépendants et certainement plus polymédiqués que la population de la cohorte PROOF.

Dans la population totale, ce score ACB 2012 augmente progressivement de 0,218 +/- 0,751 en 2001/2002 à 0,332 +/- 0,859 en 2006/2008. Au cours de cette période, les sujets sont âgés d'environ 65 à 73 ans. Puis le score ACB finit par diminuer à 0,298 +/- 0,900 en 2009/2012 (ou en tout cas n'augmente plus), alors que la cohorte a un âge médian de 75 ans. Parallèlement, nous observons une augmentation du nombre de sujets traités par anticholinergiques entre l'inclusion et 2006/2008 et notamment une augmentation du nombre de sujets dont le score ACB total est supérieur ou égal à 3 (de 31 personnes ou 3,1% de la cohorte à t0 à 38 personnes ou 5,2% à t2), puis une diminution de ces mêmes critères à t3. Ceci suggère que les prescripteurs sont plus attentifs et avertis en ce qui concerne la prescription des médicaments anticholinergiques inappropriés chez les personnes âgées, notamment lorsque l'on se rapproche de l'âge de 75 ans. Kachru et al. ont d'ailleurs démontré que les sujets appartenant aux tranches d'âges 75-84 ans et au-delà de 85 ans ont un risque plus faible de se voir prescrire des médicaments aux propriétés anticholinergiques (102).

C. Impact anticholinergique et cognition.

1. Mémoire de travail et mémoire épisodique.

Lors de l'analyse transversale, nous avons montré une association entre l'exposition anticholinergique et le test de l'empan inverse (coefficent de régression négatif). Dans la littérature, les données sur l'association entre exposition aux médicaments anticholinergiques et mémoire de travail sont controversées.

La mémoire de travail est considérée comme dépendante du lobe frontal et surtout des voies de connexions sous-cortico-frontales. Une (rare) étude transversale réalisée chez 47 sujets atteints de schizophrénie ou de troubles schizo-affectifs, stabilisés et non hospitalisés, a démontré l'existence

d'une association entre augmentation de l'AAS et altération de la mémoire de travail, en lien avec une diminution du volume de la substance grise dans le cortex préfrontal (183).

A l'inverse, si l'on reprend les études qui ne trouvent pas d'effet anticholinergique néfaste sur la mémoire de travail, aucune n'étudie l'exposition anticholinergique à l'aide de l'ACB, pourtant spécifique des effets indésirables anticholinergiques centraux (15). Dans la majorité des cas, elles utilisent l'AAS (184-187) chez des personnes non démentes. L'AAS serait le reflet de l'activité anticholinergique centrale plutôt en cas de maladie d'Alzheimer (149). L'intérêt de son dosage porterait plutôt chez les sujets déments et n'est toujours pas démontré chez la personne en bonne santé. De plus, les études de Plaschke et al. (185, 187) sont réalisées dans des contextes de stress péri-opératoire. Le stress (cortisol) peut être la source d'une activité anticholinergique endogène : ces substances endogènes, en plus des médicaments anticholinergiques et de leurs métabolites, peuvent affecter les mesures et l'interprétation de l'AAS (188). L'utilisation de l'AAS chez des personnes non démentes et le possible « faussement » des dosages des taux circulants d'acétylcholine en contexte de stress peuvent expliquer pourquoi ces études ne trouvent pas d'association entre AAS et mémoire de travail, bien que l'étude de Wojtalik et al. y soit arrivée mais avec quelques réserves (étude de faible puissance, transversale ne permettant pas de prouver de lien de causalité entre l'AAS et la morphologie de la substance grise, absence de spécificité de l'AAS pour les médicaments antipsychotiques anticholinergiques des sujets et absence de groupe contrôle sain pour comparaison (183)).

De plus, rares sont celles qui sont réalisées chez des personnes âgées en bonne santé ou même tout simplement chez des personnes âgées : des personnes démentes (186), en passant par des schizophrènes d'un âge moyen de 40 ans (189) et par des volontaires sains de 27 ans (190). Cela nous renvoie au problème habituel de la place des personnes âgées dans les études cliniques.

Notre étude peut avoir l'avantage d'être une des premières à démontrer une association entre exposition anticholinergique et mémoire de travail dans une population de personnes âgées en bonne santé, et ce, avec l'ACB. Néanmoins, l'empan envers est un test qui se montre sensible aux effets de l'âge : lors du vieillissement normal, la mémoire de travail n'est pas altérée en soi mais de manière secondaire à une diminution des capacités du système central exécutif (191) et à la réduction des capacités attentionnelles, l'existence d'un hypofonctionnement frontal lié à l'âge étant discutée. Cependant, il est nécessaire de rappeler que :

- L'âge médian de la population PROOF est de 66,14 ans à l'inclusion, en faisant une population encore relativement jeune ;
- Dans l'analyse portant sur la population totale, nous avons aussi trouvé une association entre exposition anticholinergique et test de Stroop mots isolément (le test de Stroop global reflétant les fonctions exécutives, la vitesse du traitement de l'information et l'attention). Cependant,

nous n'avons pas trouvé d'association avec le Stroop couleurs-mots ou les interférences (résultat non montré), ne nous permettant pas vraiment de retenir une atteinte des fonctions exécutives ou de l'attention ;

- Dans la sous-analyse de la population traitée, seule l'association avec l'empan inverse est significative après ajustement.

Ce faisceau d'arguments nous laisse supposer que l'atteinte de l'empan inverse et de la mémoire de travail est en partie liée à un effet des médicaments anticholinergiques, sans toutefois pouvoir exclure un effet débutant du vieillissement normal.

Les tests d'empan n'étant pas réalisés lors du dernier passage en 2009/2012, nous ne pouvons pas démontrer si l'association entre exposition anticholinergique et mémoire de travail entrevue à t0 se confirme et se maintient au cours de l'analyse longitudinale.

Dans l'analyse transversale, nous avons trouvé une association significative entre exposition ACB et mémoire épisodique dans la cohorte totale : association significative pour le test du rappel différé indicé, reflet de l'activité hippocampique et traduisant un trouble de la consolidation de l'apprentissage, notamment en cas de maladie d'Alzheimer débutante (192). Cependant, le coefficient de régression pour ce test est positif. Parmi les médicaments ACB=1, les traitements antihypertenseurs sont largement représentés dans notre étude (tableau 12, page 57) et 38,4% de la cohorte PROOF est traitée par antihypertenseur à l'inclusion. Une méta-analyse de 2013 montre que les médicaments antihypertenseurs améliorent les fonctions cognitives et réduisent le risque de démence chez des sujets hypertendus ne présentant pas d'autres facteurs de risque cardiovasculaire (193), ce qui n'est pas le cas chez des sujets aux multiples antécédents vasculaires (194). Ces médicaments anticholinergiques possibles peuvent donc avoir un effet cardio- et cérébro-protecteur prédominant, plutôt qu'un effet néfaste sur la cognition des sujets de PROOF qui ne présentent aucun facteur de risque cardiovasculaire hormis une hypertension artérielle éventuelle à l'inclusion, expliquant ainsi l'effet bénéfique des anticholinergiques observés sur la mémoire épisodique.

L'analyse longitudinale ne met pas non plus en évidence d'association significative entre l'évolution de l'exposition anticholinergique et des résultats moins performants au test du RL/RI à 16 items à t3 : en effet, les sujets de PROOF ont par exemple de meilleurs résultats au test de rappel différé indicé à la fin du suivi ($p<0,001$ sans ajustement, mais cette évolution favorable ne reste pas significative après ajustement sur le sexe). Ces résultats ne sont pas cohérents avec le lien qui existe entre la mémoire épisodique et le système cholinergique, la mémoire épisodique verbale pouvant être la première à être affectée en cas de perturbation du système cholinergique (195), d'autant que d'autres études transversales et longitudinales sont parvenues à prouver cette association significative (21, 195, 196). A noter que la population PROOF a un niveau socio-culturel plutôt élevé : elle peut alors avoir des

résultats normaux au test de rappel libre/rappel indicé tout simplement parce que le nombre de mots n'est que de 16, les résultats étant biaisés par un effet plafond (d'où l'intérêt d'une épreuve de rappel indicé à 48 items). Se pose aussi la question d'un effet « rappel » pour les tests neuropsychologiques dont les résultats s'améliorent avec le temps, bien que les deux évaluations cognitives aient eu lieu à dix ans d'intervalle.

2. Efficience cognitive globale, rapidité du traitement de l'information, attention, fonctions exécutives et mémoire visuelle.

Plusieurs études transversales et longitudinales démontrent de moins bons résultats au MMSE secondaires à une exposition anticholinergique. Ces études décrivent toutes une exposition aux thérapeutiques anticholinergiques plus marquée que dans l'étude PROOF, notamment parce qu'elles incluent des populations « à risque » : les individus présentant des troubles cognitifs sévères (16) sont plus à risque de se voir prescrire de tels médicaments (197), tout comme les personnes âgées institutionnalisées (20) le seraient aussi (198) ou encore les personnes atteintes de la maladie de Parkinson (199, 200) ; ainsi qu'à une plus forte prévalence de troubles cognitifs dans les Etablissements d'Hébergement Pour Personnes Âgées Dépendantes (40) et en cas de maladie de Parkinson (201).

Mais la caractéristique majeure différenciant PROOF des études qui montrent une association entre l'exposition anticholinergique et le déclin du MMSE est l'âge des sujets : les sujets de l'étude PROOF sont âgés de 66,2 +/- 0,8 ans à l'inclusion et de 74,7 +/- 1,0 ans à la fin du suivi, alors que les autres sujets sont âgés à l'inclusion de 74,7 +/- 8,4 ans dans l'étude de Ehrt et al. (199), de 75,2 +/- 6,8 ans dans le travail de Fox et al. (20) et de 78,0 +/- 3,1 ans dans l'étude de Koyama et al. (22). Une fois encore, les sujets de l'étude PROOF sont bien plus jeunes que ceux des autres études. Des analyses réalisées à un âge plus tardif nous permettraient peut-être de montrer un effet significatif des anticholinergiques sur le MMSE.

Une des raisons pour laquelle nous n'avons pas prouvé d'association entre l'exposition anticholinergique et de moins bons résultats cognitifs lors de l'analyse longitudinale est très probablement une exposition insuffisante des sujets de la cohorte PROOF :

- En termes de nombre de sujets : l'analyse longitudinale n'est réalisée que pour 418 sujets (41,3% de la cohorte PROOF complète), avec seulement 57 exposés incidents (13,6%), 34 exposés prévalents (8,1%) et 15 exposés continus (3,6%). Dans leur étude, Shah et al. montrent que les consommateurs incidents ont un déclin cognitif plus rapide, ce qui n'est pas le cas des consommateurs prévalents (23). Cependant, ils sont parvenus à ce résultat avec des groupes plus conséquents, puisqu'ils incluent 90 exposés prévalents (10% de leur effectif

total) et surtout 237 exposés incidents (26,5%). Le manque de puissance statistique peut alors expliquer les résultats obtenus dans l'étude PROOF ;

- En termes de durée d'exposition : la revue de Campbell et al. a pour objectif d'évaluer l'effet des anticholinergiques sur la cognition chez les personnes âgées. Ses auteurs insistent sur les points suivants : les études réalisées à ce sujet ne suivent pas les sujets assez longtemps pour que les résultats soient suffisamment parlants, autrement dit, l'évaluation de l'effet des anticholinergiques sur les fonctions cognitives n'est pas suffisamment faite au long cours (202). Des études insistent sur la nécessité d'une exposition prolongée aux anticholinergiques pour observer un effet significatif sur la cognition (>1095 jours (203) voire 6 ans (204)), d'autres insistent sur l'importance d'une exposition cumulée (196) et continue (205). Dans l'étude PROOF, seules 15 personnes sont exposées de façon continue aux médicaments possédant une activité anticholinergique. Les autres sont exposées de façon intermittente ou ne le sont pas du tout. L'exposition continue n'est donc pas suffisamment représentée dans notre travail ;
- En termes d'exposition médicamenteuse anticholinergique : tout au long du suivi, les médicaments possédant un effet anticholinergique possible (ACB=1) sont les plus retrouvés dans la cohorte PROOF. Nous avons vu que ces médicaments ont un effet anticholinergique cognitif démontré seulement *in vitro*. De plus, une étude de 2010 étudiant spécifiquement l'effet des médicaments anticholinergiques possibles sur la cognition chez des noirs américains âgés d'au moins 70 ans observe une diminution du risque de troubles cognitifs incidents avec ces médicaments, qui sont comme dans notre étude majoritairement antihypertenseurs. Les auteurs expliquent ce résultat comme étant dû à un manque d'effet cumulé de ces anticholinergiques, secondairement à un effet antihypertenseur protecteur prédominant. L'effet cumulé existerait seulement pour les médicaments aux propriétés anticholinergiques définies (17), auxquels la population PROOF est bien moins exposée (tableau 28, page 76). Koyama et al. montrent aussi qu'une altération des performances cognitives ne s'observe que pour de forts scores ACB (ACB moyen=1,6 +/- 11,9 dans cette étude) (21). Nous avons vu que le score ACB moyen reste faible tout au long du suivi de la population PROOF totale et que ce score a même une évolution décroissante entre t2 et t3 (ou une évolution au moins stable entre t2 et t3). Une exposition principalement à des médicaments possiblement anticholinergiques (sans preuve clinique pertinente d'effets indésirables cognitifs) ainsi qu'une faible exposition cumulée peuvent aussi être en cause. De plus, le score ACB moyen est assez homogène tout au long du suivi, avec de faibles écarts-types (score ACB moyen de 0,218 +/- 0,751 à t0, de 0,304 +/- 0,782 à t1, de 0,332 +/- 0,859 à t2 et de 0,298 +/- 0,900 à t3). La population PROOF est peut-être trop homogène en termes d'exposition anticholinergique au cours des dix ans de suivi pour que des effets sur la cognition soient ensuite observés.

De façon similaire à notre étude, le travail de Gnjidic et al. ne met pas en évidence d'association entre médicaments anticholinergiques et fonctionnement cognitif global (206). Les auteurs expliquent cette absence de résultat par le fait que seuls des hommes âgés sont inclus (avec les différences de pharmacocinétique et de pharmacodynamique connues entre les hommes et les femmes), que leurs sujets sont peu exposés aux anticholinergiques, que le test Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE) utilisé peut manquer de sensibilité pour ce qui est de la mesure des fonctions cognitives et que peu de diagnostics de troubles de la cognition sont retenus.

En ce qui concerne les fonctions exécutives et l'attention, cette même étude ne démontre pas non plus de lien entre les anticholinergiques et de moins bonnes performances au Trail Making Test (206), ce que nous n'avons pas non plus réussi à prouver. A l'inverse, une étude transversale associe l'échelle ACB à de plus faibles performances au TMT ainsi qu'au set test d'Isaacs (ou fluence verbale catégorielle) chez 131 personnes jeunes (âge moyen de 64,2 +/- 9,1 ans) participant à un programme de réhabilitation cardiaque dans un contexte de coronaropathie (180). Mais il est important de noter que les sujets vasculaires (dont coronaropathie) sont spécifiquement vulnérables à une dégradation de leurs fonctions exécutives, entre autres par une atteinte du système cholinergique secondaire à une hypo-perfusion cérébrale (207), ceci constituant un biais de sélection. Plus globalement, des études longitudinales comme celles de PAQUID (19) ou des Trois Cités (25) associent une prise chronique d'anticholinergiques à un déclin cognitif significatif des fonctions exécutives (TMT et/ou set test d'Isaacs). D'ailleurs, deux de nos résultats sont discordants d'avec ceux des Trois Cités :

- Les auteurs de l'article des Trois Cités montrent que le score anticholinergique peut avoir un effet néfaste sur les fonctions cognitives futures (25). A l'inverse, nous n'avons pas trouvé d'association significative entre le score ACB calculé à t0 et l'évolution des tests neuropsychologiques entre t0 et t3. Cependant, nous rappelons que le but de l'étude des Trois Cités est d'évaluer les risques de démence et de troubles cognitifs attribuables aux facteurs de risque vasculaire (160). Comme nous l'avons vu précédemment, la prévalence des pathologies cardiovasculaires est bien plus forte dans l'étude des Trois Cités que dans l'étude PROOF. Or, il est fort probable que ce soit l'effet cumulé de différents facteurs de risque (notamment cardiovasculaire (208, 209)) qui provoque la dégradation de l'état cognitif, l'impact médicamenteux isolé ne semblant pas suffisant pour engendrer une dégradation significative des fonctions cognitives dans l'étude PROOF ;
- En quatre ans, 221 diagnostics de démence dont 143 maladies d'Alzheimer sont retenus dans l'étude des Trois Cités. Il est aussi constaté une augmentation du risque de démence et de maladie d'Alzheimer uniquement dans le groupe de sujets des Trois Cités exposés de façon continue aux anticholinergiques (25). D'autres études associent plutôt l'exposition anticholinergique à des troubles cognitifs moins sévères que la démence (210) et notamment à une augmentation du risque de troubles cognitifs légers (211). Mais seules deux maladies

d'Alzheimer sont diagnostiquées en dix ans et seuls 60 cas « en dessous de la norme », se rapprochant du diagnostic de troubles cognitifs légers, sont confirmés dans PROOF. Ainsi, le faible nombre de diagnostics de maladie d'Alzheimer ou de possibles troubles cognitifs légers ont pu biaiser nos résultats.

Dans l'analyse transversale portant sur la population complète, les fluences verbales catégorielles sont associées de façon significative à l'exposition anticholinergique ACB 2008, mais pas à l'exposition anticholinergique ACB 2012 (ni à l'exposition anticholinergique ACB 2008_2012). Nous ne savons expliquer cette différence, d'autant qu'elle n'est pas retrouvée dans la sous-analyse de la population traitée. Nous observons seulement que le score ACB 2008 moyen de la population totale à l'inclusion est discrètement plus élevé (0,223 +/- 0,753) que le score ACB 2012 moyen (0,218 +/- 0,751), malgré une forte corrélation existant entre ces scores. Cependant, le score ACB 2008_2012 moyen est le plus important (0,230 +/- 0,757), mais le résultat portant sur les fluences verbales catégorielles est le même qu'avec l'ACB 2012. Enfin, quel que soit le score ACB considéré, autant de sujets sont exposés à des médicaments anticholinergiques définis (ACB=2 ou 3, tableau 12 à la page 57). Nous pouvons aussi pondérer ce résultat car les scores des fluences verbales catégorielles des sujets de l'étude PROOF restent dans des valeurs normales à l'inclusion.

Enfin, nous n'avons pas non plus trouvé d'association entre mémoire visuelle et exposition anticholinergique. Dans l'étude de la population traitée (analyse transversale), l'association avec le test de Benton est significative sans ajustement. Le coefficient de régression est positif, ce qui nous laisse supposer que d'autres facteurs que l'exposition anticholinergique sont impliqués dans ce résultat sans ajustement, d'autant que cette association ne reste pas significative après ajustement sur des facteurs confondants potentiels. Ces résultats restent cohérents du fait du jeune âge des sujets et de l'absence de troubles cognitifs à l'inclusion. Mais l'analyse longitudinale ne trouve pas non plus d'effet significatif des anticholinergiques sur le test de Benton. Les sujets les plus traités par anticholinergiques (groupes des exposés continus et des exposés intermittents) peuvent être ceux dont l'état de santé est devenu le plus précaire ; il peut alors être difficile de mettre en évidence l'effet néfaste des anticholinergiques par rapport à d'autres facteurs entrant en jeu. Pour finir, le test de Benton est un test sensible en cas de début de maladie d'Alzheimer. Nous rappelons que seuls deux diagnostics de maladie d'Alzheimer sont retenus après dix années de suivi, ce qui a pu une fois encore limiter nos résultats.

IV. Perspectives.

Les médicaments anticholinergiques peuvent exercer des effets cognitifs à court terme qui ont bien été étudiés : une revue de la littérature rapporte une association positive entre les médicaments

anticholinergiques et une altération cognitive (202). A plus long terme, les médicaments anticholinergiques pourraient également favoriser la survenue d'un déclin cognitif (20, 211).

Dans la cohorte PROOF, l'analyse transversale nous laisse supposer l'existence d'une association entre exposition anticholinergique et altération de la mémoire de travail (sans toutefois pouvoir exclure un effet débutant du vieillissement normal) ; l'analyse longitudinale n'a pas permis de mettre en évidence un effet significatif des médicaments aux propriétés anticholinergiques sur l'évolution cognitive des sujets.

Des études complémentaires sont donc nécessaires, notamment pour confirmer nos résultats portant sur la mémoire de travail et pour étudier l'effet d'une exposition prolongée aux médicaments anticholinergiques sur les performances cognitives des personnes âgées. Il semble important de pouvoir préciser si la prescription des médicaments anticholinergiques sur le long terme est associée à une augmentation de l'incidence des troubles cognitifs et de déterminer par la suite si l'arrêt de ces médicaments peut permettre une amélioration à long terme des fonctions cognitives (à ce titre, l'échelle ACB 2012 propose des alternatives thérapeutiques non ou moins anticholinergiques (Annexe XIII) (212)).

Si l'impact anticholinergique peut être réduit, reste à savoir si cette intervention sera suivie par un rétablissement des fonctions cognitives de base (213). Peu d'études ont encore été réalisées à ce sujet, alors que de nombreuses ont déjà étudié l'effet de l'arrêt de benzodiazépines prises au long cours sur la récupération des capacités cognitives : une méta-analyse de 2004 suggère qu'une consommation ancienne de benzodiazépines (minimum un an) peut conduire à l'apparition de troubles de la cognition et que l'arrêt de ces médicaments peut être suivi d'une récupération cognitive seulement partielle au cours des six premiers mois suivant l'arrêt, sans exclure la possibilité d'un déficit permanent, chez des personnes âgées de 21 à 75 ans (214).

Dans l'étude des Trois Cités, Carrière et al. montrent que le déclin cognitif est réversible dans le groupe de sujets pour lesquels l'exposition anticholinergique a été arrêtée au cours du suivi (25).

Une revue de la littérature publiée en 2014 ne retient que quatre études dont l'objectif est d'étudier les conséquences de l'arrêt des médicaments aux propriétés anticholinergiques sur les fonctions cognitives de personnes âgées (215) : il s'agit de deux cohortes prospectives (216, 217) et de deux essais cliniques contrôlés randomisés (218, 219).

Les quatre travaux sont très différents en termes de population étudiée (âge moyen et type de pathologie mentale), de définition de l'exposition anticholinergique (AAS pour l'essai de Tollefson et al. et score ADS pour celui de Kersten et al.), du type d'intervention appliquée pour arrêter les médicaments aux propriétés anticholinergiques et de durée de suivi. Les deux cohortes montrent une amélioration significative des performances cognitives entre deux et

quatre semaines après l'arrêt des anticholinergiques chez des personnes âgées hospitalisées, atteintes de schizophrénie ou de maladie de Parkinson. Les deux essais randomisés ne montrent pas d'amélioration cognitive significative chez des sujets présentant une démence évoluée et vivant en institution, deux à huit semaines après la suspension des anticholinergiques.

Une autre étude de 2013 ne trouve pas non plus d'amélioration cognitive significative douze semaines après l'arrêt des anticholinergiques chez des personnes âgées démentes vivant en CANTOU (Centre d'Activités Naturelles Tirées d'Occupations Utiles) malgré une réduction efficace de l'impact anticholinergique suite à l'intervention (220).

Parmi les travaux qui ne trouvent pas d'amélioration, nous remarquons qu'ils sont réalisés chez des sujets présentant une démence probablement déjà très évoluée (puisque vivants dans des unités de vie protégées spécifiques). La sévérité de la maladie a pu atténuer les effets bénéfiques de l'arrêt des médicaments possédant une activité anticholinergique. De plus, le délai entre l'arrêt des médicaments anticholinergiques et la réévaluation des fonctions cognitives diffère d'une étude à l'autre et est la plupart du temps assez court. Le temps de récupération du système cholinergique central après arrêt des anticholinergiques serait long et pourrait varier de un à quatre ans selon les articles (25, 196).

D'autres études interventionnelles (essais contrôlés randomisés et cohortes longitudinales) sont nécessaires pour déterminer les effets d'une diminution de l'impact anticholinergique dans la prévention du déclin cognitif chez les personnes âgées (221).

Conclusions

De nombreux médicaments possèdent une activité anticholinergique. Dans les études transversales, la prise de médicaments anticholinergiques est associée à la survenue de troubles cognitifs chez les personnes âgées. Cependant, peu d'études longitudinales ont évalué l'exposition anticholinergique à long terme comme un facteur de risque de déclin cognitif, particulièrement dans une population de personnes âgées en bonne santé.

Pour cela, nous avons réalisé une étude longitudinale dont l'objectif est d'évaluer l'effet de la prise de médicaments définis comme anticholinergiques selon l'échelle « Anticholinergic Cognitive Burden » ou ACB (déclinée en trois versions : 2008, 2012 et 2008 combinée à 2012), au cours de dix ans de suivi sur les fonctions cognitives d'une population de personnes âgées en bonne santé (cohorte PROOF). Les tests neuropsychologiques ont été réalisés en 2001/2002 et en 2009/2012. Le recueil des médicaments a eu lieu sur quatre périodes : 2001/2002 (t0), 2003/2004 (t1), 2006/2008 (t2) et 2009/2012 (t3). Les résultats principaux sont présentés avec la version ACB 2012, validée et ajustée aux thérapeutiques actuelles.

A l'inclusion, la cohorte était constituée de 1011 volontaires âgés de 66,2 +/- 0,8 ans, vivant de façon autonome à leur domicile, dont le risque d'événements cardiaques était faible. En 2001/2002, le nombre de sujets prenant au moins un médicament anticholinergique était de 118 personnes (11,7%). Ce nombre augmentait à 159 personnes (18,0%) en 2003/2004 et à 132 personnes (18,1%) en 2006/2008, puis diminuait à 102 personnes (15,9%) en 2009/2012.

Pour l'analyse transversale, les sujets ont été répartis en trois groupes : les non exposés aux anticholinergiques ne prenant aucun médicament, les non exposés aux anticholinergiques et traités par des médicaments $ACB=0$ et les exposés aux anticholinergiques ($ACB \geq 1$). L'analyse multivariée réalisée en population totale a mis en évidence une association significative entre le score ACB et les tests neuropsychologiques suivants :

- Le rappel différé indicé du test de Rappel Libre/Rappel Indiqué à 16 items (coefficient de régression=0,2, p=0,03) ;
- L'empan envers (coefficient de régression= -0,09, p=0,04) ;
- Le Stroop mots (coefficient de régression= -1,29, p=0,04).

L'analyse multivariée réalisée en population traitée ($ACB=0$ et $ACB \geq 1$) confirmait l'association entre score ACB et empan envers (coefficient de régression= -0,1, p=0,03). Pour l'analyse longitudinale, nous avons mis en évidence une tendance linéaire croissante et significative de l'évolution du score ACB entre t0 et t2 (p=0,01). Nous n'avons pas trouvé d'association significative entre le score ACB mesuré à t0 et l'évolution des tests neuropsychologiques

entre t0 et t3 ($p=0,95$). Les 418 sujets (41,3%) pour lesquels toutes les données neuropsychologiques et médicamenteuses étaient renseignées entre t0 et t3 ont été répartis en quatre groupes : les non exposés (n=312), les exposés incidents (n=57), les exposés prévalents (n=34) et les exposés continus (n=15). Nous n'avons pas constaté d'association significative entre l'évolution du score ACB 2012 entre t0 et t2 et l'évolution des résultats neuropsychologiques entre t0 et t3 ($p=0,86$).

A l'issue de notre travail, pour ce qui est de l'analyse transversale, seule une altération de la mémoire de travail semble associée à l'exposition anticholinergique (sans toutefois pouvoir exclure un effet débutant du vieillissement normal), ce qui n'est pas le cas des autres domaines cognitifs. Ces résultats restent cohérents du fait du jeune âge des sujets et de l'absence de troubles cognitifs à l'inclusion. Pour ce qui est de l'analyse longitudinale, nous n'avons pas trouvé d'effet délétère des médicaments aux propriétés anticholinergiques sur l'évolution cognitive des sujets. Cependant, l'étude longitudinale manque potentiellement de puissance et l'exposition anticholinergique est peut-être insuffisante en termes de durée (très peu de sujets ont été exposés sur le long terme (n=15)). Enfin, les sujets de l'étude ne présentaient aucun facteur de risque cardiovasculaire hormis une hypertension artérielle éventuelle à l'inclusion. Or il est fort probable que ce soit l'effet cumulé de différents facteurs de risque (notamment cardiovasculaire) qui provoque la dégradation de l'état cognitif. L'impact médicamenteux isolé ne semble pas suffisant pour engendrer une dégradation significative des fonctions cognitives.

Des études complémentaires sont nécessaires, notamment pour confirmer nos résultats portant sur la mémoire de travail et pour étudier l'effet d'une exposition prolongée aux médicaments anticholinergiques sur les performances cognitives de personnes âgées en bonne santé. Il semble important de pouvoir préciser si la prescription des médicaments anticholinergiques sur le long terme est associée à une augmentation de l'incidence des troubles cognitifs et de déterminer par la suite si l'arrêt de ces médicaments peut permettre une amélioration à long terme des fonctions cognitives (à ce titre, l'échelle ACB 2012 propose des alternatives thérapeutiques non ou moins anticholinergiques).

Hôpital des Charpennes
Le **Président de la thèse** Professeur Pierre KROLAK-SALMON
Nom et Prénom du **Président** 27, rue Gabriel Péri
Signature 69100 Villeurbanne

VU :
Le Doyen de la Faculté de Médecine Lyon-Est



VU :
Pour Le Président de l'Université
Le Président du Comité de
Coordination des Etudes Médicales



Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 01 SEP. 2016

Bibliographie

1. Walckiers D, Van der Heyden J, Tafforeau J. Factors associated with excessive polypharmacy in older people. *Arch Public Health*. 2015 Nov 9;73:50.
2. Saastamoinen LK, Verho J. Register-based indicators for potentially inappropriate medication in high-cost patients with excessive polypharmacy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015 Jun;24(6):610-8.
3. Qato DM, Alexander GC, Conti RM, Johnson M, Schumm P, Lindau ST. Use of prescription and over-the-counter medications and dietary supplements among older adults in the United States. *Jama*. 2008 Dec 24;300(24):2867-78.
4. Stawicki SP, Kalra S, Jones C, Justiniano CF, Papadimos TJ, Galwankar SC, et al. Comorbidity polypharmacy score and its clinical utility: A pragmatic practitioner's perspective. *J Emerg Trauma Shock*. 2015 Oct-Dec;8(4):224-31.
5. Mo L, Ding D, Pu SY, Liu QH, Li H, Dong BR, et al. Patients Aged 80 Years or Older are Encountered More Potentially Inappropriate Medication Use. *Chin Med J (Engl)*. 2016 Jan 5;129(1):22-7.
6. Remillard AJ. A pharmacoepidemiological evaluation of anticholinergic prescribing patterns in the elderly. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 1996 May;5(3):155-64.
7. Jessen F, Kaduszkiewicz H, Daerr M, Bickel H, Pentzek M, Riedel-Heller S, et al. Anticholinergic drug use and risk for dementia: target for dementia prevention. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2010 Nov;260 Suppl 2:S111-5.
8. Pratico C, Quattrone D, Lucanto T, Amato A, Penna O, Roscitano C, et al. Drugs of anesthesia acting on central cholinergic system may cause post-operative cognitive dysfunction and delirium. *Med Hypotheses*. 2005;65(5):972-82.
9. Zia A, Kamaruzzaman S, Myint PK, Tan MP. Anticholinergic burden is associated with recurrent and injurious falls in older individuals. *Maturitas*. 2016 Feb;84:32-7.
10. Agar M, Currow D, Plummer J, Seidel R, Carnahan R, Abernethy AP. Changes in anticholinergic load from regular prescribed medications in palliative care as death approaches. *Palliat Med*. 2009 Apr;23(3):257-65.

11. Salahudeen MS, Hilmer SN, Nishtala PS. Comparison of anticholinergic risk scales and associations with adverse health outcomes in older people. *J Am Geriatr Soc.* 2015 Jan;63(1):85-90.
12. Sakel M, Boukouvalas A, Buono R, Moten M, Mirza F, Chan WY, et al. Does anticholinergics drug burden relate to global neuro-disability outcome measures and length of hospital stay? *Brain Inj.* 2015;29(12):1426-30.
13. Kumpula EK, Bell JS, Soini H, Pitkala KH. Anticholinergic drug use and mortality among residents of long-term care facilities: a prospective cohort study. *J Clin Pharmacol.* 2011 Feb;51(2):256-63.
14. Uusvaara J, Pitkala KH, Kautiainen H, Tilvis RS, Strandberg TE. Association of anticholinergic drugs with hospitalization and mortality among older cardiovascular patients: A prospective study. *Drugs Aging.* 2011 Feb 1;28(2):131-8.
15. Boustani M, Campbell N, Munger S, Maidment I, Fox C. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging Health.* 2008;4(3):311-20.
16. Cancelli I, Gigli GL, Piani A, Zanchettin B, Janes F, Rinaldi A, et al. Drugs with anticholinergic properties as a risk factor for cognitive impairment in elderly people: a population-based study. *J Clin Psychopharmacol.* 2008 Dec;28(6):654-9.
17. Campbell NL, Boustani MA, Lane KA, Gao S, Hendrie H, Khan BA, et al. Use of anticholinergics and the risk of cognitive impairment in an African American population. *Neurology.* 2010 Jul 13;75(2):152-9.
18. Kashyap M, Belleville S, Mulsant BH, Hilmer SN, Paquette A, Tu le M, et al. Methodological challenges in determining longitudinal associations between anticholinergic drug use and incident cognitive decline. *J Am Geriatr Soc.* 2014 Feb;62(2):336-41.
19. 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;59(2):143-51.
20. Fox C, Richardson K, Maidment ID, Savva GM, Matthews FE, Smithard D, et al. Anticholinergic medication use and cognitive impairment in the older population: the medical research council cognitive function and ageing study. *J Am Geriatr Soc.* 2011 Aug;59(8):1477-83.

21. Koyama A, Steinman M, Ensrud K, Hillier TA, Yaffe K. Long-term cognitive and functional effects of potentially inappropriate medications in older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014 Apr;69(4):423-9.
22. Koyama A, Steinman M, Ensrud K, Hillier TA, Yaffe K. Ten-year trajectory of potentially inappropriate medications in very old women: importance of cognitive status. *J Am Geriatr Soc*. 2013 Feb;61(2):258-63.
23. Shah RC, Janos AL, Kline JE, Yu L, Leurgans SE, Wilson RS, et al. Cognitive decline in older persons initiating anticholinergic medications. *PLoS One*. 2013 May 31;8(5):e64111.
24. Fox C, Livingston G, Maidment ID, Coulton S, Smithard DG, Boustani M, et al. The impact of anticholinergic burden in Alzheimer's dementia-the LASER-AD study. *Age Ageing*. 2011 Nov;40(6):730-5.
25. Carriere I, Fourrier-Reglat A, Dartigues JF, Rouaud O, Pasquier F, Ritchie K, et al. Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population: the 3-city study. *Arch Intern Med*. 2009 Jul 27;169(14):1317-24.
26. INSEE. Evolution de la population.http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?ref_id=bilan-demo&page=donnees-detaillées/bilan-demo/pop_age3.htm (consulté le 16/08/2016).
27. INSEE. Population par âge.http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref_id=T11F036 (consulté le 16/08/2016).
28. INSEE. Bellamy V, Beaumel C. Bilan démographique 2015.http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref_id=ip1581 (consulté le 26/08/2016).
29. INED. Les espérances de vie sans incapacité en France : une tendance récente moins favorable que dans le passé.https://www.ined.fr/fichier/s_rubrique/19560/170.fr.pdf (consulté le 16/08/2016).
30. Christensen K, Doblhammer G, Rau R, Vaupel JW. Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet*. 2009 Oct 3;374(9696):1196-208.
31. Inouye SK, Studenski S, Tinetti ME, Kuchel GA. Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept. *J Am Geriatr Soc*. 2007 May;55(5):780-91.
32. Senn N, Monod S. Development of a Comprehensive Approach for the Early Diagnosis of Geriatric Syndromes in General Practice. *Front Med (Lausanne)*. 2015 Nov 18;2:78.

33. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. American Psychiatric Association. Arlington; 2013.
34. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision: DSM-IV-TR. Arlington: American Psychiatric Association; 2008.
35. Sachs-Ericsson N, Blazer DG. The new DSM-5 diagnosis of mild neurocognitive disorder and its relation to research in mild cognitive impairment. *Aging Ment Health*. 2015 Jan;19(1):2-12.
36. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):270-9.
37. Winblad B, Messamore E, O'Neill C, Cowburn R. Biochemical pathology and treatment strategies in Alzheimer's disease: emphasis on the cholinergic system. *Acta Neurol Scand Suppl*. 1993;149:4-6.
38. Palmer AM, Gershon S. Is the neuronal basis of Alzheimer's disease cholinergic or glutamatergic? *Faseb J*. 1990 Jul;4(10):2745-52.
39. Alperovitch A, Amouyel P, Dartigues JF, Ducimetiere P, Mazoyer B, Ritchie K, et al. [Epidemiological studies on aging in France: from the PAQUID study to the Three-City study]. *C R Biol*. 2002 Jun;325(6):665-72.
40. Ramaroson H, Helmer C, Barberger-Gateau P, Letenneur L, Dartigues JF. [Prevalence of dementia and Alzheimer's disease among subjects aged 75 years or over: updated results of the PAQUID cohort]. *Rev Neurol (Paris)*. 2003 Apr;159(4):405-11.
41. Duport N, Boussac-Zarebska M, Develay A, Grémy I. Maladie d'Alzheimer et démences apparentées : taux d'ALD, de patients hospitalisés et de mortalité en France métropolitaine, 2007 et 2010. *Bull Epidémiol Hebd*. 2013;(30):361-8.
42. Aouba A, Eb M, Rey G, Pavillon G, Jouglé E. Données sur la mortalité en France : principales causes de décès en 2008 et évolutions depuis 2000. *Bull Epidémiol Hebd*. 2011;(22):249-55.
43. Helmer C, Peres K, Letenneur L, Gutierrez-Robledo LM, Ramaroson H, Barberger-Gateau P, et al. Dementia in subjects aged 75 years or over within the PAQUID cohort: prevalence and burden by severity. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;22(1):87-94.
44. 2015 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2015 Mar;11(3):332-84.

45. Bremer P, Cabrera E, Leino-Kilpi H, Lethin C, Saks K, Sutcliffe C, et al. Informal dementia care: Consequences for caregivers' health and health care use in 8 European countries. *Health Policy*. 2015 Nov;119(11):1459-71.
46. CNAMTS. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses : propositions de l'Assurance Maladie pour 2014.http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/cnamts_rapport_charges_produits_2014.pdf (consulté le 16/08/2016).
47. INSERM. L'épidémiologie des démences.<http://www.hal.inserm.fr/inserm-00109071/document> (consulté le 16/08/2016).
48. Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurol*. 2004 Jun;3(6):343-53.
49. Letenneur L, Gilleron V, Commenges D, Helmer C, Orgogozo JM, Dartigues JF. Are sex and educational level independent predictors of dementia and Alzheimer's disease? Incidence data from the PAQUID project. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999 Feb;66(2):177-83.
50. Sofi F, Valecchi D, Bacci D, Abbate R, Gensini GF, Casini A, et al. Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med*. 2011 Jan;269(1):107-17.
51. Akbaraly TN, Portet F, Fustinoni S, Dartigues JF, Artero S, Rouaud O, et al. Leisure activities and the risk of dementia in the elderly: results from the Three-City Study. *Neurology*. 2009 Sep 15;73(11):854-61.
52. Marioni RE, Proust-Lima C, Amieva H, Brayne C, Matthews FE, Dartigues JF, et al. Social activity, cognitive decline and dementia risk: a 20-year prospective cohort study. *BMC Public Health*. 2015 Oct 24;15:1089.
53. Anstey KJ, von Sanden C, Salim A, O'Kearney R. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol*. 2007 Aug 15;166(4):367-78.
54. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2006 Jan;5(1):64-74.
55. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol*. 2005 Aug;4(8):487-99.

56. Alperovitch A, Blachier M, Soumire A, Ritchie K, Dartigues JF, Richard-Harston S, et al. Blood pressure variability and risk of dementia in an elderly cohort, the Three-City Study. *Alzheimers Dement.* 2014 Oct;10(5 Suppl):S330-7.
57. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhager WH, Babarskiene MR, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet.* 1998 Oct 24;352(9137):1347-51.
58. Shobab LA, Hsiung GY, Feldman HH. Cholesterol in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2005 Dec;4(12):841-52.
59. Anstey KJ, Cherbuin N, Budge M, Young J. Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies. *Obes Rev.* 2011 May;12(5):e426-37.
60. Justin BN, Turek M, Hakim AM. Heart disease as a risk factor for dementia. *Clin Epidemiol.* 2013 Apr 26;5:135-45.
61. Hui DS, Morley JE, Mikolajczak PC, Lee R. Atrial fibrillation: A major risk factor for cognitive decline. *Am Heart J.* 2015 Apr;169(4):448-56.
62. Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2009 Nov;8(11):1006-18.
63. Fotuhi M, Do D, Jack C. Modifiable factors that alter the size of the hippocampus with ageing. *Nat Rev Neurol.* 2012 Apr;8(4):189-202.
64. Konishi K, Hori K, Tani M, Tomioka H, Kitajima Y, Akashi N, et al. Hypothesis of Endogenous Anticholinergic Activity in Alzheimer's Disease. *Neurodegener Dis.* 2015;15(3):149-56.
65. Cherbuin N, Kim S, Anstey KJ. Dementia risk estimates associated with measures of depression: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2015 Dec 21;5(12):e008853.
66. Johansson L, Guo X, Hallstrom T, Norton MC, Waern M, Ostling S, et al. Common psychosocial stressors in middle-aged women related to longstanding distress and increased risk of Alzheimer's disease: a 38-year longitudinal population study. *BMJ Open.* 2013 sep 30;3(9):e003142.
67. Mah L, Szabuniewicz C, Fiocco AJ. Can anxiety damage the brain? *Curr Opin Psychiatry.* 2016 Jan;29(1):56-63.

68. INSERM. Alzheimer.<http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/alzheimer> (consulté le 16/08/2016).
69. Brefel-Courbon C. [Drugs Effect on Cognition in the Elderly]. Therapie. 2015 Nov-Dec;70(6):523-6.
70. Flicker C, Serby M, Ferris SH. Scopolamine effects on memory, language, visuospatial praxis and psychomotor speed. Psychopharmacology (Berl). 1990;100(2):243-50.
71. Molchan SE, Martinez RA, Hill JL, Weingartner HJ, Thompson K, Vitiello B, et al. Increased cognitive sensitivity to scopolamine with age and a perspective on the scopolamine model. Brain Res Brain Res Rev. 1992 Sep-Dec;17(3):215-26.
72. Gray SL, Lai KV, Larson EB. Drug-induced cognition disorders in the elderly: incidence, prevention and management. Drug Saf. 1999 Aug;21(2):101-22.
73. Beers MH, Ouslander JG, Rollingher I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. Arch Intern Med. 1991 Sep;151(9):1825-32.
74. 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 8-22;163(22):2716-24.
75. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. J Am Geriatr Soc. 2015 Nov;63(11):2227-46.
76. Lechevallier-Michel N, Gautier-Bertrand M, Alperovitch A, Berr C, Belmin J, Legrain S, et al. Frequency and risk factors of potentially inappropriate medication use in a community-dwelling elderly population: results from the 3C Study. Eur J Clin Pharmacol. 2005 Jan;60(11):813-9.
77. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. Int J Clin Pharmacol Ther. 2008 Feb;46(2):72-83.
78. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. Age Ageing. 2015 Mar;44(2):213-8.
79. Laroche ML, Charmes JP, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. Eur J Clin Pharmacol. 2007 Aug;63(8):725-31.

80. Beuscart JB, Dupont C, Defebvre MM, Puisieux F. Potentially inappropriate medications (PIMs) and anticholinergic levels in the elderly: a population based study in a French region. *Arch Gerontol Geriatr.* 2014 Nov-Dec;59(3):630-5.
81. Landry Y, Gies J-P. Pharmacologie - 3e édition: Des cibles à la thérapeutique. Dunod; 2014. p. 512.
82. Hasselmo ME. The role of acetylcholine in learning and memory. *Curr Opin Neurobiol.* 2006 Dec;16(6):710-5.
83. Kay GG, Abou-Donia MB, Messer WS, Jr., Murphy DG, Tsao JW, Ouslander JG. Antimuscarinic drugs for overactive bladder and their potential effects on cognitive function in older patients. *J Am Geriatr Soc.* 2005 Dec;53(12):2195-201.
84. Malfoy K, Blachon M, Lyonnet A, Gonthier R. Anticholinergic drugs prescribed for urinary incontinence caused by overactive bladder: impact on cognitive function of patients over 65 years. *Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie.* 2008;8:6-15.
85. Prescrire LR. Le syndrome atropinique en bref. *Interactions médicamenteuses-La démarche.* 2015;35(386 Suppl):S69.
86. Yayla EM, Yavuz E, Bilge U, Keskin A, Binen E. Drugs with anticholinergic side-effects in primary care. *Niger J Clin Pract.* 2015 Jan-Feb;18(1):18-21.
87. Moore AR, O'Keeffe ST. Drug-induced cognitive impairment in the elderly. *Drugs Aging.* 1999 Jul;15(1):15-28.
88. Australian G. Department of Veterans' affairs. Topic 39: Thinking clearly about the anticholinergic burden.https://www.veteransmates.net.au/VeteransMATES/documents/module_materials/M39_TherBrief.pdf (consulté le 16/08/2016).
89. Low LF, Anstey KJ, Sachdev P. Use of medications with anticholinergic properties and cognitive function in a young-old community sample. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2009 Jun;24(6):578-84.
90. Ray PG, Meador KJ, Loring DW, Zamrini EW, Yang XH, Buccafusco JJ. Central anticholinergic hypersensitivity in aging. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 1992 Apr-Jun;5(2):72-7.
91. Kerdraon J, Robain G, Jeandel C, Mongiat Artus P, Gamé X, Fatton B, et al. Traitement anticholinergique de l'hyperactivité vésicale de la personne âgée et ses impacts sur la cognition. *Progrès en urologie.* 2014;24(11):672-81.

92. Mangoni AA, Jackson SH. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*. 2004 Jan;57(1):6-14.
93. Popescu BO, Toescu EC, Popescu LM, Bajenaru O, Muresanu DF, Schultzberg M, et al. Blood-brain barrier alterations in ageing and dementia. *J Neurol Sci*. 2009 Aug 15;283(1-2):99-106.
94. Bouchon J. 1+2+3 ou comment tenter d'être efficace en gériatrie. *Rev Prat*. 1984;888-892.
95. CNAMTS. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses : propositions de l'Assurance Maladie pour 2016.http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/cnamts_rapport_charges_produits_2016.pdf (consulté le 16/08/2016).
96. HAS. Legrain S. Consommation médicamenteuse chez le sujet âgé : consommation, prescription, iatrogénie et observance.http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pmsa_synth_biblio_2006_08_28_16_44_51_580.pdf (consulté le 16/08/2016).
97. Huon JF, Lenain E, LeGuen J, Chatellier G, Sabatier B, Saint-Jean O. How Drug Use by French Elderly Patients Has Changed During the Last Decade. *Drugs Real World Outcomes*. 2015;2(4):327-33.
98. Projovic I, Vukadinovic D, Milovanovic O, Jurisevic M, Pavlovic R, Jacovic S, et al. Risk factors for potentially inappropriate prescribing to older patients in primary care. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016 Jan;72(1):93-107.
99. HAS. Note méthodologique et de synthèse documentaire. Prendre en charge une personne âgée polypathologique en soins primaires.http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-04/note_methodologique_polypathologie_de_la_personne_agee.pdf (consulté le 16/08/2016).
100. Wang R, Chen L, Fan L, Gao D, Liang Z, He J, et al. Incidence and Effects of Polypharmacy on Clinical Outcome among Patients Aged 80+: A Five-Year Follow-Up Study. *PLoS One*. 2015 Nov 10;10(11):e0142123.
101. Sumukadas D, McMurdo ME, Mangoni AA, Guthrie B. Temporal trends in anticholinergic medication prescription in older people: repeated cross-sectional analysis of population prescribing data. *Age Ageing*. 2014 Jul;43(4):515-21.

102. Kachru N, Carnahan RM, Johnson ML, Aparasu RR. Potentially inappropriate anticholinergic medication use in community-dwelling older adults: a national cross-sectional study. *Drugs Aging*. 2015 May;32(5):379-89.
103. Tune L, Carr S, Hoag E, Cooper T. Anticholinergic effects of drugs commonly prescribed for the elderly: potential means for assessing risk of delirium. *Am J Psychiatry*. 1992 Oct;149(10):1393-4.
104. Mintzer J, Burns A. Anticholinergic side-effects of drugs in elderly people. *J R Soc Med*. 2000 Sep;93(9):457-62.
105. Tune LE. Anticholinergic effects of medication in elderly patients. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 Suppl 21:11-4.
106. Parkinson L, Magin PJ, Thomson A, Byles JE, Caughey GE, Etherton-Beer C, et al. Anticholinergic burden in older women: not seeing the wood for the trees? *Med J Aust*. 2015 Feb 2;202(2):91-4.
107. Rudd KM, Raehl CL, Bond CA, Abbruscato TJ, Stenhouse AC. Methods for assessing drug-related anticholinergic activity. *Pharmacotherapy*. 2005 Nov;25(11):1592-601.
108. Lampela P, Lavikainen P, Garcia-Horsman JA, Bell JS, Huupponen R, Hartikainen S. Anticholinergic drug use, serum anticholinergic activity, and adverse drug events among older people: a population-based study. *Drugs Aging*. 2013 May;30(5):321-30.
109. Mebarki S, Trivalle C. Echelles d'évaluation de l'effet anticholinergique des médicaments. *Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie*. 2012;12:131-8.
110. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Culp KR. The Anticholinergic Drug Scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. *J Clin Pharmacol*. 2006 Dec;46(12):1481-6.
111. Kersten H, Molden E, Willumsen T, Engedal K, Bruun Wyller T. Higher anticholinergic drug scale (ADS) scores are associated with peripheral but not cognitive markers of cholinergic blockade. Cross sectional data from 21 Norwegian nursing homes. *Br J Clin Pharmacol*. 2013 Mar;75(3):842-9.
112. Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med*. 2008 Mar 10;168(5):508-13.
113. Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM, Cao Y, Ling SM, Windham BG, et al. A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. *Arch Intern Med*. 2007 Apr 23;167(8):781-7.

114. Dauphinot V, Faure R, Omrani S, Goutelle S, Bourguignon L, Krolak-Salmon P, et al. Exposure to anticholinergic and sedative drugs, risk of falls, and mortality: an elderly inpatient, multicenter cohort. *J Clin Psychopharmacol*. 2014 Oct;34(5):565-70.
115. Cao YJ, Mager DE, Simonsick EM, Hilmer SN, Ling SM, Windham BG, et al. Physical and cognitive performance and burden of anticholinergics, sedatives, and ACE inhibitors in older women. *Clin Pharmacol Ther*. 2008 Mar;83(3):422-9.
116. Kalisch Ellett LM, Pratt NL, Ramsay EN, Barratt JD, Roughead EE. Multiple anticholinergic medication use and risk of hospital admission for confusion or dementia. *J Am Geriatr Soc*. 2014 Oct;62(10):1916-22.
117. Nishtala PS, Narayan SW, Wang T, Hilmer SN. Associations of drug burden index with falls, general practitioner visits, and mortality in older people. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014 Jul;23(7):753-8.
118. Villalba-Moreno AM, Alfaro-Lara ER, Perez-Guerrero MC, Nieto-Martin MD, Santos-Ramos B. Systematic review on the use of anticholinergic scales in poly pathological patients. *Arch Gerontol Geriatr*. 2016 Jan-Feb;62:1-8.
119. Mayer T, Haefeli WE, Seidling HM. Different methods, different results--how do available methods link a patient's anticholinergic load with adverse outcomes? *Eur J Clin Pharmacol*. 2015 Nov;71(11):1299-314.
120. Pont LG, Nielen JT, McLachlan AJ, Gnjidic D, Chan L, Cumming RG, et al. Measuring anticholinergic drug exposure in older community-dwelling Australian men: a comparison of four different measures. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Nov;80(5):1169-75.
121. Kersten H, Wyller TB. Anticholinergic drug burden in older people's brain - how well is it measured? *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014 Feb;114(2):151-9.
122. Shaukat A, Habib A, Lane KA, Shen C, Khan S, Hellman YM, et al. Anticholinergic medications: an additional contributor to cognitive impairment in the heart failure population? *Drugs Aging*. 2014 Oct;31(10):749-54.
123. Pasina L, Djade CD, Lucca U, Nobili A, Tettamanti M, Franchi C, et al. Association of anticholinergic burden with cognitive and functional status in a cohort of hospitalized elderly: comparison of the anticholinergic cognitive burden scale and anticholinergic risk scale: results from the REPOSI study. *Drugs Aging*. 2013 Feb;30(2):103-12.

124. Cai X, Campbell N, Khan B, Callahan C, Boustani M. Long-term anticholinergic use and the aging brain. *Alzheimers Dement*. 2013 Jul;9(4):377-85.
125. Fox C, Smith T, Maidment I, Chan WY, Bua N, Myint PK, et al. Effect of medications with anti-cholinergic properties on cognitive function, delirium, physical function and mortality: a systematic review. *Age Ageing*. 2014 Sep;43(5):604-15.
126. Salahudeen MS, Duffull SB, Nishtala PS. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. *BMC Geriatr*. 2015 Mar 25;15:31.
127. Loue C. Charge médicamenteuse anticholinergique et sédative et troubles neurocognitifs : liens entre fonctions cognitives globales et Drug Burden Index. Etude interventionnelle TROC-MED : protocole de faisabilité. Thèse d'exercice : Pharmacie : Lyon 1 ; 2014.
128. Barthelemy JC, Pichot V, Dauphinot V, Celle S, Laurent B, Garcin A, et al. Autonomic nervous system activity and decline as prognostic indicators of cardiovascular and cerebrovascular events: the 'PROOF' Study. Study design and population sample. Associations with sleep-related breathing disorders: the 'SYNAPSE' Study. *Neuroepidemiology*. 2007;29(1-2):18-28.
129. Pichot P, Boyer P, Pull C, Rein W, Thibault A. Un questionnaire d'auto-évaluation de la symptomatologie dépressive, le questionnaire QD2A. *Rev Psychol Appl*. 1984;34:323-40.
130. Goldberg D. Detecting anxiety and depression in general medical settings. *BMJ*. 1998;297:897-9.
131. Campbell N, Maidment I, Fox C, Khan B, Boustani M. The 2012 update to the Anticholinergic Cognitive Burden Scale. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61(Suppl 1):S142-3.
132. Aging Brain Program of the Indiana University Center for Aging Research. Anticholinergic Cognitive Burden Scale: 2012 update.http://www.agingbraincare.org/uploads/products/ACB_scale - legal_size.pdf (consulté le 22/08/2016).
133. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975 Nov;12(3):189-98.
134. Amieva H, Carcaillon L, Rouze L'Alzit-Schuermans P, Millet X, Dartigues JF, Fabrigoule C. [Cued and uncued memory tests: norms in elderly adults from the 3 Cities epidemiological study]. *Rev Neurol (Paris)*. 2007 Feb;163(2):205-21.

135. Grober E, Merling A, Heimlich T, Lipton RB. Free and cued selective reminding and selective reminding in the elderly. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1997 Oct;19(5):643-54.
136. Lechevallier-Michel N, Fabrigoule C, Lafont S, Letenneur L, Dartigues JF. [Normative data for the MMSE, the Benton visual retention test, the Isaacs's set test, the digit symbol substitution test and the Zazzo's cancellation task in subjects over the age 70: results from the PAQUID Study]. *Rev Neurol (Paris).* 2004 Nov;160(11):1059-70.
137. Wechsler D. *WAIS-III Administration and Scoring Manual.* San Antonio, TX: Harcourt Brace and Company. 1997.
138. Ferreira S, Vanholsbeeck G, Chopard G, Pitard A, Tio G, Vandel P, et al. [Comparative norms of RAPID neuropsychological battery tests for subjects aged between 50 and 89 years]. *Rev Neurol (Paris).* 2010 Jun-Jul;166(6-7):606-14.
139. Stroop J. Studies of interference in serial verbal reactions. 1935;18:643-62.
140. Raoux N, Le Goff M, Auriacombe S, Dartigues JF, Amieva H. [Semantic and letter fluency tasks: normative data in an elderly population of 70 years old and over from the PAQUID cohort]. *Rev Neurol (Paris).* 2010 Jun-Jul;166(6-7):594-605.
141. Wechsler D. *Wechsler Adult Intelligence Scale, Revised.* New York, The Psychological Corporation. 1981.
142. Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF. Cognitive effects of long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *CNS Drugs.* 2004;18(1):37-48.
143. Tannenbaum C, Paquette A, Hilmer S, Holroyd-Leduc J, Carnahan R. A systematic review of amnestic and non-amnestic mild cognitive impairment induced by anticholinergic, antihistamine, GABAergic and opioid drugs. *Drugs Aging.* 2012 Aug 1;29(8):639-58.
144. Katz IR, Sands LP, Bilker W, DiFilippo S, Boyce A, D'Angelo K. Identification of medications that cause cognitive impairment in older people: the case of oxybutynin chloride. *J Am Geriatr Soc.* 1998 Jan;46(1):8-13.
145. Mulsant BH, Pollock BG, Kirshner M, Shen C, Dodge H, Ganguli M. Serum anticholinergic activity in a community-based sample of older adults: relationship with cognitive performance. *Arch Gen Psychiatry.* 2003 Feb;60(2):198-203.
146. Thienhaus OJ, Allen A, Bennett JA, Chopra YM, Zemlan FP. Anticholinergic serum levels and cognitive performance. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1990;240(1):28-33.

147. Miller PS, Richardson JS, Jyu CA, Lemay JS, Hiscock M, Keegan DL. Association of low serum anticholinergic levels and cognitive impairment in elderly presurgical patients. *Am J Psychiatry*. 1988 Mar;145(3):342-5.
148. Salahudeen MS, Chyou TY, Nishtala PS. Serum Anticholinergic Activity and Cognitive and Functional Adverse Outcomes in Older People: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. *PLoS One*. 2016 Mar 21;11(3):e0151084.
149. Hachisu M, Konishi K, Hosoi M, Tani M, Tomioka H, Kitajima Y, et al. Serum Anticholinergic Activity as an Index of Anticholinergic Activity Load in Alzheimer's Disease. *Neurodegener Dis*. 2015;15(3):134-9.
150. Vrolijk MF, Opperhuizen A, Jansen EH, Bast A, Haenen GR. Anticholinergic Accumulation: A Slumbering Interaction between Drugs and Food Supplements. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015 Dec;117(6):427-32.
151. Gouraud-Tanguy A, Berlioz-Thibal M, Brisseau JM, Ould Aoudia V, Beauchet O, Berrut G, et al. [Analysis of iatrogenic risk related to anticholinergic effects using two scales in acute geriatric inpatient unit]. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2012 Mar;10(1):27-32.
152. Kouladjian L, Gnjidic D, Chen TF, Mangoni AA, Hilmer SN. Drug Burden Index in older adults: theoretical and practical issues. *Clin Interv Aging*. 2014 Sept 9;9:1503-15.
153. Cross AJ, George J, Woodward MC, Ames D, Brodaty H, Ilomaki J, et al. Potentially Inappropriate Medications and Anticholinergic Burden in Older People Attending Memory Clinics in Australia. *Drugs Aging*. 2016 Jan;33(1):37-44.
154. Risacher SL, McDonald BC, Tallman EF, West JD, Farlow MR, Unverzagt FW, et al. Association Between Anticholinergic Medication Use and Cognition, Brain Metabolism, and Brain Atrophy in Cognitively Normal Older Adults. *JAMA Neurol*. 2016 Jun 1;73(6):721-32.
155. Richardson K, Bennett K, Maidment ID, Fox C, Smithard D, Kenny RA. Use of Medications with Anticholinergic Activity and Self-Reported Injurious Falls in Older Community-Dwelling Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015 Aug;63(8):1561-9.
156. Saint Martin M, Sforza E, Thomas-Anterion C, Barthelemy JC, Roche F. Baroreflex sensitivity, vascular risk factors, and cognitive function in a healthy elderly population: the PROOF cohort. *J Am Geriatr Soc*. 2013 Dec;61(12):2096-102.

157. Castro-Lionard K, Thomas-Anterion C, Crawford-Achour E, Rouch I, Trombert-Paviot B, Barthelemy JC, et al. Can maintaining cognitive function at 65 years old predict successful ageing 6 years later? The PROOF study. *Age Ageing*. 2011 Mar;40(2):259-65.
158. Saint Martin M, Sforza E, Barthelemy JC, Thomas-Anterion C, Roche F. Does subjective sleep affect cognitive function in healthy elderly subjects? The Proof cohort. *Sleep Med*. 2012 Oct;13(9):1146-52.
159. Crawford-Achour E, Dauphinot V, Martin MS, Tardy M, Gonthier R, Barthelemy JC, et al. Protective Effect of Long-Term CPAP Therapy on Cognitive Performance in Elderly Patients with Severe OSA: The PROOF Study. *J Clin Sleep Med*. 2015 May;11(5):519-24.
160. Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology*. 2003 Nov-Dec;22(6):316-25.
161. Grasset L, Brayne C, Joly P, Jacqmin-Gadda H, Peres K, Foubert-Samier A, et al. Trends in dementia incidence: Evolution over a 10-year period in France. *Alzheimers Dement*. 2016 Mar;12(3):272-80.
162. Moulis F, Moulis G, Balardy L, Gerard S, Montastruc F, Sourdet S, et al. Exposure to atropinic drugs and frailty status. *J Am Med Dir Assoc*. 2015 Mar;16(3):253-7.
163. Lertxundi U, Isla A, Solinis MA, Domingo-Echaburu S, Hernandez R, Peral-Aguirretoitia J, et al. Anticholinergic burden in Parkinson's disease inpatients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015 Oct;71(10):1271-7.
164. Dersu, II, Spencer HT, Grigorian PA, Evans M, Harper R. The effect of mydriatic solutions on cognitive function. *Semin Ophthalmol*. 2015 Jan;30(1):36-9.
165. Gupta P, O'Mahony MS. Potential adverse effects of bronchodilators in the treatment of airways obstruction in older people: recommendations for prescribing. *Drugs Aging*. 2008;25(5):415-43.
166. Fourrier A, Letenneur L, Dartigues JF, Moore N, Begaud B. Benzodiazepine use in an elderly community-dwelling population. Characteristics of users and factors associated with subsequent use. *Eur J Clin Pharmacol*. 2001 Aug;57(5):419-25.
167. Billioti de Gage S, Begaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues JF, Peres K, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *Bmj*. 2012 Sept 27;345:e6231.

168. Shash D, Kurth T, Bertrand M, Dufouil C, Barberger-Gateau P, Berr C, et al. Benzodiazepine, psychotropic medication, and dementia: A population-based cohort study. *Alzheimers Dement*. 2016 May;12(5):604-13.
169. Gray SL, Dublin S, Yu O, Walker R, Anderson M, Hubbard RA, et al. Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline: prospective population based study. *Bmj*. 2016 Feb 2;352:i90.
170. Duran CE, Azermi M, Vander Stichele RH. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013 Jul;69(7):1485-96.
171. Salles-Montaudon N, Fourrier A, Dartigues JF, Rainfray M, Emeriau JP. [Evolution of drug treatments in the aged living at home]. *Rev Med Interne*. 2000 Aug;21(8):664-71.
172. Nord-Pas-de-Calais ARS. Prescriptions médicamenteuses chez les personnes âgées de 75 ans et plus en soins de ville et en EHPAD sans pharmacie à usage intérieur dans le Nord-Pas-de-Calais.http://www.ars.nord-pas-de-calais-picardie.sante.fr/fileadmin/NORD-PAS-DE-CALAIS/etudes/prescriptions_chez_les_personnes_agees_2013.pdf (consulté le 20/08/2016).
173. VIDAL. Prévalence de la polymédication chez les personnes âgées en France : enquête de l'IRDES.https://www.vidal.fr/actualites/14959/prevalence_de_la_polymedication_chez_les_personnes_agees_en_france_enquete_de_1_irdes/ (consulté le 20/08/2016).
174. Kidd AC, Musonda P, Soiza RL, Butchart C, Lunt CJ, Pai Y, et al. The relationship between total anticholinergic burden (ACB) and early in-patient hospital mortality and length of stay in the oldest old aged 90 years and over admitted with an acute illness. *Arch Gerontol Geriatr*. 2014 Jul-Aug;59(1):155-61.
175. Bongue B, Naudin F, Laroche ML, Galteau MM, Guy C, Gueguen R, et al. Trends of the potentially inappropriate medication consumption over 10 years in older adults in the East of France. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009 Dec;18(12):1125-33.
176. Mebarki S, Trivalle C. Evaluation de la charge anticholinergique en gériatrie à l'aide de 3 échelles. *Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie*. 2014;14:81-7.
177. Magin PJ, Morgan S, Tapley A, McCowan C, Parkinson L, Henderson KM, et al. Anticholinergic medicines in an older primary care population: a cross-sectional analysis of medicines' levels of anticholinergic activity and clinical indications. *J Clin Pharm Ther*. 2016 Oct;41(5):486-92.

178. Campbell N, Perkins A, Hui S, Khan B, Boustani M. Association between prescribing of anticholinergic medications and incident delirium: a cohort study. *J Am Geriatr Soc.* 2011 Nov;59 Suppl 2:S277-81.
179. Bali V, Chatterjee S, Carnahan RM, Chen H, Johnson ML, Aparasu RR. Risk of Dementia Among Elderly Nursing Home Patients Using Paroxetine and Other Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Psychiatr Serv.* 2015 Dec 1;66(12):1333-40.
180. Lanctot KL, O'Regan J, Schwartz Y, Swardfager W, Saleem M, Oh PI, et al. Assessing cognitive effects of anticholinergic medications in patients with coronary artery disease. *Psychosomatics.* 2014 Jan-Feb;55(1):61-8.
181. Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Hernandez R, Peral J, Medrano J. Expert-based drug lists to measure anticholinergic burden: similar names, different results. *Psychogeriatrics.* 2013 Mar;13(1):17-24.
182. West T, Pruchnicki MC, Porter K, Emptage R. Evaluation of anticholinergic burden of medications in older adults. *J Am Pharm Assoc (2003).* 2013 Sep-Oct;53(5):496-504.
183. Wojtalik JA, Eack SM, Pollock BG, Keshavan MS. Prefrontal gray matter morphology mediates the association between serum anticholinergicity and cognitive functioning in early course schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2012 Nov 30;204(2-3):61-7.
184. Nebes RD, Pollock BG, Meltzer CC, Saxton JA, Houck PR, Halligan EM, et al. Serum anticholinergic activity, white matter hyperintensities, and cognitive performance. *Neurology.* 2005 Nov 8;65(9):1487-9.
185. Plaschke K, Kopitz J, Mattern J, Martin E, Teschendorf P. Increased cortisol levels and anticholinergic activity in cognitively unimpaired patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2010 Fall;22(4):433-41.
186. Mulsant BH, Gharabawi GM, Bossie CA, Mao L, Martinez RA, Tune LE, et al. Correlates of anticholinergic activity in patients with dementia and psychosis treated with risperidone or olanzapine. *J Clin Psychiatry.* 2004 Dec;65(12):1708-14.
187. Plaschke K, Hauth S, Jansen C, Bruckner T, Schramm C, Karck M, et al. The influence of preoperative serum anticholinergic activity and other risk factors for the development of postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013 Mar;145(3):805-11.

188. Cox EA, Kwatra SG, Shetty S, Kwatra MM. Flaws in the serum anticholinergic activity assay: implications for the study of delirium. *J Am Geriatr Soc.* 2009 Sep;57(9):1707-8.
189. Minzenberg MJ, Poole JH, Benton C, Vinogradov S. Association of anticholinergic load with impairment of complex attention and memory in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2004 Jan;161(1):116-24.
190. Curran HV, Schifano F, Lader M. Models of memory dysfunction? A comparison of the effects of scopolamine and lorazepam on memory, psychomotor performance and mood. *Psychopharmacology (Berl).* 1991;103(1):83-90.
191. Giffard B, Desgranges B, Eustache F. Le vieillissement de la mémoire : vieillissement normal et pathologique. *Gérontologie et Société.* 2001;2(97):33-47.
192. CEN. Confusion et démences chez le sujet âgé.<http://www.cen-neurologie.fr/2eme-cycle/Items%20inscrits%20dans%20les%20modules%20transversaux/Confusion%20et%20d%C3%A9mence%20sujet%20C3%A2g%C3%A9%C3%A9/index.phtml> (consulté le 22/08/2016).
193. Levi Marpillat N, Macquin-Mavier I, Tropeano AI, Bachoud-Levi AC, Maison P. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens.* 2013 Jun;31(6):1073-82.
194. Anderson C, Teo K, Gao P, Arima H, Dans A, Unger T, et al. Renin-angiotensin system blockade and cognitive function in patients at high risk of cardiovascular disease: analysis of data from the ONTARGET and TRANSCEND studies. *Lancet Neurol.* 2011 Jan;10(1):43-53.
195. Fortin MP, Rouch I, Dauphinot V, Gedeon C, Genton S, Bonnefoy M, et al. Effects of anticholinergic drugs on verbal episodic memory function in the elderly: a retrospective, cross-sectional study. *Drugs Aging.* 2011 Mar 1;28(3):195-204.
196. Han L, Agostini JV, Allore HG. Cumulative anticholinergic exposure is associated with poor memory and executive function in older men. *J Am Geriatr Soc.* 2008 Dec;56(12):2203-10.
197. Roe CM, Anderson MJ, Spivack B. Use of anticholinergic medications by older adults with dementia. *J Am Geriatr Soc.* 2002 May;50(5):836-42.
198. Blazer DG, 2nd, Federspiel CF, Ray WA, Schaffner W. The risk of anticholinergic toxicity in the elderly: a study of prescribing practices in two populations. *J Gerontol.* 1983 Jan;38(1):31-5.

199. Ehrt U, Broich K, Larsen JP, Ballard C, Aarsland D. Use of drugs with anticholinergic effect and impact on cognition in Parkinson's disease: a cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 Feb;81(2):160-5.
200. De Germay S, Montastruc JL, Rousseau V, Chebane L, Bondon-Guitton E, Moulis F, et al. Atropinic (Anticholinergic) Burden in Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 2016 May;31(5):632-6.
201. Buter TC, van den Hout A, Matthews FE, Larsen JP, Brayne C, Aarsland D. Dementia and survival in Parkinson disease: a 12-year population study. *Neurology*. 2008 Mar 25;70(13):1017-22.
202. Campbell N, Boustani M, Limbil T, Ott C, Fox C, Maidment I, et al. The cognitive impact of anticholinergics: a clinical review. *Clin Interv Aging*. 2009;4:225-33.
203. Gray SL, Anderson ML, Dublin S, Hanlon JT, Hubbard R, Walker R, et al. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med*. 2015 Mar;175(3):401-7.
204. Bottiggi KA, Salazar JC, Yu L, Caban-Holt AM, Ryan M, Mendiondo MS, et al. Long-term cognitive impact of anticholinergic medications in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006 Nov;14(11):980-4.
205. Boustani M, Hall KS, Lane KA, Aljadhey H, Gao S, Unverzagt F, et al. The association between cognition and histamine-2 receptor antagonists in African Americans. *J Am Geriatr Soc*. 2007 Aug;55(8):1248-53.
206. Gnjidic D, Le Couteur DG, Naganathan V, Cumming RG, Creasey H, Waite LM, et al. Effects of drug burden index on cognitive function in older men. *J Clin Psychopharmacol*. 2012 Apr;32(2):273-7.
207. Okonkwo OC, Cohen RA, Gunstad J, Poppas A. Cardiac output, blood pressure variability, and cognitive decline in geriatric cardiac patients. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2011 Sep-Oct;31(5):290-7.
208. Whitmer RA, Sidney S, Selby J, Johnston SC, Yaffe K. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology*. 2005 Jan 25;64(2):277-81.
209. Kivipelto M, Ngandu T, Fratiglioni L, Viitanen M, Kareholt I, Winblad B, et al. Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2005 Oct;62(10):1556-60.

210. Whalley LJ, Sharma S, Fox HC, Murray AD, Staff RT, Duthie AC, et al. Anticholinergic drugs in late life: adverse effects on cognition but not on progress to dementia. *J Alzheimers Dis.* 2012;30(2):253-61.
211. Ancelin ML, Artero S, Portet F, Dupuy AM, Touchon J, Ritchie K. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *Bmj.* 2006 Feb 25;332(7539):455-9.
212. Aging Brain Program of the IU Center for Aging Research. Anticholinergic Cognitive Burden Scale.http://www.agingbraincare.org/uploads/products/ACB_anticholingergic_posibles_Handout_04_0412.pdf (consulté le 22/08/2016).
213. Campbell NL, Boustani MA. Adverse cognitive effects of medications: turning attention to reversibility. *JAMA Intern Med.* 2015 Mar;175(3):408-9.
214. Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF. Persistence of cognitive effects after withdrawal from long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *Arch Clin Neuropsychol.* 2004 Apr;19(3):437-54.
215. Salahudeen MS, Duffull SB, Nishtala PS. Impact of anticholinergic discontinuation on cognitive outcomes in older people: a systematic review. *Drugs Aging.* 2014 Mar;31(3):185-92.
216. Drimer T, Shahal B, Barak Y. Effects of discontinuation of long-term anticholinergic treatment in elderly schizophrenia patients. *Int Clin Psychopharmacol.* 2004 Jan;19(1):27-9.
217. Molloy D, Brooymans M. Anticholinergic medications and cognitive function in the elderly. *J Clin Exp Gerontol.* 1988;10:89-98.
218. Tollefson GD, Montague-Clouse J, Lancaster SP. The relationship of serum anticholinergic activity to mental status performance in an elderly nursing home population. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1991 Summer;3(3):314-9.
219. Kersten H, Molden E, Tolo IK, Skovlund E, Engedal K, Wyller TB. Cognitive effects of reducing anticholinergic drug burden in a frail elderly population: a randomized controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013 Mar;68(3):271-8.
220. Yeh YC, Liu CL, Peng LN, Lin MH, Chen LK. Potential benefits of reducing medication-related anticholinergic burden for demented older adults: a prospective cohort study. *Geriatr Gerontol Int.* 2013 Jul;13(3):694-700.

221. Salahudeen MS, Nishtala PS. Examination and Estimation of Anticholinergic Burden: Current Trends and Implications for Future Research. *Drugs Aging*. 2016 May;33(5):305-13.

Annexes

Annexe I : Classification des troubles neurocognitifs selon le DSM-V.

Delirium

Diagnostic Criteria

- A. A disturbance in attention (i.e., reduced ability to direct, focus, sustain, and shift attention) and awareness (reduced orientation to the environment).
- B. The disturbance develops over a short period of time (usually hours to a few days), represents a change from baseline attention and awareness, and tends to fluctuate in severity during the course of a day.
- C. An additional disturbance in cognition (e.g., memory deficit, disorientation, language, visuospatial ability, or perception).
- D. The disturbances in Criteria A and C are not better explained by another preexisting, established, or evolving neurocognitive disorder and do not occur in the context of a severely reduced level of arousal, such as coma.
- E. There is evidence from the history, physical examination, or laboratory findings that the disturbance is a direct physiological consequence of another medical condition, substance intoxication or withdrawal (i.e., due to a drug of abuse or to a medication), or exposure to a toxin, or is due to multiple etiologies.

Specify if:

Acute: Lasting a few hours or days.

Persistent: Lasting weeks or months.

Specify if:

Hyperactive: The individual has a hyperactive level of psychomotor activity that may be accompanied by mood lability, agitation, and/or refusal to cooperate with medical care.

Hypoactive: The individual has a hypoactive level of psychomotor activity that may be accompanied by sluggishness and lethargy that approaches stupor.

Mixed level of activity: The individual has a normal level of psychomotor activity even though attention and awareness are disturbed. Also includes individuals whose activity level rapidly fluctuates.

Major Neurocognitive Disorder

Diagnostic Criteria

- A. Evidence of significant cognitive decline from a previous level of performance in one or more cognitive domains (complex attention, executive function, learning and memory, language, perceptual-motor, or social cognition) based on:
 1. Concern of the individual, a knowledgeable informant, or the clinician that there has been a significant decline in cognitive function; and
 2. A substantial impairment in cognitive performance, preferably documented by standardized neuropsychological testing or, in its absence, another quantified clinical assessment.
- B. The cognitive deficits interfere with independence in everyday activities (i.e., at a minimum, requiring assistance with complex instrumental activities of daily living such as paying bills or managing medications).
- C. The cognitive deficits do not occur exclusively in the context of a delirium.
- D. The cognitive deficits are not better explained by another mental disorder (e.g., major depressive disorder, schizophrenia).

Specify whether due to:

- Alzheimer's disease** (pp. 611–614)
Frontotemporal lobar degeneration (pp. 614–618)
Lewy body disease (pp. 618–621)
Vascular disease (pp. 621–624)
Traumatic brain injury (pp. 624–627)
Substance/medication use (pp. 627–632)
HIV infection (pp. 632–634)
Prion disease (pp. 634–636)
Parkinson's disease (pp. 636–638)
Huntington's disease (pp. 638–641)
Another medical condition (pp. 641–642)
Multiple etiologies (pp. 642–643)
Unspecified (p. 643)

Specify:

Without behavioral disturbance: If the cognitive disturbance is not accompanied by any clinically significant behavioral disturbance.

With behavioral disturbance (specify disturbance): If the cognitive disturbance is accompanied by a clinically significant behavioral disturbance (e.g., psychotic symptoms, mood disturbance, agitation, apathy, or other behavioral symptoms).

Specify current severity:

Mild: Difficulties with instrumental activities of daily living (e.g., housework, managing money).

Moderate: Difficulties with basic activities of daily living (e.g., feeding, dressing).

Severe: Fully dependent.

Mild Neurocognitive Disorder

Diagnostic Criteria

- A. Evidence of modest cognitive decline from a previous level of performance in one or more cognitive domains (complex attention, executive function, learning and memory, language, perceptual motor, or social cognition) based on:
 - 1. Concern of the individual, a knowledgeable informant, or the clinician that there has been a mild decline in cognitive function; and
 - 2. A modest impairment in cognitive performance, preferably documented by standardized neuropsychological testing or, in its absence, another quantified clinical assessment.
- B. The cognitive deficits do not interfere with capacity for independence in everyday activities (i.e., complex instrumental activities of daily living such as paying bills or managing medications are preserved, but greater effort, compensatory strategies, or accommodation may be required).
- C. The cognitive deficits do not occur exclusively in the context of a delirium.
- D. The cognitive deficits are not better explained by another mental disorder (e.g., major depressive disorder, schizophrenia).

Specify whether due to:

- Alzheimer's disease** (pp. 611–614)
- Frontotemporal lobar degeneration** (pp. 614–618)
- Lewy body disease** (pp. 618–621)
- Vascular disease** (pp. 621–624)
- Traumatic brain injury** (pp. 624–627)
- Substance/medication use** (pp. 627–632)
- HIV infection** (pp. 632–634)
- Prion disease** (pp. 634–636)
- Parkinson's disease** (pp. 636–638)
- Huntington's disease** (pp. 638–641)
- Another medical condition** (pp. 641–642)
- Multiple etiologies** (pp. 642–643)
- Unspecified** (p. 643)

Specify:

Without behavioral disturbance: If the cognitive disturbance is not accompanied by any clinically significant behavioral disturbance.

With behavioral disturbance (specify disturbance): If the cognitive disturbance is accompanied by a clinically significant behavioral disturbance (e.g., psychotic symptoms, mood disturbance, agitation, apathy, or other behavioral symptoms).

Annexe II : Echelles d'évaluation de l'impact anticholinergique médicamenteux.

Anticholinergic Drug Scale (ADS) :

Niveau 1 : potentiel anticholinergique démontré		
Acide valproïque	Dipyridamole	Oxazépam
Alprazolam	Divalproex	Oxycodone
Amantadine	Famotidine	Pancuronium
Ampicilline	Fentanyl	Paroxétine
Azathioprine	Fluoxétine	Perphénazine
Bromocriptine	Fluphénazine	Phénelzine
Captopril	Flurazépam	Piperacilline
Cefoxitine	Fluvoxamine	Prednisolone
Céphalotine	Furosémide	Prochlorpérazine
Chlordiazépoxide	Gentamicine	Sertraline
Chlorthaldione	Hydralazine	Témazépam
Clindamycine	Hydrocortisone	Théophylline
Clonazépam	Isosorbide	Thiothixène
Chlorazépate	Lopéramide	Tramadol
Codéine	Lorazépam	Triamcinolone
Cortisone	Méthylprednisolone	Triatérène
Cyclosporine	Midazolam	Triazolam
Dexaméthasone	Morphine	Vancomycine
Diazépam	Nifédipine	Warfarine
Digoxine	Nizatidine	
Diltiazem	Olanzapine	
Niveau 2 : effet anticholinergique habituellement observé à dose élevée		
Carbamazépine	Disopyramide	Oxcarbazépine
Cimétidine	Loxapine	Pimozide
Cyclobenzaprine	Mépéridine	Ranitidine
Cyproheptadine	Méthotriméprazine	
Niveau 3 : potentiel anticholinergique élevé		
Amitriptyline	Dicyclomine	Oxybutynine
Atropine	Dimenhydrinate	Procyclidine
Benztropine	Diphenhydramine	Prométhazine
Bromphéniramine	Doxépine	Propanthélène
Chlorphéniramine	Hydroxyzine	Pyrilamine
Chlorpromazine	Hyoscymine	Scopolamine
Clémastine	Imipramine	Toltérodine
Clomipramine	Méclizine	Trihexyphénidyl
Clozapine	Nortriptyline	Trimipramine
Désipramine	Orphénadrine	

Mebarki S, Trivalle C. Echelles d'évaluation de l'effet anticholinergique des médicaments. Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie. 2012;12:131-8.

Anticholinergic Risk Scale (ARS) :

Table 4. Anticholinergic Risk Scale^a

3 Points	2 Points	1 Point
Amitriptyline hydrochloride	Amantadine hydrochloride	Carbidopa-levodopa
Atropine products	Baclofen	Entacapone
Benztropine mesylate	Cetirizine hydrochloride	Haloperidol
Carisoprodol	Cimetidine	Methocarbamol
Chlorpheniramine maleate	Clozapine	Metoclopramide hydrochloride
Chlorpromazine hydrochloride	Cyclobenzaprine hydrochloride	Mirtazapine
Cyproheptadine hydrochloride	Desipramine hydrochloride	Paroxetine hydrochloride
Dicyclomine hydrochloride	Loperamide hydrochloride	Pramipexole dihydrochloride
Diphenhydramine hydrochloride	Loratadine	Quetiapine fumarate
Fluphenazine hydrochloride	Nortriptyline hydrochloride	Ranitidine hydrochloride
Hydroxyzine hydrochloride and hydroxyzine pamoate	Olanzapine	Risperidone
Hyoscyamine products	Prochlorperazine maleate	Selegiline hydrochloride
Imipramine hydrochloride	Pseudoephedrine hydrochloride-triprolidine hydrochloride	Trazodone hydrochloride
Meclizine hydrochloride	Tolterodine tartrate	Ziprasidone hydrochloride
Oxybutynin chloride		
Perphenazine		
Promethazine hydrochloride		
Thioridazine hydrochloride		
Thiothixene		
Tizanidine hydrochloride		
Trifluoperazine hydrochloride		

^aTo calculate the Anticholinergic Risk Scale score for a patient, identify medications the patient is taking and add the total points for each medication.

Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. Arch Intern Med. 2008 Mar 10;168(5):508-13.

Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB) 2008 :

Score 1	Score 2	Score 3
Alimémazine	Amantadine	Amitriptyline
Alprazolam	Belladonna alcaloïdes	Amoxapine
Alvérine	Carbamazépine	Atropine
Aténolol	Cyclobenzaprine	Benztropine
Bromphéniramine	Cyproheptadine	Bromphéniramine
Bupropion	Loxapine	Carboxinamine
Captopril	Mépéridine	Chlorphéniramine
Chlorthalidone	Méthotriimeprazine	Chlorpromazine
Cimetidine hydrochloride	Molindone	Clémastine
Clorazepate	Oxcarbazépine	Clomipramine
Codéine	Péthidine hydrochloride	Clozapine
Colchicine	Pimozide	Darifenacin
Dextropropoxyphène		Désipramine
Diazepam		Dicyclomine
Digoxine		Dimenhydrinate
Dipyridamole		Diphénhydramine
Disopyramide		Doxépine
Fentanyl		Flavoxate
Fluvoxamine		Hydroxyzine
Furosémide		Hyoscyamine
Halopéridol		Imipramine
Hydralazine		Méclizine
Hydrocortisone		Nortriptyline
Isosorbide		Olanzapine
Lopéramide		Orphéénadrine
Métoprolol		Oxybutynin
Morphine		Paroxétine
Nifédipine		Perphénazine
Prednisone/Prednisolone		Procyclidine
Quinidine		Promazine
Ranitidine		Prométhazine
Rispéridone		Propenthéline
Théophylline		Pyrilamine
Trazodone		Quetiapine
Triamtéridine		Scopolamine
Warfarine		Thioridazine
		Toltérodine
		Trifluopérazine
		Trihexyphénidyl
		Trimipramine

Mebarki S, Trivalle C. Echelles d'évaluation de l'effet anticholinergique des médicaments. Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie. 2012;12:131-8.

Annexe III : Echelle ACB mise à jour en 2012.

Drugs with ACB Score of 1		
Generic Name	Brand Name	
Alimemazine	Theralen™	
Alverine	Spasmoval™	
Alprazolam	Xanax™	
Aripiprazole	Ability™	
Asetospine	Saphris™	
Atenolol	Tenormin™	
Buproprion	Wellbutrin™, Zyban™	
Captopril	Capoten™	
Cetirizine	Zyrtec™	
Chloralhydrate	Diuril™, Hygroton™	
Cimetidine	Tagamet™	
Clidinium	Librax™	
Clorazepate	Tranxene™	
Codeine	Contin™	
Colchicine	Colcris™	
Desloratadine	Clarinex™	
Diazepam	Valium™	
Digoxin	Lanoxin™	
Dipyridamole	Persantine™	
Disopyramide	Norpace™	
Fentanyl	Duragesic™, Actiq™	
Furosemide	Lasix™	
Fluvoxamine	Luvox™	
Haloperidol	Haldol™	
Hydralazine	Apresoline™	
Hydrocortisone	Confer™, Cortaid™	
Iopentolone	Fanapt™	
Isosorbide	Isordil™, Ismo™	
Levoacetazone	Xyral™	
Loperamide	Imodium™, others	
Loratadine	Claritin™	
Metoprolol	Lopressor™, Toprol™	
Morphine	MS Contin™, Avinza™	
Nifedipine	Procardia™, Adalat™	
Paliperidone	Invega™	
Prednisone	Delasone™, Sterapred™	
Quinidine	Quinaglute™	
Ranitidine	Zantac™	
Risperidone	Risperdal™	
Theophylline	Theodur™, Uniphyl™	
Trazodone	Desyrel™	
Triamterene	Dyrenium™	
Venlafaxine	Effexor™	
Warfarin	Coumadin™	

Drugs with ACB Score of 2		
Generic Name	Brand Name	
Amantadine	Symmetrel™	
Amoxapine	Multiplex	
Atropine	Tegretol™	
Benztropine	Flexeril™	
Brompheniramine	Peractin™	
Carboxinamine	Loxitane™	
Chlorpheniramine	Chlor-Trimeton™	
Chlorpromazine	Thorazine™	
Clemastine	Tavist™	
Clo�ipramine	Anafarin™	
Clozapine	Clozanil™	
Daflonacin	Enablex™	
Desipramine	Norpramin™	
Dicyclomine	Bentyl™	
Dimethylhydratine	Dramamine™, others	
Diphenhydramine	Benadryl™, others	
Doxepin	Sinequan™	
Doxylamine	Unisom™, others	
Fesoterodine	Toviaz™	
Flavoxate	Urispas™	
Hydroxyzine	Atarax™, Vistaril™	
Hyoscyamine	Anaspaz™, Levsin™	
Imipramine	Tofranil™	
Meclizine	Antivert™	
Methocarbamol	Robaxin™	
Nortriptyline	Pamelor™	
Olanzapine	Zyprexa™	
Orphenadrine	Noflex™	
Oxybutynin	Ditropan™	
Paroxetine	Paxil™	
Perphenazine	Trilafon™	
Promethazine	Phenergan™	
Propantheline	Pro-Banthine™	
Propiverine	Detrunorm™	
Quetiapine	Seroquel™	
Scopolamine	Transderm Scop™	
Solifenacin	Vesicare™	
Thioridazine	Mellaril™	
Tolterodine	Detroit™	
Trifluoperazine	Stelazine™	
Trihexyphenidyl	Atrane™	
Trimipramine	Surmontil™	
Trospium	Sanctura™	

Drugs with ACB Score of 3

Generic Name	Brand Name	
Amitriptyline	Elavil™	
Asendin	Asendin™	
Belladonna	Sal-Tropine™	
Carbamazepine	Cogentin™	
Clobenzaprine	Dimetapp™	
Cyproheptadine	Histex™, Carbisthist™	
Loxapine	Chlor-Trimeton™	
Maperidine	Demanol™	
Methotrimeprazine	Levoprome™	
Molindone	Moban™	
Nefopam	Nefogesic™	
Oxcarbazepine	Trileptal™	
Phimoziide	Orap™	

Categorical Scoring:

- Possible anticholinergics include those listed with a score of 1; Definite anticholinergics include those listed with a score of 2 or 3

Numerical Scoring:

- Add the score contributed to each selected medication in each scoring category
- Add the number of possible or definite Anticholinergic medications

Notes:

- Each definite anticholinergic may increase the risk of cognitive impairment by 46% over 6 years.³
- For each on point increase in the ACB total score, a decline in MMSE score of 0.33 points over 2 years has been suggested.⁴
- Additionally, each one point increase in the ACB total score has been correlated with a 26% increase in the risk of death.⁴

Aging Brain Care

www.agingbraincare.org

Annexe IV : Echelle ACB 2008_2012.

Score 1	Score 2	Score 3
alimémazine	amantadine	amitriptyline
alprazolam	belladonna alcaloïdes	amoxapine
alvérine	carbamazépine	atropine
aripiprazole	cyclobenzaprine	benztropine
asénapine	cyproheptadine	bromphéniramine
aténolol	loxapine	carbinoxamine
bupropion	mépéridine	chlorphéniramine
captopril	méthotriméprazine	chlorpromazine
cétirizine	molindone	clémastine
chlorthalidone	néfopam	clomipramine
cimétidine	oxcarbazépine	clozapine
clidinium	péthidine	darifénacine
clorazépate	pimozide	désipramine
codéine		dicyclomine
colchicine		diméhydrinate
desloratadine		diphénhydramine
dextropropoxyphène		doxépine
diazépam		doxylamine
digoxine		fésotérodone
dipyridamole		flavoxate
disopyramide		hydroxyzine
fentanyl		hyoscyamine
fluvoxamine		imipramine
furosémide		méclizine
halopéridol		méthocarbamol
hydralazine		nortriptyline
hydrocortisone		olanzapine
ilopéridone		orphénadrine
isosorbide dinitrate		oxybutynine
lévocétirizine		paroxétine
lopéramide		perphénazine énanthate
loratadine		procyclidine
métoprolol		promazine

morphine	prométhazine
nifédipine	propantheline
palipéridone	propivérine
prednisone/prednisolone	pyrilamine
quinidine	quétiapine
ranitidine	scopolamine
rispéridone	solifénacine
théophylline	thioridazine
trazodone	toltérodine
triamtérolène	trifluopérazine
venlafaxine	trihexyphénidyl
warfarine	trimipramine
	trospium (chlorure de)

Annexe V : Outils neuropsychologiques.

Mini-Mental State Examination :

Mini Mental State Examination (MMSE) (Version consensuelle du GRECO)

Orientation

/ 10

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire.
Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.
Quelle est la date complète d'aujourd'hui ? _____

Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posées les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

1. En quelle année sommes-nous ?
2. En quelle saison ?
3. En quel mois ?
4. Quel jour du mois ?
5. Quel jour de la semaine ?

Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous trouvons.

6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?*
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?**
9. Dans quelle province ou région est située ce département ?
10. A quel étage sommes-nous ?

Apprentissage

/ 3

Je vais vous dire trois mots ; je vous voudrais que vous me les répétriez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure.

- | | | | | |
|------------|----|--------|----|----------|
| 11. Cigare | ou | Citron | ou | Fauteuil |
| 12. Fleur | | Clé | | Tulipe |
| 13. Porte | | Ballon | | Canard |
- Répéter les 3 mots.

Attention et calcul

/ 5

Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?*

- | | | |
|-----|----|--------------------------|
| 14. | 93 | <input type="checkbox"/> |
| 15. | 86 | <input type="checkbox"/> |
| 16. | 79 | <input type="checkbox"/> |
| 17. | 72 | <input type="checkbox"/> |
| 18. | 65 | <input type="checkbox"/> |

Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander :
Voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers ?**

Rappel

/ 3

Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandés de répéter et de retenir tout à l'heure ?

- | | | | | |
|------------|----|--------|----|----------|
| 11. Cigare | ou | Citron | ou | Fauteuil |
| 12. Fleur | | Clé | | Tulipe |
| 13. Porte | | Ballon | | Canard |

Langage

/ 8

Montrer un crayon. 22. Quel est le nom de cet objet ?*
Montrer votre montre. 23. Quel est le nom de cet objet ?**
24. Ecoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET »***

Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « Ecoutez bien et faites ce que je vais vous dire :

25. Prenez cette feuille de papier avec votre main droite,
26. Pliez-la en deux,
27. Et jetez-la par terre. »****

Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractère : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :
28. « Faites ce qui est écrit ».

Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :

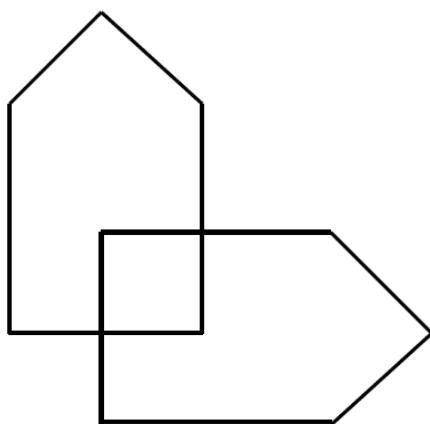
29. « Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. »*****

Praxies constructives

/ 1

Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander : 30. « Voulez-vous recopier ce dessin ? »

« FERMEZ LES YEUX »



http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem4/module11/chamontin/2010_2011/169/MMS.pdf (consulté le 23/08/2016).

Test de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI 16) :

Truite	Manteau
Tarot	Mimosa

Rossignol	Sapin
Natation	Haricot

Boulanger	Fraise
Zinc	Mandoline

Salsa	Varicelle
Armoire	Géométrie

A - Contrôle encodage.

(Encodage sémantique)

(Exemple : *quel est le nom du poisson ? du jeu ?*)

Céline Borg. La Maladie d'Alzheimer.
<http://slideplayer.fr/slide/1650971/>
(consulté le 23/08/2016).

B - 3 rappels libres + 3 rappels indicés.

(Exemple : mot oublié « hareng »



Indication catégoriel : *quel était le poisson ?*

C - Reconnaissance.

D – Rappel différé libre + rappel différé indicé.

Test de rétention visuelle de Benton :

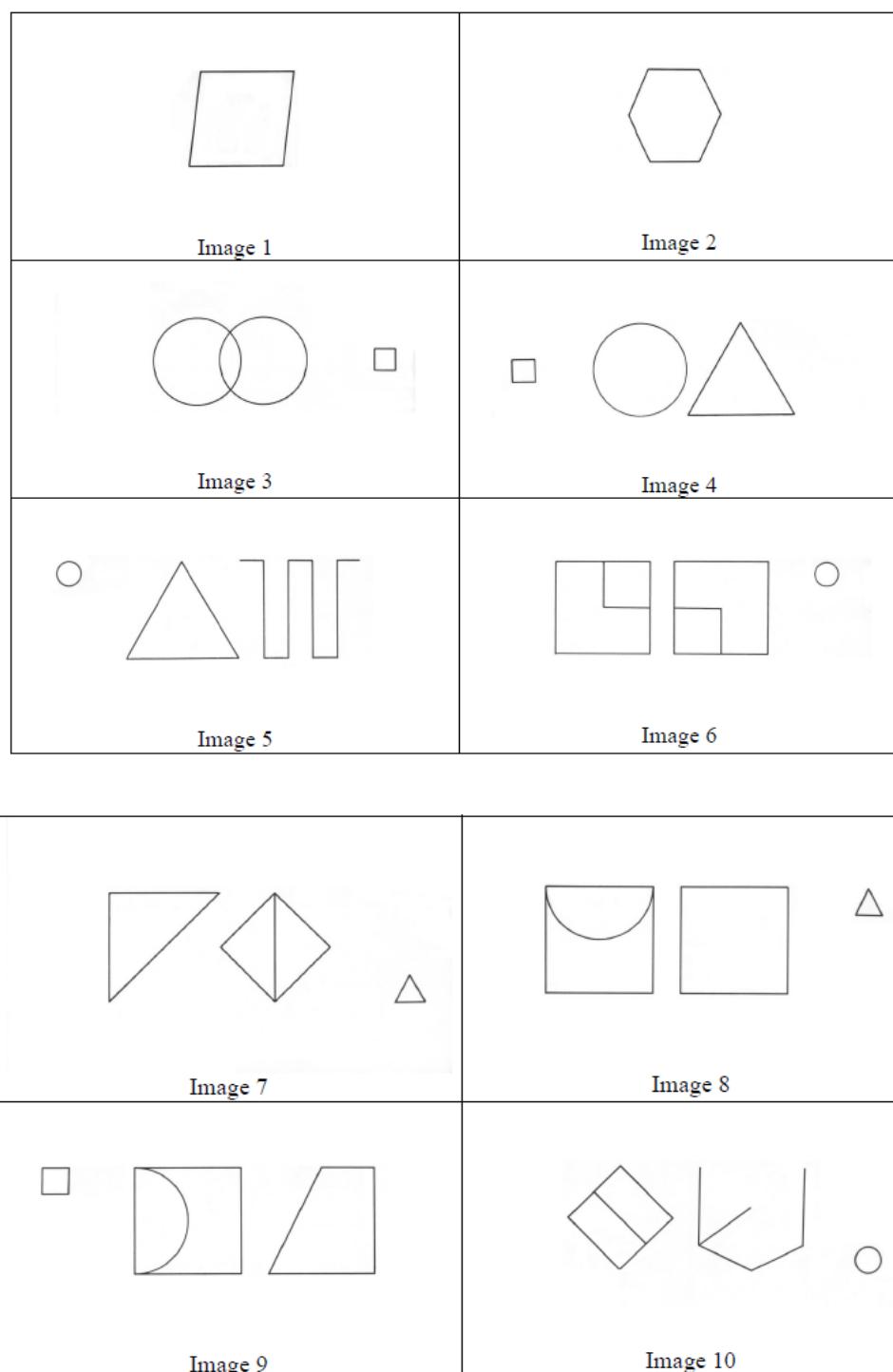


Figure 2 : 10 items du test de rétention visuel de Benton, représentés sous forme de carte contenant une ou plusieurs figures géométriques

OTTET, Marie-Christine. Etude des spécificités du comportement d'exploration visuelle présentées par les personnes atteintes du syndrome vélo-cardio-facial et régions cérébrales associées. Maîtrise : Univ. Genève, 2009.

Test d'empan de chiffres (WAIS-III) :

Ordre direct		
Item/Essai	Réponse	Note (0 ou 1)
1. Essai 1	1-7	
	Essai 2	6-3
2. Essai 1	5-8-2	
	Essai 2	6-9-4
3. Essai 1	6-4-3-9	
	Essai 2	7-2-8-6
4. Essai 1	4-2-7-3-1	
	Essai 2	7-5-8-3-6
5. Essai 1	6-1-9-4-7-3	
	Essai 2	3-9-2-4-8-7
6. Essai 1	5-9-1-7-4-2-8	
	Essai 2	4-1-7-9-3-8-6
7. Essai 1	5-8-1-9-2-6-4-7	
	Essai 2	3-8-2-9-5-1-7-4
8. Essai 1	2-7-5-8-6-2-5-8-4	
	Essai 2	7-1-3-9-4-2-5-6-8

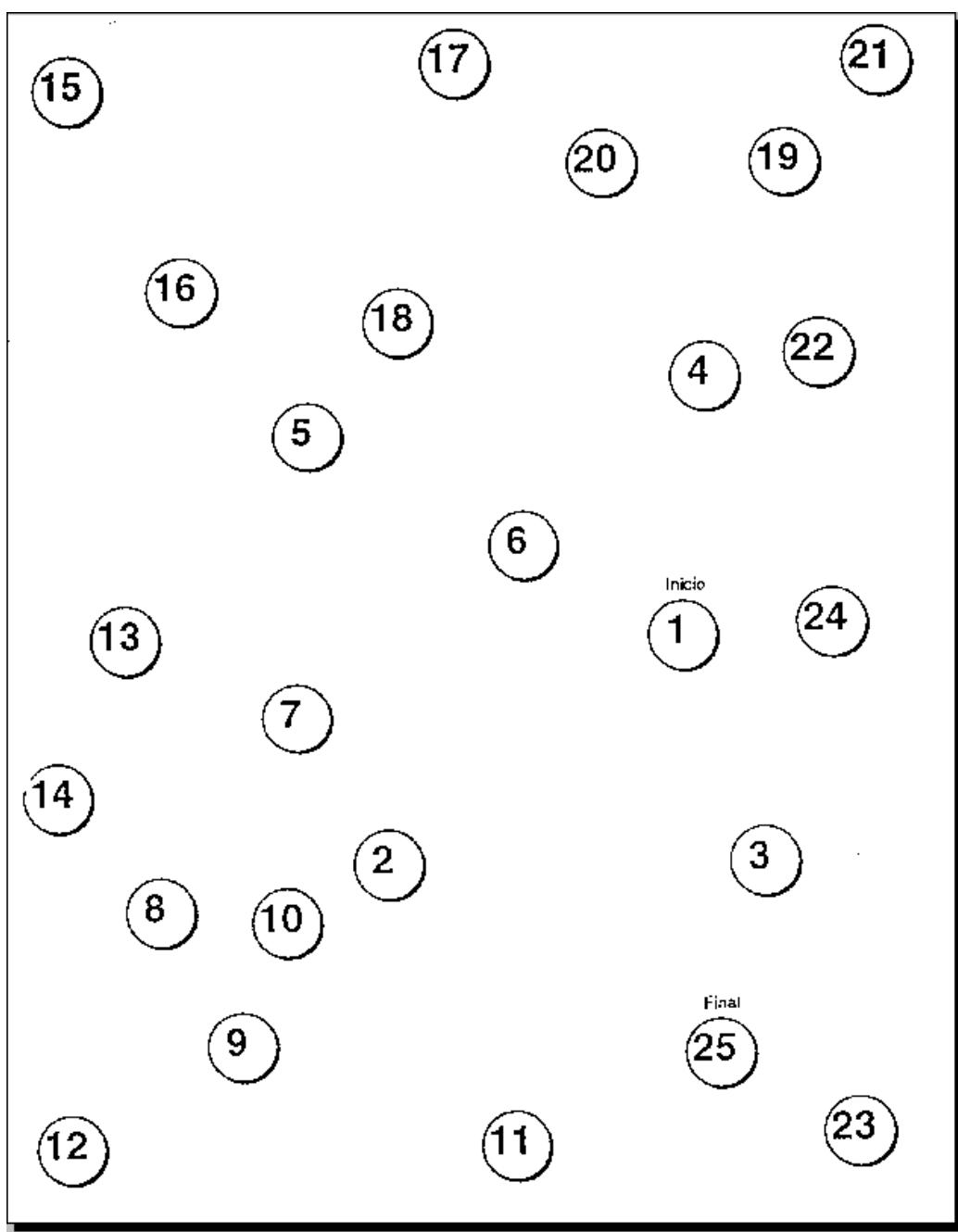
Note totale Ordre direct
[Max = 16]

Ordre inverse		
Item/Essai	(Bonne réponse)/Réponse	Note (0 ou 1)
1. Essai 1	2-4 [4-2]	
	Essai 2	5-7 [7-5]
2. Essai 1	6-2-9 [9-2-6]	
	Essai 2	4-1-5 [5-1-4]
3. Essai 1	3-2-7-9 [9-7-2-3]	
	Essai 2	4-9-6-8 [8-6-9-4]
4. Essai 1	1-5-2-8-6 [6-8-2-5-1]	
	Essai 2	6-1-8-4-3 [3-4-8-1-6]
5. Essai 1	5-3-9-4-1-8 [8-1-4-9-3-5]	
	Essai 2	7-2-4-8-5-6 [6-5-8-4-2-7]
6. Essai 1	8-1-2-9-3-6-5 [5-6-3-9-2-1-8]	
	Essai 2	4-7-3-9-1-2-8 [8-2-1-9-3-7-4]
7. Essai 1	9-4-3-7-6-2-5-8 [8-5-2-6-7-3-4-9]	
	Essai 2	7-2-8-1-9-6-5-3 [3-5-6-9-1-8-2-7]

Note totale Ordre inverse
[Max = 14]

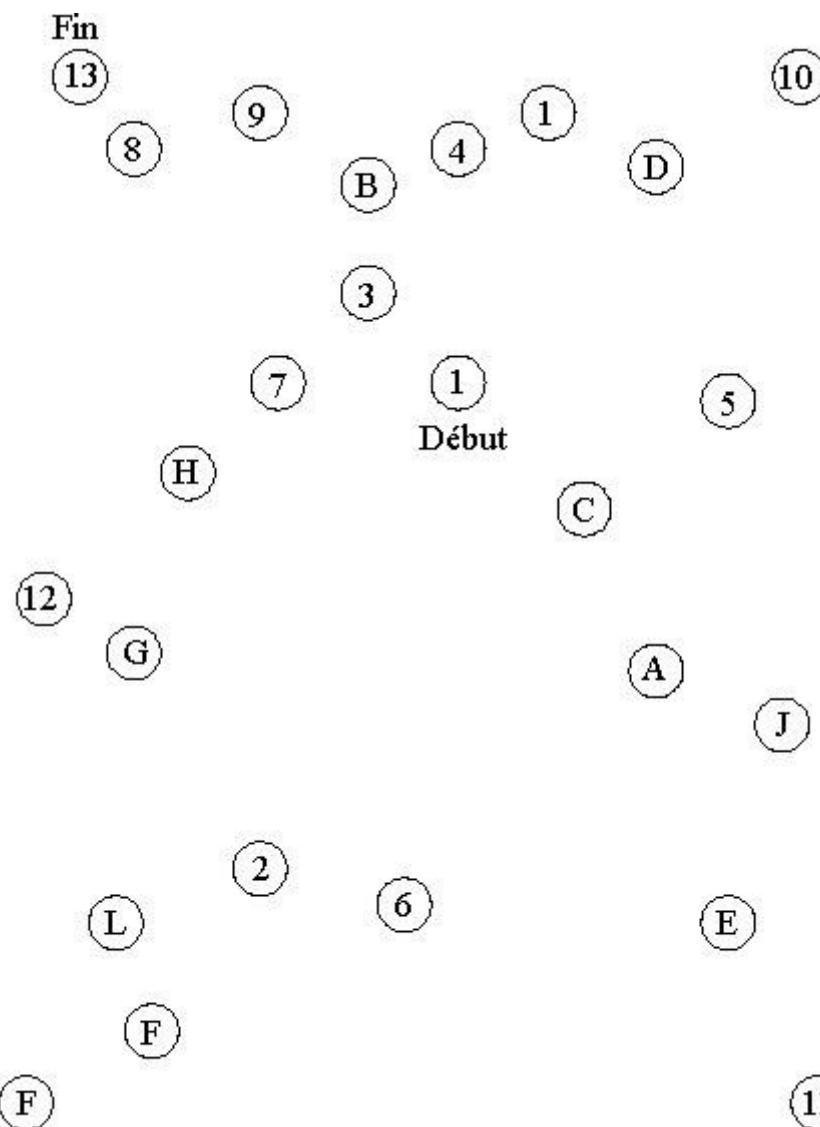
Cofemer. Jacquin-Courtois S, Boisson D. Mémoire et mémoires. <http://docplayer.fr/146551-Des-medecine-physique-et-de-readaptation-diu-medecine-de-reeducation-module-mpr-et-personnes-agees-garches-1-2-et-3-avril-2009.html> (consulté le 23/08/2016).

Trail Making Test-A :



Halstead-Reitan Neuropsychological Battery. <http://www.slideshare.net/stevenscoles/halsteadreitan-neuropsychological-battery> (consulté le 23/08/2016).

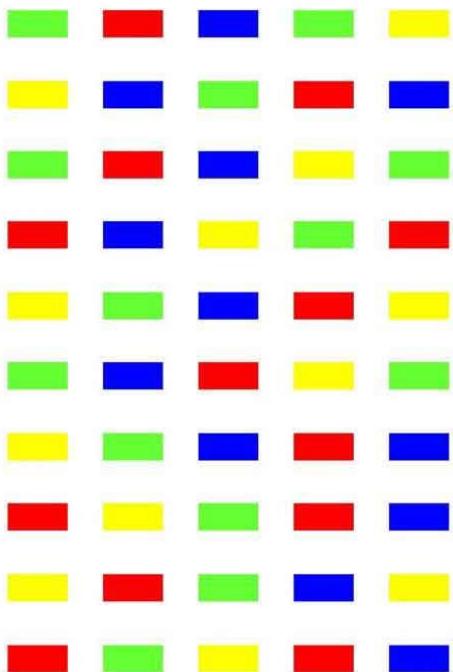
Trail Making Test-B :



Halstead-Reitan Neuropsychological Battery. <http://www.slideshare.net/stevenscoles/halsteadreitan-neuropsychological-battery> (consulté le 23/08/2016).

Test de STROOP :

VERT	JAUNE	ROUGE	BLEU	JAUNE
VERT	ROUGE	BLEU	VERT	BLEU
ROUGE	JAUNE	BLEU	VERT	ROUGE
JAUNE	JAUNE	VERT	BLEU	ROUGE
VERT	JAUNE	BLEU	ROUGE	ROUGE
BLEU	JAUNE	VERT	JAUNE	ROUGE
VERT	BLEU	ROUGE	VERT	BLEU
JAUNE	JAUNE	BLEU	ROUGE	VERT
BLEU	JAUNE	VERT	ROUGE	BLEU
VERT	ROUGE	JAUNE	VERT	JAUNE



JAUNE	BLEU	ORANGE
NOIR	ROUGE	VERT
VIOLET	JAUNE	ROUGE
ORANGE	VERT	NOIR
BLEU	ROUGE	VIOLET
VERT	BLEU	ORANGE

Stroop J. Studies of interference in serial verbal reactions. 1935;18:643-62.

Fluences sémantiques et alphabétiques :

1. Epreuve de fluence verbale catégorielle.

♦ **LE SET TEST D'ISAACS** : la fluidité verbale d'un sujet traditionnellement mesurée par la quantité de mots qu'il est capable de produire à partir d'une catégorie définie. Dans le Set Test d'Isaacs (1973), les catégories à partir desquelles la production verbale doit être générée sont définies sémantiquement. Il s'agit des catégories de **couleurs, d'animaux, de fruits, et de villes**, la tâche du sujet étant de nommer successivement le plus de mots possibles appartenant à chacune de ses catégories.

Pour chaque catégorie, la tâche prend fin lorsque le sujet a nommé 10 mots ou avant s'il pense ne plus pouvoir en nommer. Le score est le nombre total de mots nommés, toutes catégories confondues ; 40 étant le score maximum. La réussite à ce test implique la capacité à organiser la production verbale en « clusters », c'est-à-dire en groupe de mots sémantiquement reliés, afin d'obtenir une production optimale. Elle fait également appel à une bonne gestion de la mémoire à court terme dans la mesure où il est nécessaire de garder en mémoire une trace des mots qui viennent d'être énoncés, afin d'éviter la répétition des mots déjà cités. Pour éviter un effet plafond, le temps donné pour chaque catégorie sémantique est de 15 secondes.

Société de Gérontologie Centre Auvergne. Détection précoce de la démence.
<http://www.sgca.fr/outils/similisaacs.pdf> (consulté le 23/08/2016).

2. Epreuve de fluence verbale littérale.

Pour la fluence Lexicale, dire au patient :

« Vous allez devoir me dire le plus de mots français possibles, soit des noms, soit des verbes, soit des adjectifs, etc... commençant par la lettre que je vais vous donner et cela en deux minutes. Ne dites pas des mots de la même famille, des noms propres et ne vous répétez pas.... Par exemple avec la lettre L, vous pouvez dire Lune, Laver, Laborieuse, ...Avez-vous bien compris ?».

Déclencher le chronomètre et noter les réponses à la 1^{ère} et à la 2^{ème} minute(ambigu... « noter les réponses correspondant à la 1^{ère} minute et à la 2^{ème} minute » (. A des fins de recherche, il est proposé de noter par un tiré le passage de toutes les 15 secondes)

1. Noter le total de mots produits.

2. Noter le nombre de répétitions.

Une répétition (ou persévération) est un même mot reproduit une ou plusieurs fois, par exemple un mot produit trois fois donne deux répétitions).

3. Noter le nombre d'erreurs.

L'erreur est représentée par le non-respect de la consigne ci-dessus (mot commençant par une autre lettre que celle donnée ou ne correspondant pas à la catégorie), les logatomes, les noms propres ou mots étrangers.

Société de Gérontologie Centre Auvergne. Fluence verbale catégorielle et lexicale.
<http://www.sgca.fr/outils/fluence.pdf> (consulté le 23/08/2016).

Test des similitudes de la WAIS :

Le Test des Similitudes est un sous-test de l'échelle d'intelligence de la Wais (Wechsler 1955). Ce test mesure l'aptitude à former des concepts ; le sujet doit déterminer **ce qu'il y a de commun entre deux items** énoncés par l'examinateur. Cinq paires d'items de difficulté croissante sont présentées successivement au sujet. Pour chaque paire d'items, la cotation est fonction du degré de conceptualisation reflété par la réponse. Le nombre de points pour chaque réponse varie de 0 à 2 et s'attribue de la façon suivante, par exemple pour la paire orange-banane :

- 2 points lorsque la réponse reflète une généralisation abstraite entre les deux items (exemple fruits),
- 1 point lorsque la réponse porte sur un attribut commun aux deux items (exemple, ils ont une peau)
- 0 point lorsque le sujet donne une autre réponse (par exemple une différente entre les deux items).

Les cinq paires de similitudes sont les suivantes :

- 1 – orange – banane
- 2 – chien – lion
- 3 – manteau – costume
- 4 – bateau – voiture
- 5 – œil – oreilles.

Des cartons sont préparés pour faire passer le test.

Société de Gérontologie Centre Auvergne. Détection précoce de la démence.
<http://www.sgca.fr/outils/similisaacs.pdf> (consulté le 23/08/2016).

Digit Symbol Substitution Test :

Digit symbol substitution test

1 ↔	2 ↓	3 ≡	4 []	5 ≠	6 □	7 Φ	8 ∈	9 ∃
--------	--------	--------	----------	--------	--------	--------	--------	--------

2	9	2	9	4	9	4	9	1	8	9	3	1	7	2	3	6	4	8	3	1	7	8	2	5

4	7	1	7	5	8	4	1	5	2	6	9	9	5	6	7	6	2	9	4	8	7	2	8	6

8	6	2	8	2	9	4	7	4	8	6	7	3	1	6	2	1	8	7	4	3	1	6	2	9

2	5	4	6	1	6	3	1	2	7	2	6	4	9	1	8	5	7	1	5	4	5	3	9	2

3	9	7	1	7	1	3	5	7	6	1	6	5	9	1	3	1	3	9	8	9	7	3	4	3

Chang-Jae K, Sang-hyun H, Byung-Sam K, Joon-Pyo C, Yoonki L, Hyun-Jung K et al. Comparison of various tests designed to assess the recovery of cognitive and psychomotor function after ambulatory anesthesia. Korean J Anesthesiol. 2008 Sep;55(3):291-297.

Annexe VI : Comparaison des échelles ACB 2008, 2008_2012 et 2012, corrélations de Spearman.

	Score ACB 2008	Score ACB 2008_2012	Score ACB 2012
Score ACB 2008			
Corrélation de Spearman	1	0,976**	0,928**
p-value		0	0
N	1011	1011	1011
Score ACB 2008_2012			
Corrélation de Spearman	0,976**	1	0,955**
p-value	0		0
N	1011	1011	1011
Score ACB 2012			
Corrélation de Spearman	0,928**	0,955**	1
p-value	0	0	
N	1011	1011	1011

**. La corrélation est significative au niveau 0,01 (bilatéral).

Annexe VII : Comparaison des sujets non exposés dont les ACB 2008, 2008_2012 et 2012 sont nuls à l'inclusion.

Antécédents médicaux, pathologies évolutives et médicaments à l'inclusion	ACB 2008=0	ACB 2008_2012=0	ACB 2012=0
Nombre de sujets^b	279 (27,6%)	273 (27,0%)	284 (28,1%)
Sexe^b			
Féminin	166 (59,5%)	163 (59,7%)	169 (59,5%)
Masculin	113 (40,5%)	110 (40,3%)	115 (40,5%)
Age^a	66,11 +/- 0,83	66,11 +/- 0,83	66,11 +/- 0,83
Niveau d'éducation (années)^a	10,80 +/- 3,07	10,80 +/- 3,07	10,78 +/- 3,04
Facteurs de risque cardiovasculaire^b			
HTA	148 (53,0%)	144 (52,7%)	152 (53,5%)
DNID	25 (9,0%)	23 (8,4%)	23 (8,1%)
Hypercholestérolémie	n=278	n=272	n=283
	133 (47,8%)	129 (47,4%)	134 (47,3%)
Surpoids	104 (37,3%)	103 (37,7%)	107 (37,7%)
/ Obésité	/ 37 (13,3%)	/ 36 (13,2%)	/ 37 (13,0%)
Nombre de facteurs de risque cardiovasculaire par sujet^b :			
Aucun	n=278	n=272	n=283
	66 (23,7%)	65 (23,9%)	67 (23,7%)
1	114 (41,0%)	113 (41,5%)	116 (41,0%)
2	72 (25,9%)	70 (25,7%)	76 (26,9%)
≥3	26 (9,4%)	24 (8,8%)	24 (8,5%)
BPCO^b	n=277	n=272	n=283
	20 (7,2%)	20 (7,3%)	22 (7,8%)
Tabagisme^b			
Non-fumeur	180 (64,5%)	177 (64,8%)	182 (64,1%)
Sevré	79 (28,3%)	79 (28,9%)	84 (29,6%)
Actif	22 (7,9%)	19 (7,0%)	20 (7,0%)
Antécédent de dépression (QD2A)^b	102 (36,6%)	101 (37,0%)	104 (36,6%)
Suivi pour dépression^b	43 (15,4%)	43 (15,8%)	45 (15,8%)
Anxiété (Goldberg Scale)^b	n=254	n=249	n=257
	119 (46,8%)	117 (47,0%)	120 (46,7%)
Nombre de médicaments par sujet^a	3,3 +/- 1,8	3,3 +/- 1,7	3,4 +/- 1,9
Nombre de sujets prenant^b :			
1-4 médicaments	223 (79,9%)	220 (80,6%)	220 (77,5%)
≥5 médicaments	56 (20,1%)	53 (19,4%)	64 (22,5%)

^a. Moyenne +/- SD. ^b. Nombre de sujets (pourcentage).

Résultats neuropsychologiques à l'inclusion ^a	ACB 2008=0 (n=279)	ACB 2008_2012=0 (n=273)	ACB 2012=0 (n=284)
MMSE	28,2 +/- 1,8	28,2 +/- 1,8	28,2 +/- 1,8
Mémoire épisodique			
RL/RI 16			
Rappel immédiat	15,29 +/- 0,96	15,29 +/- 0,97	15,27 +/- 0,97
Reconnaissance	15,82 +/- 0,56	15,82 +/- 0,56	15,81 +/- 0,56
Rappel différé total	15,55 +/- 0,91	15,55 +/- 0,92	15,54 +/- 0,95
Rappel différé libre	11,88 +/- 2,47	11,86 +/- 2,45	11,86 +/- 2,45
Rappel différé indicé	3,67 +/- 2,08	3,69 +/- 2,07	3,68 +/- 2,05
Intrusions	0,89 +/- 1,56	0,88 +/- 1,55	0,92 +/- 1,66
Mémoire visuelle			
Benton	12,06 +/- 1,78	12,05 +/- 1,77	12,07 +/- 1,78
Mémoire de travail			
Empan			
Endroit	5,49 +/- 1,03	5,50 +/- 1,03	5,51 +/- 1,03
Envers	4,21 +/- 1,02	4,21 +/- 1,02	4,19 +/- 1,02
Fonctions exécutives			
TMT-B	110,72 +/- 52,95	110,67 +/- 53,22	111,70 +/- 53,64
Stroop Mots	95,61 +/- 14,49	95,68 +/- 14,51	95,49 +/- 14,76
Stroop Couleurs	69,30 +/- 11,14	69,31 +/- 11,17	69,22 +/- 11,14
Fluence verbale catégorielle	29,28 +/- 7,82	29,21 +/- 7,77	29,18 +/- 7,73
Fluence verbale littérale	18,75 +/- 6,15	18,70 +/- 6,15	18,71 +/- 6,22
Similitudes	16,36 +/- 5,36	16,33 +/- 5,37	16,35 +/- 5,39
Rapidité du traitement de l'information / Attention			
TMT-A	49,05 +/- 16,57	48,89 +/- 16,19	49,04 +/- 16,20
Stroop Couleurs-Mots	33,37 +/- 8,49	33,36 +/- 8,50	33,31 +/- 8,48
Code test (DSST)	53,42 +/- 13,54	53,39 +/- 13,57	53,15 +/- 13,61

^a. Moyenne +/- SD.

Annexe VIII : Comparaison des sujets exposés dont les ACB 2008, 2008_2012 et 2012 sont supérieurs ou égaux à 1 à l'inclusion.

Antécédents médicaux, pathologies évolutives et médicaments à l'inclusion	ACB 2008 ≥1	ACB 2008_2012 ≥1	ACB 2012 ≥1
Nombre de sujets exposés^b	123 (12,2%)	129 (12,8%)	118 (11,7%)
Sexe^b			
Féminin	69 (56,1%)	72 (55,8%)	66 (55,9%)
Masculin	54 (43,9%)	57 (44,2%)	52 (44,1%)
Age^a	66,12 +/- 0,65	66,12 +/- 0,64	66,13 +/- 0,64
Niveau d'éducation (années)^a	10,75 +/- 2,69	10,75 +/- 2,71	10,81 +/- 2,76
Facteurs de risque cardiovasculaire^b			
HTA	62 (50,4%)	66 (51,2%)	58 (49,2%)
DNID	13 (10,6%)	15 (11,6%)	15 (12,7%)
Hypercholestérolémie	61 (49,6%)	65 (50,4%)	60 (50,8%)
Surpoids	63 (51,2%)	64 (49,6%)	60 (50,8%)
/ Obésité	/ 11 (8,9%)	/ 12 (9,3%)	/ 11 (9,3%)
Nombre de facteurs de risque cardiovasculaire par sujet^b			
Aucun	27 (22,0%)	28 (21,7%)	26 (22,0%)
1	46 (37,4%)	47 (36,4%)	44 (37,3%)
2	37 (30,1%)	39 (30,2%)	33 (28,0%)
≥3	13 (10,6%)	15 (11,6%)	15 (12,7%)
BPCO^b	<i>n=123</i>	<i>n=128</i>	<i>n=117</i>
	6 (4,9%)	6 (4,7%)	4 (3,4%)
Tabagisme^b			
Non-fumeur	70 (56,9%)	73 (56,6%)	68 (57,6%)
Sevré	45 (36,6%)	45 (34,9%)	40 (33,9%)
Actif	8 (6,5%)	11 (8,5%)	10 (8,5%)
Antécédent de dépression (QD2A)^b	42 (34,1%)	43 (33,3%)	40 (33,9%)
Suivi pour dépression^b	22 (17,9%)	22 (17,1%)	20 (16,9%)
Anxiété (Goldberg Scale)^b	<i>n=104</i>	<i>n=109</i>	<i>n=101</i>
	42 (40,4%)	44 (40,4%)	41 (40,6%)
Nombre de médicaments^a	4,9 +/- 2,3	4,9 +/- 2,3	4,7 +/- 2,3
Nombre de sujets prenant^b :			
1-4 médicaments	57 (46,3%)	60 (46,5%)	60 (50,8%)
≥5 médicaments	66 (53,7%)	69 (53,5%)	58 (49,1%)
Nombre de sujets prenant^b :			
1 anticholinergique	96 (78,0%)	101 (78,3%)	91 (77,1%)
≥2 anticholinergiques	27 (22,0%)	28 (21,7%)	27 (22,9%)

Nombre de médicaments			
anticholinergiques par sujet^a	1,26 +/- 0,54	1,26 +/- 0,53	1,27 +/- 0,55
Score anticholinergique^a	1,83 +/- 1,32	1,80 +/- 1,30	1,86 +/- 1,33
Nombre de sujets^b			
ACB=1	76 (61,8%)	81 (62,8%)	71 (60,2%)
ACB=2	16 (13,0%)	17 (13,2%)	16 (13,6%)
ACB≥3	31 (25,2%)	31 (24,0%)	31 (26,3%)

^a. Moyenne +/- SD. ^b. Nombre de sujets (pourcentage).

Résultats neuropsychologiques à l'inclusion ^a	ACB 2008 ≥1 (n=123)	ACB 2008_2012 ≥1 (n=129)	ACB 2012 ≥1 (n=118)
MMSE	28,3 +/- 1,9	28,3 +/- 1,9	28,3 +/- 1,9
Mémoire épisodique			
RL/RI 16			
Rappel immédiat	15,26 +/- 0,99	15,27 +/- 0,97	15,31 +/- 0,96
Reconnaissance	15,78 +/- 0,68	15,79 +/- 0,67	15,79 +/- 0,68
Rappel différé total	15,42 +/- 1,21	15,43 +/- 1,20	15,46 +/- 1,14
Rappel différé libre	11,64 +/- 2,45	11,71 +/- 2,50	11,68 +/- 2,51
Rappel différé indicé	3,78 +/- 1,95	3,72 +/- 1,98	3,77 +/- 2,01
Intrusions	1,10 +/- 2,24	1,12 +/- 2,24	1,04 +/- 2,08
Mémoire visuelle			
Benton	12,52 +/- 1,74	12,53 +/- 1,75	12,53 +/- 1,74
Mémoire de travail			
Empan			
Endroit	5,38 +/- 1,04	5,35 +/- 1,04	5,33 +/- 1,04
Envers	3,96 +/- 0,98	3,99 +/- 1,0	4,01 +/- 1,01
Fonctions exécutives			
TMT-B	110,71 +/- 50,94	110,83 +/- 50,37	108,17 +/- 48,90
Stroop Mots	94,59 +/- 13,69	94,47 +/- 13,67	94,85 +/- 12,90
Stroop Couleurs	68,62 +/- 11,03	68,63 +/- 10,98	68,83 +/- 11,05
Fluence verbale catégorielle	27,68 +/- 8,17	27,93 +/- 8,31	27,89 +/- 8,43
Fluence verbale littérale	18,56 +/- 7,05	18,69 +/- 7,02	18,67 +/- 6,93
Similitudes	15,51 +/- 5,78	15,62 +/- 5,74	15,52 +/- 5,71
Rapidité du traitement de l'information / Attention			
TMT-A	48,90 +/- 14,07	49,27 +/- 15,21	48,93 +/- 15,12
Stroop Couleurs-Mots	33,69 +/- 7,94	33,70 +/- 7,93	33,85 +/- 7,94
Code test (DSST)	52,11 +/- 13,63	52,23 +/- 13,56	52,78 +/- 13,50

^a. Moyenne +/- SD.

Annexe IX : Tableau des coefficients de régression du score ACB 2008 associé au rappel différé libre, au rappel différé indicé, à l'empan envers, au test de Stroop mots et aux fluences verbales catégorielles en population totale.

Tests neuropsychologiques (N=879)	Coefficients de régression	Borne inférieure IC 95%	Borne supérieure IC 95%	p-value
Mémoire épisodique				
Rappel différé libre	-0,2	-0,4	0,01	0,06
Rappel différé indicé	0,2	0,03	0,37	0,02
Mémoire de travail				
Empan inverse	-0,1	-0,19	-0,01	0,03
Fonctions exécutives				
Stroop mots	-1,2	-2,41	0,001	0,05
Fluence verbale catégorielle	-0,7	-1,39	-0,02	0,04

Les régressions ont été ajustées sur l'âge, le sexe, le niveau socioculturel, le DNID, l'HTA, le traitement antihypertenseur, l'anxiété, la dépression et la consommation d'alcool.

Annexe X : Evolution de la prise des médicaments anticholinergiques selon les ACB 2008 et 2008_2012 au cours du suivi dans la cohorte PROOF.

Echelle ACB 2008	t0 (N=1011)	t1 (N=885)	t2 (N=731)	t3 (N=641)
Nombre de sujets prenant au moins 1 anticholinergique				
	123 (12,2%)	159 (18,0%)	129 (17,6%)	101 (15,8%)
Nombre de sujets prenant :				
1 anticholinergique	96 (9,5%)	131 (14,8%)	100 (13,7%)	79 (12,3%)
≥ 2 anticholinergiques	27 (7,7%)	28 (3,2%)	29 (4,0%)	22 (3,4%)
Nombre de médicaments anticholinergiques par sujet	Min=0 Max=4 Moyenne=0,153 +/- 0,453 Médiane=0	Min=0 Max=4 Moyenne=0,223 +/- 0,535 Médiane=0	Min=0 Max=4 Moyenne=0,223 +/- 0,532 Médiane=0	Min=0 Max=5 Moyenne=0,201 +/- 0,529 Médiane=0
Nombre de médicaments anticholinergiques dans la cohorte totale				
	25 (28,7%)	30 (34,5%)	29 (33,3%)	26 (29,9%)
Score ACB	Min=0 Max=7	Min=0 Max=6	Min=0 Max=6	Min=0 Max=9
De la population totale	Moyenne=0,223 +/- 0,753 Médiane=0	Moyenne=0,310 +/- 0,819 Médiane=0	Moyenne=0,320 +/- 0,848 Médiane=0	Moyenne=0,278 +/- 0,832 Médiane=0
Après exclusion des sujets sans traitement	Moyenne=0,560 +/- 1,113 Médiane=0	Moyenne=0,375 +/- 0,888 Médiane=0	Moyenne=0,417 +/- 0,947 Médiane=0	Moyenne=0,442 +/- 1,014 Médiane=0
Nombre de sujets ACB=0 (exclusion des sujets sans traitement)	279 (27,6%)	571 (64,5%)	432 (59,1%)	302 (47,1%)
Nombre de sujets dont le score :				
ACB=1	76 (7,5%)	103 (11,6%)	77 (10,5%)	63 (9,8%)
ACB=2	16 (1,6%)	16 (1,8%)	17 (2,3%)	15 (2,3%)
ACB≥3	31 (3,1%)	40 (4,5%)	35 (4,8%)	23 (3,6%)

t0 : années 2001/2002 ;

t1 : années 2003/2004 ;

t2 : années 2006/2008 ;

t3 : années 2009/2012.

Echelle ACB 2008_2012	t0 (N=1011)	t1 (N=885)	t2 (N=731)	t3 (N=641)
Nombre de sujets prenant				
au moins 1 anticholinergique	129 (12,8%)	174 (19,7%)	143 (19,6%)	111 (17,3%)
Nombre de sujets prenant :				
1 anticholinergique	101 (10,0%)	140 (15,8%)	108 (14,8%)	85 (13,3%)
≥ 2 anticholinergiques	28 (2,8%)	34 (3,8%)	35 (4,8%)	26 (4,1%)
Nombre de médicaments	Min=0	Min=0	Min=0	Min=0
anticholinergiques par sujet	Max=4	Max=4	Max=4	Max=5
Moyenne=0,160	Moyenne=0,247	Moyenne=0,252	Moyenne=0,228	
+/- 0,460	+/- 0,564	+/- 0,566	+/- 0,574	
Médiane=0	Médiane=0	Médiane=0	Médiane=0	
Nombre de médicaments anticholinergiques dans la cohorte totale				
Score ACB	Min=0	Min=0	Min=0	Min=0
	Max=7	Max=6	Max=6	Max=9
De la population totale	Moyenne=0,230	Moyenne=0,337	Moyenne=0,357	Moyenne=0,314
	+/- 0,757	+/- 0,843	+/- 0,888	+/- 0,905
	Médiane=0	Médiane=0	Médiane=0	Médiane=0
Après exclusion des sujets sans traitement	Moyenne=0,577	Moyenne=0,408	Moyenne=0,465	Moyenne=0,499
	+/- 1,115	+/- 0,912	+/- 0,989	+/- 1,100
	Médiane=0	Médiane=0	Médiane=0	Médiane=0
Nombre de sujets ACB=0 (exclusion des sujets sans traitement)				
	273 (27,0%)	556 (62,8%)	418 (57,2%)	292 (45,6%)
Nombre de sujets dont le score :				
ACB=1	81 (8,0%)	111 (12,5%)	83 (11,4%)	70 (10,9%)
ACB=2	17 (1,7%)	22 (2,5%)	22 (3,0%)	16 (2,5%)
ACB≥3	31 (3,1%)	41 (4,6%)	38 (5,2%)	25 (3,9%)

t0 : années 2001/2002 ;

t1 : années 2003/2004 ;

t2 : années 2006/2008 ;

t3 : années 2009/2012.

Annexe XI : Tests statistiques de tendance linéaire de l'évolution au cours du temps des scores ACB 2008 et 2008_2012.

L'analyse portait sur les 641 personnes (63,4% de la cohorte totale) ayant les quatre mesures ACB successives renseignées.

De t0 à t3, le test de tendance linéaire n'était pas significatif pour l'ACB 2008 ($p=0,24$) et l'ACB 2008_2012 ($p=0,07$).

De t0 à t2 (scores ACB 2008 et 2008_2012 croissants entre ces trois mesures), la tendance linéaire était bien significative pour l'ACB 2008 ($p=0,02$) et l'ACB 2008_2012 ($p=0,003$).

**Annexe XII : Fréquence de la prise des médicaments anticholinergiques selon les ACB
2008 et 2008_2012 dans la cohorte PROOF, de t1 à t3.**

Score ACB 2008					
t1 (2003/2004)	n (N=885)	t2 (2006/2008)	n (N=731)	t3 (2009/2012)	n (N=641)
ACB=1	131 (14,8%)	ACB=1	105 (14,4%)	ACB=1	85 (13,3%)
Aténolol	35 (4,0%)	Aténolol	19 (2,6%)	Aténolol	16 (2,5%)
Alprazolam	18 (2,0%)	Alprazolam	15 (2,1%)	Codéine	15 (2,3%)
Dextropropoxyphène	16 (1,8%)	Dextropropoxyphène	15 (2,1%)	Furosémide	14 (2,2%)
Captopril	14 (1,6%)	Furosémide	15 (2,1%)	Alprazolam	8 (1,2%)
Nifédipine	11 (1,2%)	Codéine	14 (1,9%)	Dextropropoxyphène	7 (1,1%)
Codéine	9 (1,0%)	Nifédipine	10 (1,4%)	Nifédipine	7 (1,1%)
Furosémide	8 (0,9%)	Captopril	5 (0,7%)	Warfarine	6 (0,9%)
Métoprolol	8 (0,9%)	Warfarine	5 (0,7%)	Clorazépate	
Triamtérène	6 (0,7%)	Clorazépate		dipotassique	5 (0,8%)
Clorazépate		dipotassique	4 (0,5%)	Prednisone	4 (0,6%)
dipotassique	5 (0,6%)	Prednisone	4 (0,5%)	Captopril	3 (0,5%)
Chlorthalidone	4 (0,5%)	Halopéridol	3 (0,4%)	Digoxine	3 (0,5%)
Prednisolone	4 (0,5%)	Métoprolol	3 (0,4%)	Lopéramide	3 (0,5%)
Alvérine	3 (0,3%)	Prednisolone	3 (0,4%)	Métoprolol	3 (0,5%)
Digoxine	3 (0,3%)	Alvérine	2 (0,3%)	Prednisolone	3 (0,5%)
Cimétidine	2 (0,2%)	Hydrocortisone	2 (0,3%)	Triamtérène	3 (0,5%)
Halopéridol	2 (0,2%)	Ranitidine	2 (0,3%)	Alvérine	2 (0,3%)
Prednisone	2 (0,2%)	Cimétidine	1 (0,1%)	Cimétidine	1 (0,2%)
Théophylline	2 (0,2%)	Colchicine	1 (0,1%)	Ranitidine	1 (0,2%)
Warfarine	2 (0,2%)	Lopéramide	1 (0,1%)		
Colchicine	1 (0,1%)	Morphine	1 (0,1%)		
Dipyridamole	1 (0,1%)	Triamtérène	1 (0,1%)		
Fluvoxamine	1 (0,1%)				
ACB=2	3 (0,3%)	ACB=2	3 (0,4%)	ACB=2	1 (0,2%)
Carbamazépine	3 (0,3%)	Carbamazépine	3 (0,4%)	Carbamazépine	1 (0,2%)
ACB=3	37 (4,2%)	ACB=3	33 (4,5%)	ACB=3	22 (3,4%)
Paroxétine	12 (1,4%)	Paroxétine	16 (2,2%)	Paroxétine	9 (1,4%)
Amitriptyline	7 (0,8%)	Oxybutynine	5 (0,7%)	Amitriptyline	4 (0,6%)
Hydroxyzine	6 (0,7%)	Clomipramine	4 (0,5%)	Hydroxyzine	4 (0,6%)
Clomipramine	5 (0,6%)	Hydroxyzine	4 (0,5%)	Clomipramine	3 (0,5%)
Oxybutynine	3 (0,3%)	Amitriptyline	3 (0,4%)	Oxybutynine	2 (0,3%)
Promazine	3 (0,3%)	Imipramine	1 (0,1%)	Amoxapine	1 (0,2%)
Imipramine	1 (0,1%)	Olanzapine	1 (0,1%)	Olanzapine	1 (0,2%)

Score ACB 2008_2012					
t1 (2003/2004)	n (N=885)	t2 (2006/2008)	n (N=731)	t3 (2009/2012)	n (N=641)
ACB=1	145 (16,4%)	ACB=1	117 (16,0%)	ACB=1	96 (15,0%)
Aténolol	35 (4,0%)	Aténolol	19 (2,6%)	Aténolol	16 (2,5%)
Alprazolam	18 (2,0%)	Alprazolam	15 (2,1%)	Codéine	15 (2,3%)
Dextropropoxyphène	16 (1,8%)	Dextropropoxyphène	15 (2,1%)	Furosémide	14 (2,2%)
Captopril	14 (1,6%)	Furosémide	15 (2,1%)	Alprazolam	8 (1,2%)
Nifédipine	11 (1,2%)	Codéine	14 (1,9%)	Desloratadine	8 (1,2%)
Codéine	9 (1,0%)	Nifédipine	10 (1,4%)	Dextropropoxyphène	7 (1,1%)
Furosémide	8 (0,9%)	Desloratadine	6 (0,8%)	Nifédipine	7 (1,1%)
Métoprolol	8 (0,9%)	Venlafaxine	6 (0,8%)	Warfarine	6 (0,9%)
Triamtérène	6 (0,7%)	Captopril	5 (0,7%)	Clorazépate	
Cétirizine	6 (0,7%)	Warfarine	5 (0,7%)	dipotassique	5 (0,8%)
Desloratadine	6 (0,7%)	Clorazépate		Cétirizine	4 (0,6%)
Clorazépate		dipotassique	4 (0,5%)	Prednisone	4 (0,6%)
dipotassique	5 (0,6%)	Prednisone	4 (0,5%)	Captopril	3 (0,5%)
Chlorthalidone	4 (0,5%)	Cétirizine	3 (0,4%)	Digoxine	3 (0,5%)
Prednisolone	4 (0,5%)	Halopéridol	3 (0,4%)	Lopéramide	3 (0,5%)
Alvérine	3 (0,3%)	Métoprolol	3 (0,4%)	Métoprolol	3 (0,5%)
Digoxine	3 (0,3%)	Prednisolone	3 (0,4%)	Prednisolone	3 (0,5%)
Venlafaxine	3 (0,3%)	Alvérine	2 (0,3%)	Triamtérène	3 (0,5%)
Cimétidine	2 (0,2%)	Hydrocortisone	2 (0,3%)	Alvérine	2 (0,3%)
Clidinium	2 (0,2%)	Lévodépétizine	2 (0,3%)	Cimétidine	1 (0,2%)
Halopéridol	2 (0,2%)	Ranitidine	2 (0,3%)	Lévodépétizine	1 (0,2%)
Lévodépétizine	2 (0,2%)	Cimétidine	1 (0,1%)	Ranitidine	1 (0,2%)
Loratadine	2 (0,2%)	Colchicine	1 (0,1%)	Venlafaxine	1 (0,2%)
Prednisone	2 (0,2%)	Lopéramide	1 (0,1%)		
Théophylline	2 (0,2%)	Loratadine	1 (0,1%)		
Warfarine	2 (0,2%)	Morphine	1 (0,1%)		
Colchicine	1 (0,1%)	Triamtérène	1 (0,1%)		
Dipyridamole	1 (0,1%)				
Fluvoxamine	1 (0,1%)				
ACB=2	3 (0,3%)	ACB=2	3 (0,4%)	ACB=2	1 (0,2%)
Carbamazépine	3 (0,3%)	Carbamazépine	3 (0,4%)	Carbamazépine	1 (0,2%)
ACB=3	38 (4,3%)	ACB=3	36 (4,9%)	ACB=3	25 (3,9%)
Paroxétine	12 (1,4%)	Paroxétine	16 (2,2%)	Paroxétine	9 (1,4%)
Amitriptyline	7 (0,8%)	Oxybutynine	5 (0,7%)	Amitriptyline	4 (0,6%)
Hydroxyzine	6 (0,7%)	Clomipramine	4 (0,5%)	Hydroxyzine	4 (0,6%)
Clomipramine	5 (0,6%)	Hydroxyzine	4 (0,5%)	Clomipramine	3 (0,5%)
Oxybutynine	3 (0,3%)	Amitriptyline	3 (0,4%)	Oxybutynine	2 (0,3%)
Promazine	3 (0,3%)	Doxylamine	1 (0,1%)	Amoxapine	1 (0,2%)
Doxylamine	1 (0,1%)	Imipramine	1 (0,1%)	Doxylamine	1 (0,2%)
Imipramine	1 (0,1%)	Olanzapine	1 (0,1%)	Olanzapine	1 (0,2%)
		Solifénacine	1 (0,1%)	Solifénacine	1 (0,2%)
		Trospium	1 (0,1%)	Trospium	1 (0,2%)

Annexe XIII : Score ACB 2012 et alternatives thérapeutiques aux anticholinergiques définis.

Developed by the Aging Brain Program of the IU Center for Aging Research

Drugs with <u>Definite</u> Anticholinergic Effects	
Generic Name	Brand Name
Amantadine	Symmetrel™
Amitriptyline	Elavil™
Amoxapine	Asendin™
Atropine	Sal-Tropine™
Benztropine	Cogentin™
Brompheniramine	Dimetapp™, Lodrane™
Carbamazepine	Tegretol™
Carbinoxamine	Histex™, Carbihist™
Chlorpheniramine	Chlor-Trimeton™, Chlorphen™
Chlorpromazine	Thorazine™
Clemastine	Tavist™
Clomipramine	Anafranil™
Clozapine	Clozaril™
Cyclobenzaprine	Flexeril™
Darifenacin	Enablex™
Desipramine	Norpramin™
Dicyclomine	Bentyl™
Dimenhydrinate	Dramamine™, others
Diphenhydramine	Benadryl™, others
Doxepin	Sinequan™, Zonalon™
Flavoxate	Urispas™
Hydroxyzine	Atarax™, Vistaril™
Hyoscyamine	Anaspaz™, Cystospaz™, Levsin™
Imipramine	Tofranil™
Meclizine	Antivert™, Bonine™
Meperidine	Demerol™
Methocarbamol	Robaxin™
Nortriptyline	Pamelor™
Olanzapine	Zyprexa™
Orphenadrine	Norflex™
Oxcarbazepine	Trileptal™
Oxybutynin	Ditropan™
Paroxetine	Paxil™
Perphenazine	Trilafon™
Promethazine	Phenergan™
Propantheline	Pro-Banthine™
Quetiapine	Seroquel™
Scopolamine	Scopace™, Transderm Scop™
Thioridazine	Mellaril™
Tolterodine	Detroil™
Trifluoperazine	Stelazine™
Trihexyphenidyl	Artane™
Trimipramine	Surmontil™

The following represents a list of alternative medications developed by an interdisciplinary group of specialists within the Aging Brain Program at Indiana University. These suggestions do not supersede clinical judgment, and are intended to assist clinicians in practicing in acute health care settings who provide care for patients with cognitive impairment such as dementia, mild cognitive impairment or delirium.

Recommended alternatives to medications with Definite Anticholinergic Properties		
Class	ACB Drugs	Alternatives
First-Generation Antihistamines	Brompheniramine Carbinoxamine Chlorpheniramine Clemastine Diphenhydramine Dimenhydrinate Hydroxyzine	Allergies or itching: Loratadine or Cetirizine orally Insomnia: Trazadone orally
Antidepressants	Amitriptyline Amoxapine Clomipramine Desipramine Doxepin Imipramine Nortriptyline Paroxetine Trimipramine	<i>(Clinical judgment to consider if taper warranted)</i> Depression: Sertraline or Citalopram orally Neuropathic pain: Gabapentin orally Insomnia: Trazadone orally
Antipsychotics	Chlorpromazine Clozapine Olanzapine Perphenazine Quetiapine Thioridazine Trifluoperazine	<i>(Recommendation does not apply to chronic use for psychiatric diagnosis)</i> Acute care environment: Haloperidol orally or IM for 72 hours only
Central Anticholinergics	Amantadine Benztropine Trihexyphenidyl Orphenadrine	Movement disorders: Dopamine agonists or levodopa

Recommended alternatives to medications with Definite Anticholinergic Properties		
Class	ACB Drugs	Alternatives
Bladder Antispasmodics	Darifenacin Flavoxate Oxybutynin Propantheline Tolterodine	Hold during acute care stay – consider scheduling toileting
GI Antispasmodics	Atropine Dicyclomine Hyoscyamine Propantheline	Reflux disorders: Esomeprazole orally Painful abdominal cramps: Morphine orally or IV
Antiemetics	Hydroxyzine Meclizine Promethazine Scopolamine	Consider ondansetron IV or PO, or Metoclopramide PO
Skeletal Muscle Relaxants	Cyclobenzaprine Methocarbamol	Acetaminophen or oxycodone/acetaminophen
Analgesics	Meperidine	Morphine sulfate orally or IV
Antiepileptics	Carbamazepine Oxcarbazepine	Seizures: Consult neurology for alternative Neuropathic pain: Gabapentin or levetiracetam orally Mood disorders: Consult psychiatry for alternative

Aging Brain Program of the IU Center for Aging Research. Anticholinergic Cognitive Burden Scale. http://www.agingbraincare.org/uploads/products/ACB_anticholinergic_possibles_Handout_040412.pdf (consulté le 22/08/2016).

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

UFR DE MEDECINE LYON-EST

BRUSAFFERO Marine

Effets à long terme d'une exposition anticholinergique sur les performances cognitives d'une population âgée en bonne santé. Etude PROOF.

Thèse de médecine : Lyon 2016 ; n° 212

RESUME

Contexte : La relation causale entre l'exposition à long terme aux anticholinergiques et la survenue d'un déclin cognitif est mal connue chez les personnes âgées en bonne santé du fait de la rareté des études longitudinales.

Matériel et méthodes : A partir de la base de données de la cohorte PROOF, 1011 sujets indemnes de troubles cognitifs ont été inclus. Les tests neuropsychologiques et le recueil des médicaments ont été réalisés sur une période de dix ans. Pour calculer l'impact anticholinergique, l'échelle ACB a été déclinée en trois versions (2008, 2012 et 2008 combinée à 2012). Les résultats principaux sont présentés avec l'échelle ACB 2012, validée et ajustée aux thérapeutiques actuelles.

Résultats : A l'inclusion, l'âge moyen était de 66,2 +/- 0,8 ans et le nombre de sujets prenant au moins un médicament anticholinergique était de 118 (11,7%). L'analyse transversale a mis en évidence une association significative entre le score ACB et l'empan envers (coefficients de régression= -0,09, p=0,04). Un total de 418 sujets a été inclus dans l'analyse longitudinale. Nous n'avons pas trouvé d'association significative entre le score ACB mesuré à l'inclusion et l'évolution des tests neuropsychologiques à dix ans (p=0,95). Nous n'avons pas non plus constaté d'association significative entre l'évolution du score ACB (tendance linéaire croissante et significative, p=0,01) et l'évolution des résultats neuropsychologiques (p=0,86).

Conclusion : L'impact médicamenteux anticholinergique isolé ne semble pas suffisant pour engendrer un déclin significatif des fonctions cognitives à long terme. Des études complémentaires sont nécessaires pour étudier l'effet d'une exposition prolongée aux médicaments anticholinergiques sur les performances cognitives de personnes âgées en bonne santé et déterminer par la suite si l'arrêt de ces médicaments peut permettre une amélioration à long terme des fonctions cognitives.

MOTS-CLES : personnes âgées, médicaments anticholinergiques, échelle ACB, effets indésirables médicamenteux, troubles cognitifs.

JURY

Président : Monsieur le Professeur Pierre KROLAK-SALMON

Membres : Monsieur le Professeur François GUEYFFIER

Madame le Professeur Marie FLORI

Madame le Docteur Emilie CRAWFORD-ACHOUR

Madame le Docteur Virginie DAUPHINOT

DATE DE SOUTENANCE : mardi 11 octobre 2016

ADRESSE POSTALE DE L'AUTEUR : 21 rue Pionchon, 69003 LYON

EMAIL : marine.brusaferro@gmail.com