



HAL
open science

Usage des médicaments anticholinergiques et fonctions cognitives “ cohorte CONSTANCES ”

Abdelkrim Ziad

► **To cite this version:**

Abdelkrim Ziad. Usage des médicaments anticholinergiques et fonctions cognitives “ cohorte CONSTANCES ”. Médecine humaine et pathologie. Université Paris-Saclay, 2020. Français. NNT : 2020UPASV027 . tel-02944898

HAL Id: tel-02944898

<https://theses.hal.science/tel-02944898>

Submitted on 21 Sep 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Usage des médicaments anticholinergiques et fonctions cognitives « cohorte CONSTANCES »

Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

École doctorale n° 570 : Santé publique (EDSP)
Spécialité de doctorat : Santé publique - épidémiologie
Unité de recherche : Université Paris-Saclay, UVSQ, Inserm, CESP, 94807,
Villejuif, France
Réfèrent : Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines

**Thèse présentée et soutenue en visioconférence totale
le 22/06/2020, par**

Abdelkrim ZIAD

Composition du Jury

Jean-Luc FAILLIE

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Université de Montpellier

Président

Hélène AMIEVA

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Université de Bordeaux

Rapporteur

Cécilia SAMIERI

Chargé de recherche
Université de Bordeaux

Rapporteur

Sandrine ANDRIEU

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Université de Toulouse

Examineur

Anne THIEBAUT

Chargé de recherche
Université de Versailles St Quentin en Yvelines

Examineur

Marie ZINS

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Université Paris Descartes

Directeur de thèse

Thibault MURA

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Université de Nîmes

Co-Directeur de thèse

Fabrice RUIZ

Directeur général (CEO), ClinSearch (Malakoff)

Invité

UNITÉS D'ACCUEIL

- US 011 INSERM, « Cohortes épidémiologiques en population », Hôpital Paul Brousse, Bât. 15/16, 16 avenue Paul Vaillant-Couturier, 94807 Villejuif Cedex, France.
- ClinSearch, 110 Avenue Pierre Brossolette, 92240 Malakoff, France.

FINANCEMENT

- Thèse CIFRE (Conventions Industrielles de Formation par la Recherche).
- Entreprise ClinSearch.

Remerciements

Avant tout, je tiens à remercier infiniment mes directeurs de thèse, M^{me} Marie ZINS et M^r Thibault MURA, pour leurs aides durant ces années de thèse. Je suis très honoré de travailler sous leur direction, j'ai bien apprécié les différents échanges scientifiques durant cette thèse et particulièrement les différents conseils liés au domaine épidémiologique. Je tiens à remercier également M^r Fabrice RUIZ, mon responsable industriel et directeur de l'entreprise ClinSearch, qui a financé les travaux de cette thèse et qui m'a soutenu tout au long de cette période. Je suis très ravi de poursuivre mon parcours professionnel sous sa direction.

Je remercie également tous les membres du jury (Jean-Luc FAILLIE, Hélène AMIEVA, Cécilia SAMIERI, Sandrine ANDRIEU et Anne THIEBAUT) pour le temps qu'ils ont consacré à la lecture et à l'évaluation de mon manuscrit de thèse, ainsi que pour les discussions constructives qui ont eu lieu pendant la soutenance. Leurs remarques m'ont permis de voir les perspectives de mes travaux sous un autre angle et je les en remercie vivement.

Je tiens à remercier particulièrement M^{me} Claudine BERR et M^r Marcel GOLDBERG pour tous les conseils et les discussions que nous avons pu échanger durant les années de cette thèse. Sans oublier les remerciements pour M^{me} Maria MELCHIOR qui est la première personne qui m'a donné l'opportunité de m'initier dans le domaine de la recherche en santé publique en réalisant mon stage de master 1 à l'hôpital de Paul Brousse.

Je remercie très fortement tous les membres de ma famille qui sont la source de mon énergie. Un MERCI très spéciale, à ma mère qui m'a soutenu depuis le premier jour de ma naissance, à l'âme de mon père décédé il y a 26 ans qui sera sûrement très fier de moi, à mes 2 chères sœurs Amina et Ibtissem ainsi que mes petits neveux / nièces : Midou, Bassem, Amdjed, et Louna.

Mes remerciements vont aussi à ma chère femme Meriem qui m'a épaulé, soutenu, encouragé et surtout supporté tout au long de ces années de thèse avec un amour inégalé (Merci de tenir le coup jusqu'à maintenant ma chérie).

Sans oublier mes beaux-parents : Noureddine et Rachida qui m'encouragent sans cesse, ainsi que mes beaux-frères Amor, Aboubakeur, M^{ed} Nadjib et Hakim. Un merci particulier à ma belle-sœur Itheri. J'adresse également mes remerciements à mon cher neveu « L'haj Yousef » qui me transmet des ondes positives à travers son sourire innocent et sa joie de vivre.

Je tiens à remercier M^r Romain OLEKHNOVITCH et M^r Thibault VALLET pour les différents échanges scientifiques et particulièrement techniques ainsi que tous les membres de l'unité US-11 : Céline, Sofiane, Adeline, Julie, Emmanuel, Betül, Emeline, Patrice, Béatrice, Sophie, Sandrine et surtout Nathalie qui était toujours disponible et serviable quand il s'agit de procédures administratives.

Table des matières

Remerciements	5
Table des matières	7
Liste des figures.....	11
Liste des tableaux	13
Liste des productions scientifiques.....	15
1 Introduction Générale.....	17
1.1 Contexte de l'étude.....	19
1.1.1 Comprendre les fonctions cognitives	21
1.1.1.1 Fonctions cognitives.....	21
1.1.1.2 Vieillessement cognitif	24
1.1.2 Facteurs influençant les fonctions cognitives.....	27
1.1.2.1 Facteurs de risque modifiables et non modifiables	27
1.1.2.2 Contribution des facteurs de risque au cours de la vie	32
1.1.2.3 Association des facteurs de risque au début / progression de la maladie d'Alzheimer.....	32
1.1.3 Médicaments ayant des propriétés AC.....	34
1.1.3.1 Comment s'effectue la transmission synaptique cholinergique ?	35
1.1.3.2 Les différents types de récepteurs cholinergiques.....	36
1.1.3.3 Système cholinergique et cognition	37
1.1.3.4 Définition et mécanisme d'action des médicaments AC.....	38
1.1.3.5 Effets secondaires liés aux médicaments ayant des propriétés AC.....	41
1.1.3.6 La charge AC et son évaluation	41
1.1.3.7 Classification des médicaments ayant des propriétés AC.....	43
1.1.4 Exposition aux médicaments ayant des propriétés AC et fonctions cognitives : revue de la littérature.....	46
1.1.4.1 Prévalence de l'usage des médicaments ayant des propriétés AC	46
1.1.4.2 Usage des médicaments ayant des propriétés AC et fonctions cognitives « état de l'art »	47
1.1.4.3 Durée d'exposition aux médicaments ayant des propriétés AC.....	51
1.1.4.4 Domaines cognitifs concernés.....	51
1.2 Intérêt et originalité de la problématique	53
1.3 Enjeux.....	53
1.4 Objectifs de la thèse	53
1.5 Organisation de la thèse	54
2 Matériels et méthodes.....	55
2.1 Sources de données	56

2.1.1	Cohorte CONSTANCES	56
2.1.2	Système National des Données de Santé (SNDS).....	57
2.1.2.1	Avant le SNDS (SNIIRAM).....	57
2.1.2.2	SNDS.....	58
2.2	Évaluation de la durée d'exposition aux médicaments ayant des propriétés AC.....	60
2.2.1	Calcul de la durée de traitement (ou durée d'exposition)	60
2.3	Évaluation des fonctions cognitives	62
2.3.1	Mémoire épisodique	62
2.3.2	Fluence verbale.....	65
2.3.3	Fonctions exécutives	66
2.3.4	Standardisation des scores cognitifs (z-score).....	67
2.4	Logiciels statistiques utilisés	68
3	Usage des médicaments ayant des propriétés AC et performances cognitives chez les 45 ans et plus	69
3.1	Introduction	71
3.2	Matériels et méthodes.....	73
3.2.1	Population étudiée	73
3.2.2	Covariables.....	73
3.2.3	Analyses statistiques.....	74
3.3	Résultats	75
3.4	Discussion et conclusion	93
4	Activité AC des psychotropes et performances cognitives basses.....	97
4.1	Introduction	99
4.2	Matériels et méthodes.....	100
4.2.1	Exposition aux psychotropes ayant ou non une activité AC (AC+ / AC-)	100
4.2.2	Performances cognitives basses	100
4.2.3	Les variables d'ajustement	101
4.2.4	Analyses statistiques.....	101
4.3	Résultats	104
4.4	Discussion et conclusion	118
5	L'apport des analyses multidimensionnelles dans l'évaluation des fonctions cognitives : un critère de jugement innovant pour l'évaluation des médicaments	123
5.1	Introduction	125
5.2	Méthodes	128
5.2.1	Population étudiée	128
5.2.2	Évaluation neuropsychologique	128
5.2.3	Analyses statistiques.....	128
	Construction du référentiel cognitif	128

9 | Table des matières

Comparaison des cartes (scores bruts vs z-scores).....	130
5.2.4 Focus sur l’usage des benzodiazépines	131
Identification de l’usage à long termes (mésusage) des benzodiazépines.....	131
Score de propension	133
5.3 Résultats	134
5.3.1 Description de la population étudiée	134
5.3.2 Cartographie / clustering	137
Diagramme des valeurs propres	137
Classification hiérarchique sur les composantes principales de l’ACM	138
Interprétation des dimensions de l’ACM	140
5.3.3 Cartes cognitives « facteurs sociodémographiques ».....	145
5.3.4 Résultats liés à l’usage des benzodiazépines.....	151
Appariement sur le score de propension	152
5.4 Discussion et conclusion	158
5.4.1 Forces de l’étude	158
5.4.2 Limites de l’étude.....	159
5.4.3 Fonctions cognitives et analyses multidimensionnelles	159
5.4.4 Comparaison avec les autres études « BZD et fonctions cognitives ».....	161
5.4.5 Conclusion.....	162
6 Synthèse, perspectives et conclusion.....	163
6.1 Rappel des principaux résultats.....	164
6.2 Forces et limites.....	166
6.3 Perspectives	167
6.4 Conclusion.....	168
7 Références	169
8 Annexes.....	189

Liste des figures

Figure 1: Classification des différents systèmes de mémoire : systèmes de stockage à long terme (inspiré des travaux de Tulving).....	22
Figure 2: Classification du système nerveux.....	34
Figure 3: Transmission synaptique cholinergique.....	35
Figure 4: Répartition des centres d'exams de santé (CES) dans la cohorte CONSTANCES.....	56
Figure 5: Defined Daily Dose (DDD) selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé).....	61
Figure 6: Les 16 items du Rappel libre - Rappel indicé.....	62
Figure 7: Déroulement des 3 phases du rappel libre - rappel indicé à 16 items (RL/RI-16).....	65
Figure 8: Digit Symbol Substitution Test (DSST).....	66
Figure 9: Partie B du Trail Making Test (TMT-B).....	67
Figure 10: Distribution des voies d'administration des médicaments.....	76
Figure 11: Durée de traitement pour chaque classe thérapeutique ATC 3ème niveau.....	79
Figure 12: Distribution de la durée d'exposition (score total de la charge AC).....	79
Figure 13: Distribution des patterns des données manquantes.....	80
Figure 14: Matrice de corrélation des scores neuropsychologiques.....	81
Figure 15: Flow chart des participants selon la classe thérapeutique (antidépresseurs, anxiolytiques et antipsychotiques).....	105
Figure 16: Distribution du score de propension (évaluation de la qualité de l'appariement).....	111
Figure 17: Distribution du nombre cumulé des scores neuropsychologiques déficients.....	113
Figure 18: Définition de mésusage des benzodiazépines.....	132
Figure 19: Flow chart de l'étude.....	135
Figure 20: Diagramme des valeurs propres (Scree plot).....	137
Figure 21: Carte cognitive (variables actives).....	138
Figure 22: Classification hiérarchique (dendrogramme).....	139
Figure 23: Représentation simultanée des variables et des individus.....	139
Figure 24: Distribution des exemples de participants sur la carte cognitive.....	140
Figure 25: Distribution d'échantillonnage de la variance expliquée par la carte selon l'hypothèse nulle (H0).....	144
Figure 26: Carte cognitive selon les classes d'âge.....	145
Figure 27: Carte cognitive selon le sexe.....	146
Figure 28: Carte cognitive selon le niveau d'études.....	147
Figure 29: Validation psychométrique de l'outil (cartes basées sur des z-scores).....	149
Figure 30: Représentation de l'ensemble des variables supplémentaires sur la carte cognitive ...	150
Figure 31: Durée de mésusage des benzodiazépines (carte cognitive).....	151
Figure 32: Distribution du score de propension avant et après l'appariement (Pas de délivrance vs Pas de mésusage).....	152
Figure 33: Distribution du score de propension avant et après l'appariement (Pas de délivrance vs Mésusage).....	153
Figure 34: Distribution du score de propension avant et après l'appariement (Pas de mésusage vs Mésusage).....	153
Figure 35: Appariement des groupes "Pas de délivrance" vs "Pas de mésusage".....	155
Figure 36: Appariement des groupes "Pas de délivrance" vs "Mésusage".....	156
Figure 37: Appariement des groupes "Pas de mésusage" vs "Mésusage".....	156
Figure 38: Temps depuis la fin de mésusage jusqu'à l'évaluation cognitive « Wash-out ».....	157

Liste des tableaux

Tableau 1: Classes thérapeutiques et indications des médicaments ayant des propriétés AC	39
Tableau 2 : Classification des médicaments ayant des propriétés AC selon l'échelle ACB (Anticholinergic Cognitive Burden scale).....	45
Tableau 3: Caractéristiques de la population étudiée (n=34 267)	75
Tableau 4: Les médicaments ayant des propriétés AC les plus délivrés (population exposée n=16172) « A »	77
Tableau 5: Les médicaments ayant des propriétés AC les plus délivrés (population exposée n=16172) « B »	78
Tableau 6: Caractéristiques des médicaments les plus délivrés chez la population étudiée (n=16172).	81
Tableau 7: Distribution des médicaments selon les classes thérapeutiques et le potentiel AC.....	82
Tableau 8: Relation entre l'exposition cumulée aux AC et les fonctions cognitives (n=34 267) ...	84
Tableau 9: Relation entre l'exposition cumulée aux AC et les fonctions cognitives selon les groupes d'âge (n=34 267).	85
Tableau 10: Relation entre l'exposition cumulée aux AC et les fonctions cognitives selon la potentiel AC (n=34 267).	86
Tableau 11: Relation entre l'exposition cumulée aux AC et les fonctions cognitives selon les classes thérapeutiques (n=34 267), ajustée sur le mode de vie et l'état de santé.	88
Tableau 12: « Analyse de sensibilité I » Relation entre l'exposition cumulée aux AC et les fonctions cognitives en excluant les participants ayant reçu des antipsychotiques (n=33 949).....	90
Tableau 13: « Analyse de sensibilité II » Relation entre l'exposition cumulée aux AC et les fonctions cognitives selon la classe thérapeutique, analyse restreinte aux médicaments ACB-1 (n=30315).	91
Tableau 14: Caractéristiques de la population étudiée.	106
Tableau 15: Caractéristiques de la population étudiée après appariement sur le score de propension.	108
Tableau 16: Distribution des médicaments étudiés selon l'activité anticholinergique.....	110
Tableau 17: Description des scores neuropsychologiques selon l'activité AC des psychotropes.	112
Tableau 18: Association entre l'activité AC des psychotropes et les performances cognitives basses.....	115
Tableau 19: « Analyse de sensibilité I » Association entre l'activité AC des psychotropes et les performances cognitives basses : exposition > 1an aux psychotropes.....	116
Tableau 20: « Analyse de sensibilité II » Association entre l'activité AC des psychotropes et les performances cognitives basses : participants sous traitement la veille de l'évaluation cognitive.	117
Tableau 21: Liste des benzodiazépines	131
Tableau 22: Caractéristiques de la population étudiée selon l'usage des benzodiazépines (N=54187)	136
Tableau 23: Description des dimensions de l'ACM	143
Tableau 24: Caractéristiques des populations appariées sur le SP	154
Tableau 25: Description des principales études épidémiologiques portant sur les médicaments ayant des propriétés AC et la cognition (déclin cognitif, déficience cognitive, et démences).....	190
Tableau 26: Comparaison des échelles évaluant l'activité AC des médicaments.....	201

Liste des productions scientifiques

Articles en lien avec le travail de la thèse

Ziad A, Olekhnovitch R, Ruiz F, Berr C, Bégaud B, Goldberg M, Zins M, Mura T. Anticholinergic drug use and cognitive performances in middle age: findings from the CONSTANCES cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Sep 8.

Ziad A, Berr C, Ruiz F, Bégaud B, Lemogne C, Goldberg M, Zins M, Mura T. Anticholinergic activity of psychotropic drugs and cognitive impairment: The CONSTANCES study. [Article soumis au *Journal of Psychopharmacology*].

Communications affichées (poster)

Ziad A, Berr C, Ruiz F, Bégaud B, Lemogne C, Goldberg M, Zins M, Mura T. Association entre l'activité anticholinergique des psychotropes et les fonctions cognitives (cohorte de Constances). *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 2019 Jun 1;67:S194–5.

1 Introduction Générale

1.1 Contexte de l'étude

En France, l'espérance de vie à la naissance en 2018 était de 85,3 ans pour les femmes (l'une des plus élevées de l'union européenne) et de 79,4 ans pour les hommes, les personnes ayant 60 ans et plus représentent 26% de la population française. En vingt ans, l'espérance de vie à 60 ans a progressé de 2,3 ans pour les femmes contre 3,2 ans pour les hommes (1). Avec le vieillissement de la population, nous observons une accumulation des maladies liées à l'âge et des incapacités entraînant une perte de l'autonomie. Parmi les principales causes induisant la perte de l'autonomie, nous pouvons noter les troubles neurocognitifs (TNC) majeurs, anciennement appelé « démences ». Selon le DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) (2), les TNC majeurs sont définis comme une réduction acquise, significative et évolutive des capacités dans un ou plusieurs domaines cognitifs, suffisamment importante pour ne plus être capable d'effectuer seul les activités de la vie quotidienne (perte d'autonomie) : gérer son budget, ses traitements, faire ses courses, utiliser les transports, le téléphone (3). Ce trouble diffère d'un syndrome confusionnel (3), et sa forme la plus fréquente est la maladie d'Alzheimer.

Selon Santé publique France, environ 1,2 millions de personnes étaient atteintes de la maladie d'Alzheimer en 2014 en France (4). Parmi ces personnes, environ 2% étaient atteintes avant l'âge de 65 ans. Au niveau mondial, il y a environ 50 millions de personnes présentant un TNC majeur, avec une augmentation de 10 millions de nouveaux cas par an (incidence) (5). Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le nombre total de personnes atteintes de TNC (prévalence) devrait atteindre 82 millions en 2030 et 152 millions en 2050 (5).

L'apparition de la symptomatologie des TNC commence généralement d'une façon progressive et/ou irréversible. Cependant, de nombreux facteurs contribuent à ce processus, qui varient d'un individu à un autre, tels que ses gènes, son régime alimentaire, ses habitudes de vie, traitements médicamenteux (6).

Parmi les traitements médicamenteux, ceux ayant des propriétés anticholinergiques (AC+) sont souvent cités (7). Ils s'opposent à l'action de l'acétylcholine qui est un neurotransmetteur jouant un rôle très important dans le système nerveux central notamment dans la mémoire, la contraction musculaire. Ces traitements peuvent se retrouver dans plusieurs classes thérapeutiques avec des indications très différentes. Ces médicaments sont prescrits soit pour leurs effets AC (maladie de Parkinson, incontinence urinaire et les maladies des voies respiratoires), donc l'effet AC est désiré, soit l'effet thérapeutique réside dans d'autres propriétés et l'effet AC est donc indésirable (maladies cardiovasculaires, digestives, et dépression).

En mars 2015, Gray *et al* (8) publiaient leurs travaux s'intéressant à ces traitements. Avec une cohorte américaine de 3434 sujets ils ont suivi pendant 7 ans des sujets de 65 ans et plus qui n'étaient pas atteints de démence à l'inclusion et pour lesquels les antécédents de consommation de médicaments au cours de la décennie précédente étaient documentés. Ces travaux, ont confirmé un lien entre l'augmentation du risque de démence et la consommation de médicaments ayant des propriétés AC. Ainsi chez les sujets ayant consommé pendant 3 ans des médicaments AC, les auteurs retrouvaient 54% plus de risque de développer une démence que chez les non consommateurs.

L'évolution vers la démence étant un processus se faisant sur plusieurs années, il est intéressant d'explorer les facteurs de risque qui interviennent tout au long de ce processus et en amont de l'apparition des premiers signes de TNC majeurs comme cela a été fait dans l'étude précédemment citée. Les cohortes prospectives installées sur le long terme représentent alors un outil majeur pour mieux comprendre cette maladie et peut être prévenir ou ralentir la survenue des premiers signes.

La cohorte en population générale Constances a été conçue dès l'origine pour tenter de mieux comprendre ce type de processus, avec de nombreuses données recueillies prospectivement directement auprès des volontaires. Les données des grandes bases de données médico-administratives comme celle du SNDS contenant entre autres les remboursements de médicaments sont aussi récupérées pour les volontaires ayant donné leur consentement. La recherche sur le vieillissement fait partie des grandes thématiques de cette cohorte, ainsi des tests neuropsychologiques sont administrés aux volontaires de 45 ans et plus. Ce sont les données de Constances qui ont donc permis la réalisation de ces travaux de thèse visant à étudier les relations pouvant exister entre l'usage des médicaments anticholinergiques et les fonctions cognitives.

1.1.1 Comprendre les fonctions cognitives

On entend souvent parler des fonctions cognitives, mais ça veut dire quoi au juste ? Le mot « cognition » prend ses racines du mot latin « *cognoscere* » qui signifie « apprendre à connaître ». On désigne par le terme des fonctions cognitives, toutes les fonctions cérébrales supérieures comme le raisonnement, la mémoire ou l'attention qui sont essentielles pour avoir une vie indépendante. Tout au long de la journée, nous utilisons les fonctions cognitives en continu. Notre cerveau utilise les différentes capacités cognitives pour préparer la nourriture, conduire ou participer à des réunions, chaque tâche active, dans une mesure plus ou moins grande, différentes parties des deux hémisphères cérébraux. Les fonctions cognitives comprennent l'attention, la mémoire, le langage, la perception, la prise de décision, et la résolution de problèmes. L'ensemble de ces tâches fonctionne selon des processus associés, et chaque fonction nous aide à recueillir et à traiter l'information. Chacune de ces fonctions cognitives peut être perturbé isolément ou en association en fonction du type du trouble neurocognitif (TNC).

1.1.1.1 Fonctions cognitives

Dans ce travail de thèse nous avons étudié les fonctions cognitives fréquemment touchées au cours des TNC représentées par la mémoire épisodique, la fluence verbale, et les fonctions exécutives.

Mémoire épisodique

La mémoire à long terme regroupe plusieurs types de mémoires (Figure 1) (9). Cette répartition fut introduite par le psychologue canadien Endel Tulving en 1972 (10) qui distinguait entre savoir « mémoire sémantique » et se souvenir « mémoire épisodique » (11). Cette dernière désigne la mémoire d'événements autobiographiques importants qui contribuent à construire l'histoire personnelle d'un individu. Il s'agit d'un recueil d'expériences personnelles passées qui se sont produites à un moment et à un endroit particulier (ex : la fête du 8ème anniversaire). Les TNC majeurs touchent souvent la mémoire épisodique, c'est pour cela que nous avons choisi de l'étudier (12).

Les étapes essentielles dans la formation de la mémoire sont : l'encodage, le stockage et la récupération de l'information : d'abord, l'établissement de liens entre l'information disponible et/ou la mise en relation de l'information avec nos expériences personnelles renforce l'encodage de l'information. Globalement, plus l'encodage est complet, plus les processus suivants seront efficaces (13–15). Après la phase d'encodage, commence le processus de la consolidation par lequel les traces de mémoire des informations codées auparavant sont renforcées et stockées pour faciliter leur récupération ultérieure. En effet, l'accès répété à l'information à retenir renforcera également la consolidation de celle-ci. En outre, le sommeil nous permettrait de réintégrer les représentations

préexistantes dans cette nouvelle mémoire (16–19). Enfin, la récupération de l'information qui a été précédemment encodée et stockée représente la dernière étape de la formation des mémoires épisodiques. Ainsi, si l'encodage ne se déroule pas correctement, l'individu peut avoir des difficultés lors de la récupération des détails de l'événement concerné.

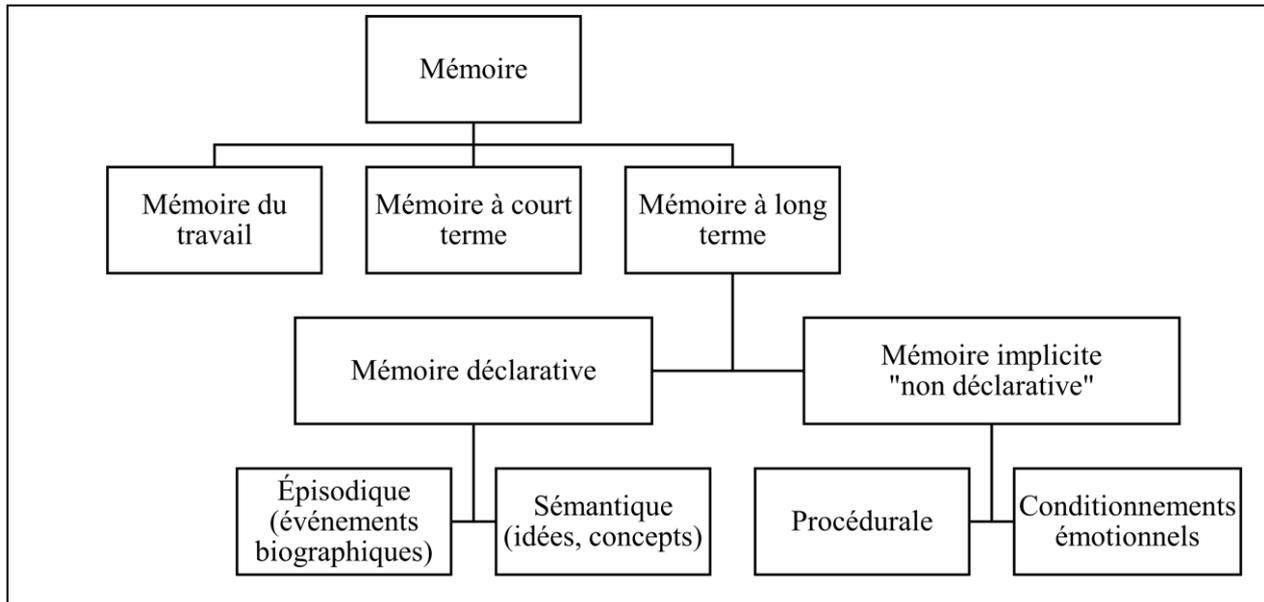


Figure 1: Classification des différents systèmes de mémoire : systèmes de stockage à long terme (inspiré des travaux de Tulving).

Fluence verbale

La fluence verbale est définie comme la capacité d'un sujet à retrouver spontanément en mémoire et évoquer, principalement à l'oral, des mots selon une consigne donnée et en un temps donné.

Les tests évaluant la fluence verbale mesurent en général deux types de fluence : la fluence verbale sémantique qui est la capacité à nommer le maximum de mots appartenant à une même catégorie spécifique (ex : noms d'animaux, chien), alors que la fluence verbale phonémique reflète la facilité à nommer des mots commençant par la même lettre (ex : les mots commençant par la lettre « F », famille). Les personnes atteintes de TNC majeur ont une fluence verbale réduite.

Fonctions exécutives

Les fonctions exécutives sont responsables du contrôle des processus cognitifs comme le raisonnement, la résolution de problèmes, l'attention, l'organisation, la planification et la synchronisation. Ces fonctions sont responsables de la gestion et de la régulation des processus mentaux. Le lobe frontal est la zone du cerveau responsable des fonctions exécutives, en particulier le cortex cingulaire antérieur. De plus, les fonctions exécutives de niveau supérieur nécessitent l'utilisation simultanée de plusieurs fonctions de base qui comprennent la planification et

23 | Introduction Générale

l'intelligence fluide. Le dysfonctionnement des fonctions exécutives peut engendrer une dépression, des troubles de l'attention (comme le trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité), des problèmes de dépendance et de planification, ainsi que des difficultés d'apprentissage (20,21). Enfin, le développement des fonctions exécutives se fait progressivement au cours de la vie et peut être affecté négativement par divers événements qui se produisent chez un individu (20).

1.1.1.2 *Vieillessement cognitif*

On peut distinguer deux types de vieillissement cognitif, « normal » et « pathologique », ce dernier est représenté par les troubles neurocognitifs légers et majeurs (anciennement appelé démence).

a) Vieillessement cognitif normal (*déclin cognitif*)

En vieillissant, la diminution du nombre de synapses et le nombre de récepteurs des différents neurotransmetteurs entrainera une atrophie du cerveau. Les changements qu'on peut observer au cours du vieillissement cognitif normal concernent essentiellement la mémoire et le traitement de l'information et n'affectent pas les fonctions de la vie quotidienne. Dans une étude portant sur 161 sujets âgés de 62 à 100 ans, cognitivement normales, les auteurs montrent que le rendement en matière d'apprentissage ou d'acquisition a diminué de façon uniforme avec l'âge, par contre, la mémoire épisodique reste relativement stable (22).

b) Vieillessement cognitif pathologique

Le vieillissement cognitif pathologique souvent appelé troubles neurocognitifs (TNC) regroupe les troubles dont les principales caractéristiques sont cognitives. Or, les déficits cognitifs observés lors des troubles mentaux, comme les troubles bipolaires et la schizophrénie, ne sont pas considérés comme des TNC. La classification internationale du DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : un manuel qui liste, catégorise, et décrit l'ensemble des diagnostics et troubles mentaux (2)) distingue deux grades de TNC qui se suivent dans le temps :

a. *Troubles neurocognitifs légers*

Les changements cognitifs (au niveau de la mémoire, de la fluence verbale, ou de la pensée) survenant chez les sujets atteints de TNC légers « déficience cognitive légère » sont plus importants que ceux liés au vieillissement cognitif normal. Ces changements peuvent être remarqués par l'entourage (famille ou amis) du patient. La symptomatologie caractéristique des TNC légers se traduit particulièrement par des problèmes de mémoire à propos de certaines informations importantes (événements récents, rendez-vous, conversations récentes). De plus, en dehors de la mémoire, d'autres fonctions cognitives peuvent être atteintes comme la difficulté à s'organiser ou à planifier, la perte dans un environnement familier, et la difficulté à trouver des mots.

Les TNC légers peuvent être évalués cliniquement par un praticien en évaluant les changements cognitifs et comportementaux de la personne. Parmi les éléments contribuant à poser ou à exclure le diagnostic d'un TNC léger, on note : les antécédents personnels et familiaux de TNC, l'évaluation des activités de la vie quotidienne (IADL : Instrumental Activities of Daily Living), les tests neuropsychologiques, ainsi que l'examen neurologique et biologique. Bien que ces modifications

des fonctions cognitives ne soient pas assez graves pour compromettre la vie quotidienne et l'autonomie du patient, les TNC légers peuvent influencer l'efficacité avec laquelle la personne gère des nouvelles tâches complexes et moins habituelles.

Toutefois, le risque du passage des TNC légers vers les TNC majeurs est important même si certaines personnes atteintes de TNC légers ont un état stable de leurs capacités cognitives. Il n'est pas actuellement possible de prédire si un individu ayant un TNC léger développera un TNC majeur, ou si ce trouble restera stable au cours du temps. Cependant, le diagnostic précoce donnera accès à l'information et au soutien qui pourrait aider la personne atteinte de TNC léger ainsi que son entourage à mieux vivre avec un tel déficit.

b. Troubles neurocognitifs majeurs

Les TNC majeurs sont caractérisés par les manifestations cliniques suivantes : une diminution générale du niveau cognitif, des troubles du comportement, ainsi que l'interférence avec le fonctionnement de la vie quotidienne et l'indépendance. La maladie d'Alzheimer (MA) est la forme la plus courante (60 à 80 % des cas chez les personnes âgées) des démences (TNC majeurs). Elle est décrite d'après le DSM-5 par la survenue d'une altération de la mémoire à court et à long terme (caractéristique essentielle). Cette perte de mémoire est liée aussi à une altération de la pensée, du jugement et d'autres changements de la personnalité. Ce qui provoquera une désorganisation assez grave pour interférer avec les activités sociales et le milieu du travail, conduisant à une altération de la qualité de vie quotidienne du patient ainsi qu'à celle de son entourage.

La perte de la mémoire est le plus souvent déclarée par les proches du patient et non pas par le patient lui-même (auto-déclaration), elle est considérée comme un bon indicateur de la présence et de l'évolution des TNC majeurs (23). Les patients souffrants de TNC majeurs peuvent montrer des difficultés à propos de l'apprentissage et la conservation de nouvelles informations, la gestion des tâches complexes, le raisonnement, et l'orientation spatio-temporelle.

Les démences sont d'apparition insidieuse et d'évolution progressive. Ainsi, elles sont classées selon le retentissement sur la vie quotidienne en 4 principaux stades :

- 1- Stade pré-déméntiel** « état prodromal » : les premiers symptômes apparaissent à ce stade comme : déficit de la mémoire épisodique, oubli d'un rendez-vous ou d'une conversation récente, répétition de la même question à plusieurs reprises. L'autonomie dans la vie quotidienne n'est pas atteinte.
- 2- Stade léger** : l'installation de la démence commence par l'apparition des troubles des fonctions exécutives ainsi que les fonctions instrumentales (troubles du langage « aphasia »,

troubles de la reconnaissance des objets « agnosie »). Le patient commence alors à perdre en autonomie avec l'installation d'un état dépressif et d'une apathie.

- 3- **Stade modéré** : ce stade est caractérisé par l'accentuation des pertes de mémoire et la diminution de l'autonomie pour toutes les activités quotidiennes.
- 4- **Stade sévère** : l'évolution de la démence continue jusqu'au stade ultime qui se manifeste par une perte totale de l'autonomie. Le patient ne reconnaît ni son entourage ni les lieux et perd en mobilité jusqu'à devenir grabataire.

En dehors de la Maladie d'Alzheimer et les démences vasculaires, qui sont les étiologies les plus fréquentes des TNC, on note aussi les démences à corps de Lewy (démence accompagnée d'un syndrome parkinsonien et d'hallucinations), les démences fronto-temporales (démence avec troubles comportementaux dominants), la maladie de Parkinson, traumatisme crânien, ainsi que les médicaments de la maladie de Huntington (2)

Diagnostics différentiels

Les principaux diagnostics différentiels sont représentés par le syndrome confusionnel, la dépression, l'anxiété chronique, les troubles du sommeil, la phase aiguë des affections à début brusque : accident vasculaire cérébral, syndrome de Korsakoff, méningo-encéphalite herpétique, etc.

Les TNC majeurs constitue un fardeau pour les patients et leurs proches. Ainsi, les conséquences psychologiques, physiques et économiques peuvent s'emboîter les unes dans les autres, d'où la nécessité d'un support solide de la part des structures médico-sociales et juridiques.

1.1.2 Facteurs influençant les fonctions cognitives

La sévérité et la prévalence accrue des TNC majeurs, dont le chef de file est la maladie d'Alzheimer, ont suscité de nombreux travaux pour explorer les facteurs de risque associés aux fonctions cognitives. Afin d'obtenir les éléments nécessaires pour mieux comprendre les potentiels effets des facteurs de risque sur la santé, qui commencent dès la quarantaine, soit 20 à 30 ans avant la manifestation des TNC majeurs, le programme de recherche de l'Union européenne sur les maladies neurodégénératives a recommandé l'exploitation des cohortes de population (24). Ainsi, le choix des facteurs de confusion inclus dans les modèles repose sur des rapports d'analyse bibliographique type OMS (Organisation Mondiale de la Santé) ou NICE (National Institute for Health Care Excellence), complétés ou non par des avis d'experts.

Dans ce travail de thèse, nous nous sommes focalisés sur une des très bonnes revues de littérature, celle de Livingston et al (6).

1.1.2.1 Facteurs de risque modifiables et non modifiables

Généralement, les facteurs de risque sont classés en deux groupes : facteurs modifiables (sur lesquels il est possible d'influer pour retarder une éventuelle apparition de démence) et facteurs non modifiables.

1.1.2.1.1 Les facteurs non modifiables

Les facteurs de risque non modifiables comprennent les facteurs sociodémographiques (âge, sexe « féminin », niveau d'études « bas ») et les facteurs génétiques (APOe4 : Apolipoprotéine-e4).

Facteurs sociodémographiques

Les variables sociodémographiques « âge, sexe et niveau d'études » sont les facteurs principaux associés aux variations des fonctions cognitives (25). En général, l'âge est considéré comme le facteur de risque le plus important de la démence. Habituellement, la démence se manifeste à un âge plus avancé, avec une augmentation exponentielle de l'incidence dès l'âge de 65 ans, et elle est plus élevée dans les pays de l'Europe occidentale. Bien que la modification des facteurs de risque soit importante dans la prévention de la démence, l'âge reste invariable. Il peut y avoir des interactions entre l'âge, la neuropathologie, la comorbidité et la présentation clinique.

La MA est parmi les maladies neurologiques caractérisées par d'importantes différences entre les hommes et les femmes. Cependant, la façon dont le sexe affecte la MA demeure incomplètement définie. Ils existent des éléments convaincants mais incomplets que la diminution du taux d'œstrogènes chez les femmes et d'androgènes chez les hommes est un

facteur important dans l'association entre l'âge et la MA (26). Les hormones stéroïdes sexuelles exercent plusieurs actions neuroprotectrices chez les adultes, appelées effets d'activation des hormones sexuelles, qui diminuent avec l'âge avec les pertes hormonales et la sensibilité aux hormones.

De plus, l'étude d'Artero et al a montré des différences selon le sexe à propos des facteurs de risque de démence (27). Chez les hommes, ça concernait plutôt les maladies cérébrovasculaires, cardiovasculaires, et le diabète. Alors que chez les femmes, ça concernait un mauvais état de santé perçu, l'insomnie et l'isolement social. Quant aux facteurs de risque potentiellement réversibles de la progression vers la démence, les auteurs ont également montré quelques différences selon le sexe (AVC chez les hommes, et dépression et usage des médicaments AC chez les femmes).

Le niveau d'études, ou bien le nombre d'années d'éducation, figure aussi parmi les principaux facteurs de risque sociodémographiques associés à la démence. L'étude de Crimmins et al a évaluée l'ampleur des disparités selon le niveau d'études sur le plan cognitif (28). Les auteurs ont montré qu'il existe une grande différence dans la prévalence de l'état cognitif selon le niveau d'études dans la population âgée, et que la prévalence de la démence est beaucoup plus élevée chez les personnes ayant un bas niveau d'études. En plus, un niveau d'études plus élevé semble procurer des avantages cognitifs tout au long de la vie en raison à la fois de son effet sur le fonctionnement cognitif et de son effet sur l'allongement de la durée de vie.

Facteurs génétiques (Apolipoprotéine -E4)

Le gène reconnu pour sa faculté d'augmenter la probabilité de développer la maladie d'Alzheimer est le polymorphisme de l'Apolipoprotéine E (APOE) sur le chromosome 19. Son allèle (APOE-4) est non seulement lié au développement de la maladie d'Alzheimer, il est aussi lié à d'autres formes de démence (démence à corps de Lewy et démence vasculaire) ainsi que l'hypercholestérolémie (29–32). Tandis que l'APOE-4 favorise la survenue de la maladie d'Alzheimer, l'APOE-2 semble avoir un effet protecteur (33).

1.1.2.1.2 Les facteurs modifiables

Les facteurs de risque modifiables comprennent les facteurs liés au mode de vie (tabagisme, consommation non recommandée d'alcool, sédentarité, alimentation et surpoids), les facteurs liés à l'état de santé (pathologies cardiovasculaires « HTA, diabète type II, AVC, hypercholestérolémie », et traumatismes crâniens), ainsi que les facteurs liés aux troubles psychotiques (dépression, anxiété, troubles du sommeil, et troubles psychotiques).

a) Facteurs liés au mode de vie

Tabagisme

D'après plusieurs revues systématiques et méta-analyses, des études prospectives et longitudinales ont trouvé que le tabagisme est fortement associé à une augmentation du risque du déclin cognitif et plus faiblement de la démence (34–39). L'étude de Rusanen et al, cohorte américaine (Kaiser Permanente Medical Care Program of Northern California) de 21123 participants, a montré qu'une forte consommation de tabac chez les personnes d'âge moyen doublait le risque de démence plus de 2 décennies plus tard (40). En outre, l'arrêt du tabac en « middle / early aging » est associé à une réduction du risque de déclin cognitif à des niveaux similaires à ceux des personnes qui n'ont jamais fumé (36,38,39,41,42).

Consommation d'alcool

Plusieurs études chez les personnes âgées suggèrent qu'une consommation excessive d'alcool (3 à 4 verres/jour) est associée à un risque accru de démence. Cependant, la consommation légère à modérée, particulièrement de vin, réduit le risque de déclin cognitif et de démence (43–45). Attention, ces études n'encouragent pas la consommation d'alcool surtout lorsqu'on les compare aux effets négatifs potentiels d'une consommation excessive d'alcool, tels que le risque accru de chutes subséquentes chez les personnes âgées et les décès attribuables à l'alcool (42,46,47).

Obésité

L'association entre l'obésité et l'augmentation du risque de développer une démence a été montrée par plusieurs études (48–52). Cette association varie avec l'âge, car l'obésité à un âge avancé a été associée à une réduction du risque de démence. Autrement dit, les personnes âgées dont l'IMC (Indice de la masse corporelle) est plus élevé ont moins de risque de développer une démence que leurs homologues dont l'IMC est moins élevé (53–55).

Activité physique

De nombreuses études ont été menées sur l'activité physique et les fonctions cognitives. Ces études longitudinales et transversales, ainsi que des essais randomisés contrôlés avaient mis en évidence une association entre l'activité physique et la réduction du risque de déclin cognitif (34,56–61). D'ailleurs, il a été montré que les activités physiques qui améliorent la condition

cardiorespiratoire sont bénéfiques pour la fonction cognitive chez les personnes âgées en bonne santé, avec des effets observés sur la fonction motrice, la vitesse cognitive, l'attention auditive et visuelle (62,63). Pour obtenir des résultats significatifs, les études montrent qu'un niveau d'activité physique modéré à élevé est nécessaire. Bien qu'il soit difficile de caractériser avec précision l'activité physique minimale ou efficace pour maintenir l'indépendance fonctionnelle (57,58,64,65).

b) Facteurs liés à l'état de santé

Hypertension artérielle (HTA)

L'hypertension artérielle et la démence, prises isolément, représentent deux des plus grands problèmes de santé de la population vieillissante dans le monde. L'étude d'Abell et al, sur la cohorte de Whitehall, a montré que l'hypertension au milieu de la vie « midlife » est associée à un risque accru de démence (66). Les auteurs ont montré également que l'hypertension artérielle à 70 ans n'était pas associée à l'incidence de démence.

Diabète

Le diabète augmente de façon significative et indépendante le risque du déclin cognitif et de démence selon des études précédentes (35,48,67–69). Une méta-analyse a mis en évidence l'association entre le diabète et l'augmentation du risque d'évolution vers la démence, en étudiant des sujets présentant des performances cognitives basses et diabète *versus* des sujets présentant des performances cognitives basses seulement « pas de diabète » (70).

Hyperlipidémie

Deux essais cliniques, menés auprès de 26 340 participants (40 à 82 ans) dont 11 610 \geq 70 ans et présentaient des facteurs de risque de maladie vasculaire, ont montré que les statines ne préviennent pas (ou n'augmentent pas) les performances cognitives basses ou la démence (71). Alors que les travaux de Bettermann et al, sur la cohorte GEMS (3069 participants \geq 75 ans), ont montré que les statines peuvent ralentir le déclin cognitif et retarder l'apparition de la démence chez les personnes en bonne santé cognitive (72).

Traumatisme crânien

Le traumatisme crânien est associé à un risque accru de démence, ceci a été montré dans plusieurs études (73–75). Notamment, chez les boxeurs et les joueurs de football qui subissent

des coups et des blessures répétées au niveau de la tête ce qui augmenterait le risque de développer une démence (76). L'association entre les traumatismes crâniens et les TNC peut être soit à court termes (immédiatement après le traumatisme) soit à long termes.

c) Facteurs de risque liés aux troubles psychotiques

Puisqu'une grande partie des travaux de cette thèse est focalisée sur les médicaments psychotropes, nous avons regroupé les facteurs de risque liés aux troubles psychotiques.

Dépression

Plusieurs études ont montré l'association entre les symptômes dépressifs et le risque de démence (77–79). Cependant, cette association demeure complexe et probablement bidirectionnelle. La dépression majeure récurrente au début de l'âge adulte semble augmenter le risque de développer une démence plus tard dans la vie (80). Alors que la dépression à un âge avancé est un signe précoce de la maladie vasculaire ou dégénérative qui entraînera une démence (81). Donc, la question qui se pose est la suivante : est-ce la dépression qui peut augmenter le risque de démence, ou est-ce la dépression qui est le marqueur précoce des changements cognitifs associés à une démence ?

Troubles du sommeil

Des études précédentes avaient mis en évidence la relation entre les troubles du sommeil, l'insomnie, et l'augmentation du risque de démence (82–84). Une étude récente a révélé également que le traitement des troubles respiratoires survenant au cours du sommeil peut réduire le risque de performances cognitives basses (85). Cependant, le mécanisme exact de cette relation reste encore non déterminé.

Anxiété

Malgré la présence d'une perturbation cognitive dans l'état d'anxiété, l'identification des mécanismes du déclin cognitif dans l'anxiété reste difficile. L'étude de Vytal et al a montré que l'anxiété perturbe la mémoire du travail « verbale et spatiale » (86). Cette perturbation n'est présente que dans la mémoire du travail « verbale » à charge faible et moyenne, alors qu'elle est présente dans la mémoire du travail « spatiale » indépendamment de la difficulté des tâches.

Troubles psychotiques

L'étude de cohorte de Köhler et al réalisée sur 2025 participants ≥ 65 ans sans démence

suivis pendant 10 ans a montré que comparativement aux sujets normaux, les personnes ayant des symptômes psychotiques présentaient des fonctions cognitives plus basses, en particulier les fonctions qui ne sont pas liées à la mémoire, et un déclin cognitif plus rapide (après 6 ans de suivi) (87). Le risque de démence était presque trois fois plus élevé chez les personnes âgées de 65 à 74 ans et augmentait avec le nombre de symptômes psychotiques. La proportion de ces sujets qui développent une psychose tardive par rapport à la démence ou qui demeurent dans le même état clinique est inconnue, mais tous souffrent certainement de déficience comportementale légère (88). Ceux qui développeront des TNC mineurs puis des TNC majeurs (démence) pourront être diagnostiqués plus tôt dans le cadre de la déficience comportementale légère « mild behavioural impairment ». Les personnes âgées présentant des symptômes psychotiques sont vulnérables au développement des TNC majeurs et pourraient constituer un groupe à risque et leur fonctionnement neuropsychologique devrait être évalué régulièrement.

1.1.2.2 Contribution des facteurs de risque au cours de la vie

La maladie d'Alzheimer est une maladie du sujet âgé mais les études portant sur ce sujet commencent à s'intéresser de plus en plus à la vie entière de l'individu, en particulier la période « midlife » vers 40-50 ans.

La revue de la littérature de Livingston et al (6) a montré également la distribution des moments précis où chaque facteur de risque s'est révélé important au cours de la vie (étude basée sur les fractions attribuables à la population), mais cela n'empêche pas que les facteurs pourraient intervenir à d'autres moments. Par exemple, le tabagisme, la sédentarité, les maladies cardiovasculaires et la dépression sont probablement des facteurs de risque importants à la fois à l'âge moyen « midlife » et plus tard dans la vie, alors que la perte auditive peut être un risque à la fin et à la mi-vie.

1.1.2.3 Association des facteurs de risque au début / progression de la maladie d'Alzheimer

De l'autre côté, les auteurs Hersi et al (89) ont étudié les associations de ces facteurs de risque au début et à la progression de la maladie d'Alzheimer.

a- Facteurs de risque liés au début de la maladie d'Alzheimer

D'après l'étude d'Hersi et al, l'âge, diabète, facteurs génétiques « APOE e4 », traumatismes crâniens chez les hommes, déficience cognitive légère, ainsi que l'exposition aux pesticides étaient tous associés à un risque accru de l'apparition de la MA. Alors que l'usage des statines était associé à un risque réduit de MA. Cependant, il n'y avait aucune association entre le

syndrome métabolique et l'usage des médicaments antihypertenseurs avec le risque d'apparition de la MA.

Concernant les facteurs liés au mode de vie, le tabagisme actuel et la baisse de l'engagement social ont été identifiés comme des facteurs associés à un risque important de développer la MA. Tandis que le niveau d'études élevé, la consommation légère à modérée de l'alcool, le régime méditerranéen ainsi que la pratique des activités physiques et des activités stimulantes sur le plan cognitif étaient associés à une diminution du risque d'apparition de la MA. En revanche, la majorité des facteurs associés à une augmentation du risque de développement de la MA représentent des associations faibles.

b- Facteurs de risque liés à la progression de la maladie d'Alzheimer

Selon les travaux de Hersi et al, l'activité physique est associée à une amélioration des fonctions cognitives et d'autres indicateurs de la progression de la démence, alors qu'un niveau d'études plus élevé peut contribuer à un déclin cognitif plus rapide chez les sujets atteints de démence. Chez les sujets atteints de démence, de MA ou présentant des performances cognitives basses, les résultats d'une revue de la littérature montrent que la vitamine B-12 consommée isolément n'était pas efficace pour l'amélioration de la fonction cognitive (90). De son côté, L'étude de Farina et al (91) n'a rapporté aucune amélioration des fonctions cognitives attribuée à la vitamine E. Enfin, les travaux de Woods et al montrent que la stimulation cognitive peut améliorer la fonction cognitive, l'interaction sociale et la qualité de vie auto-déclarée (92).

1.1.3 Médicaments ayant des propriétés AC

Avant d'étudier les médicaments ayant des propriétés AC, nous allons d'abord rappeler brièvement l'organisation du système nerveux.

D'abord, le système nerveux est composé d'un système nerveux central qui est l'encéphale et la moelle épinière et d'un système nerveux périphérique qui comprend les neurones à l'extérieur de l'encéphale et de la moelle épinière. Ensuite, le système nerveux périphérique est divisé à son tour en 2 parties : système nerveux autonome et somatique. Puis, le système autonome est ensuite décomposé en système nerveux sympathique SNS et système nerveux parasympathique SNP qui sont des systèmes opposés (Figure 2). En effet, lorsque le système sympathique (adrénergique) excite un organe, le système parasympathique (cholinergique) l'inhibe et lorsque le système parasympathique excite un organe, le système sympathique inhibe l'action. Le système parasympathique est aussi appelé cholinergique puisque l'acétylcholine est considérée comme le principal neurotransmetteur de ce système.

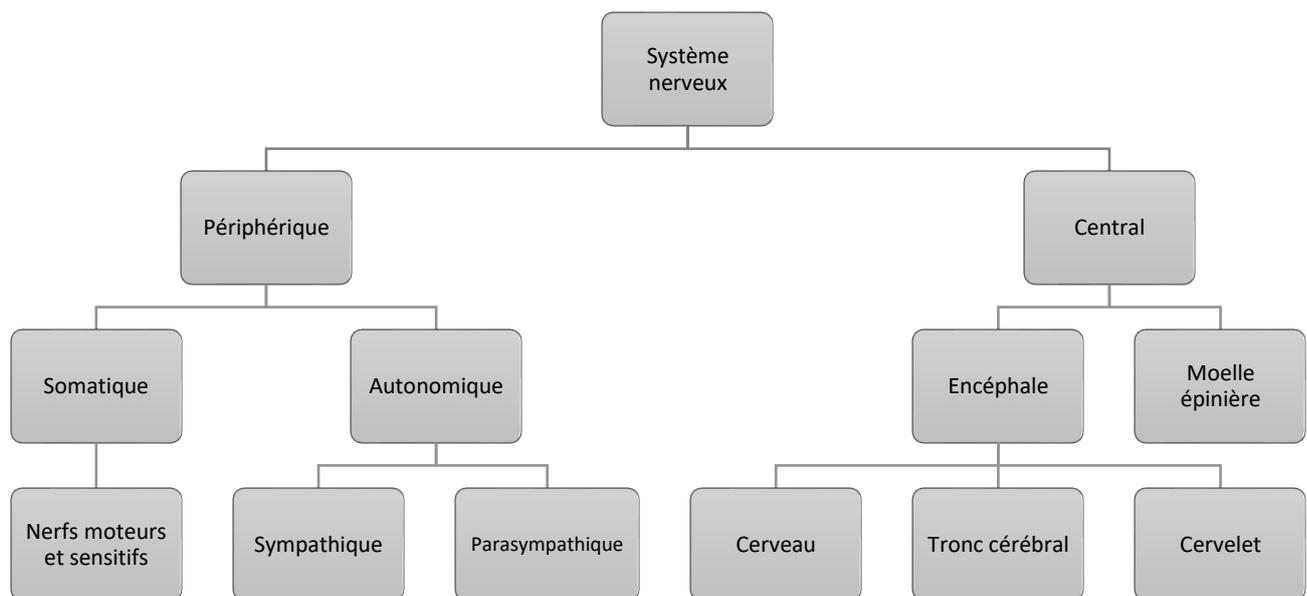


Figure 2: Classification du système nerveux

1.1.3.1 Comment s'effectue la transmission synaptique cholinergique ?

Dans le cerveau humain sain il existe environ 100 milliards de neurones. Chaque neurone peut avoir jusqu'à 10000 connexions avec les autres neurones constituant un réseau extrêmement compliqué.

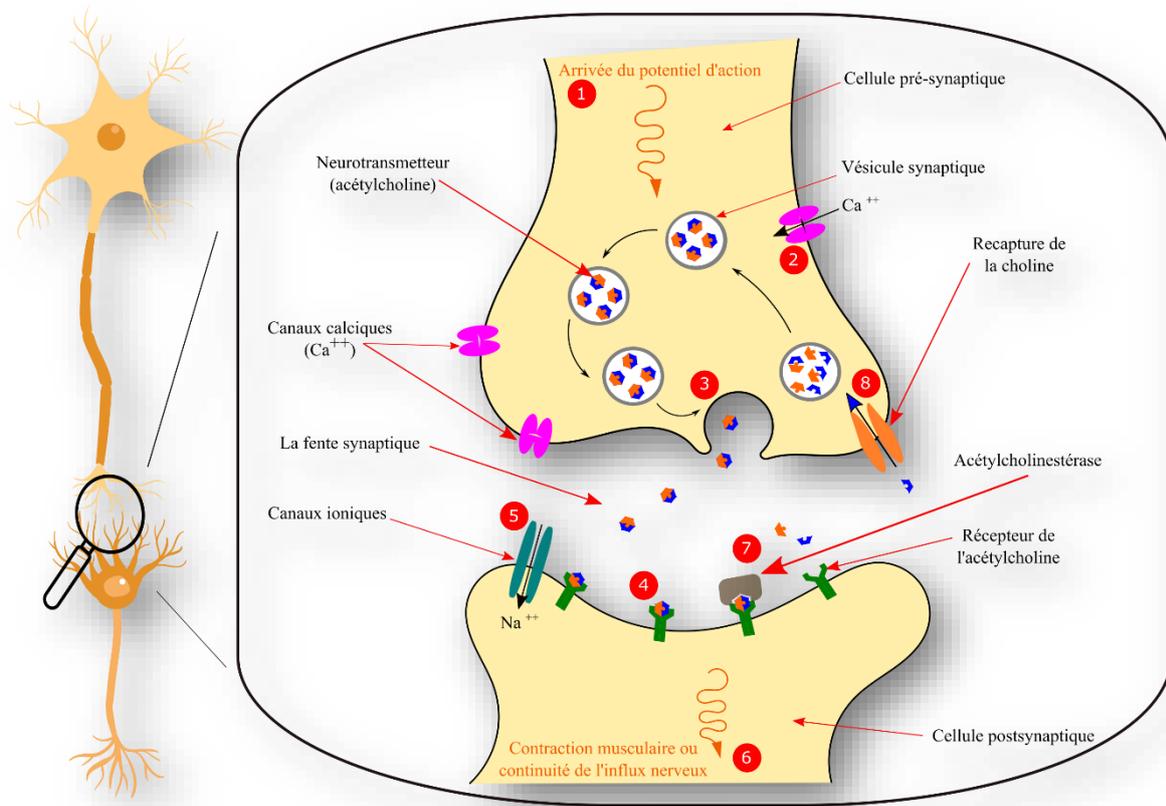


Figure 3: Transmission synaptique cholinergique

Afin de communiquer avec le corps, le système nerveux transmet des impulsions électriques qui partent depuis le système nerveux central (SNC) en direction du système nerveux périphérique (SNP), les muscles et les glandes à travers de longues cellules nerveuses. Quand l'impulsion électrique atteint une jonction nerveuse (liaison entre deux cellules nerveuses appelée synapse) ou neuromusculaire (liaison entre une cellule nerveuse et une cellule musculaire appelé plaque motrice) « étape-1, Figure 3 », elle provoque une entrée massive des ions de calcium (dépolérisation présynaptique) « étape-2, Figure 3 ». Cette dernière favorise la fusion des vésicules synaptiques avec la membrane plasmique libérant ainsi leur teneur en acétylcholine (ce neurotransmetteur est un composé chimique libéré par les neurones pour agir sur d'autres neurones) « étape-3, Figure 3 » et le signal électrique est transformé en signal chimique.

Ces neurotransmetteurs sont libérés dans la fente synaptique (l'espace entre deux cellules nerveuses) et se fixent sur des récepteurs spécifiques de la cellule voisine « étape-4, Figure 3 ». Ils

provoquent une entrée massive des ions de sodium à l'intérieur de la cellule créant un potentiel de plaque (dépolarisation postsynaptique) « étape-5, Figure 3 ». Ce processus post-synaptique transformera le signal chimique en signal électrique. Ce signal déclenche un potentiel d'action musculaire qui va induire une action musculaire « étape-6, Figure 3 ». Dès que le signal est transmis à la cellule suivante, l'acétylcholine est rapidement décomposée en fragments inactifs par les acétylcholinestérases dans la synapse afin de libérer les récepteurs pour l'arrivée du prochain signal « étape-7, Figure 3 ». Ces fragments sont alors récupérés et réutilisés pour synthétiser de nouvelles molécules d'acétylcholine « étape-8, Figure 3 ».

Les effets engendrés suite à cette transduction de l'influx nerveux diffèrent selon les récepteurs activés de la cellule adjacente provoquant ainsi une excitation ou une inhibition du signal.

Le neurotransmetteur le plus connu est l'acétylcholine qui est synthétisé par l'enzyme acétylcholine transférase en utilisant l'acétylcoenzyme A (acétyl-CoA) et la choline d'origine alimentaire ou endogène. La décomposition de l'acétylcholine se fait via l'enzyme acétylcholinestérase.

1.1.3.2 Les différents types de récepteurs cholinergiques

La transduction du signal via les récepteurs de l'acétylcholine se fait grâce à 2 types de récepteurs : les récepteurs muscariniques sont couplés à la protéine G dans les membranes des neurones réceptifs à l'acétylcholine qui médient une réponse métabolique lente suite à une seconde cascade de messagers. Alors que les récepteurs nicotiniques (formés par des canaux ioniques à ligands) médient une transmission rapide synaptique du neurotransmetteur qui peut être de type neuronal ou musculaire (93,94).

Les récepteurs muscariniques

Le nom de ces récepteurs vient de leur interaction avec la muscarine, qui est une toxine entraînant des convulsions et même la mort si elle se lie aux récepteurs muscariniques. L'implication de ces récepteurs touche plusieurs fonctions physiologiques telle que la contraction des muscles lisses et la fréquence cardiaque. En effet, selon l'activité pharmacologique, il existe 5 sous-types de récepteurs muscariniques qui sont localisés dans le système nerveux central : M1, M2, M3, M4 et M5. En outre, les 4 premiers sous-types (M1-M4) sont aussi situés dans d'autres localisations comme (M1 : les glandes sécrétoires, M2 : le tissu cardiaque, M3 : les muscles lisses et les glandes de sécrétion).

Ainsi, l'administration de l'acétylcholine provoquera des effets muscariniques périphériques et centraux.

- Les effets périphériques s'expriment au niveau cardiaque par une bradycardie, une diminution de la conduction auriculo-ventriculaire, et une chute brutale de la pression artérielle. Alors qu'au niveau vasculaire, cela induira une vasodilatation artériolaire. Au niveau des autres fibres lisses on observe une augmentation du tonus de l'intestin et des uretères ainsi qu'une bronchoconstriction. L'acétylcholine augmente les sécrétions bronchiques, cutanées, digestives, et lacrymales. Elle agit aussi au niveau de l'œil en provoquant un myosis (rétrécissement de la pupille).
- La distinction entre les effets centraux des récepteurs muscariniques et nicotiniques de l'acétylcholine est très difficile.

Les récepteurs nicotiniques

Ces récepteurs se caractérisent par leur interaction avec la nicotine dans le tabac. Ils forment des canaux ioniques ligandés qui forment des pores dans les membranes plasmiques des cellules réceptives à l'acétylcholine. L'ouverture des pores ioniques suite à la liaison entre l'acétylcholine et le récepteur nicotinique provoquera un afflux rapide de cations (sodium et calcium) entraînant la dépolarisation et l'excitation de la cellule musculaire, produisant ainsi une contraction musculaire. De plus, l'afflux des cations entrainera également la libération des neurotransmetteurs. Les récepteurs nicotiniques comprennent 4 sous-types (N1, N2, N3 et N4), et chaque sous-type présente des sous-unités α , β , δ , ϵ et γ . Ces récepteurs nicotiniques sont situés au niveau des synapses et dans le SNC où ils sont impliqués dans les fonctions cognitives, comme l'apprentissage, la mémoire, ainsi que le contrôle moteur.

La stimulation des récepteurs nicotiniques par l'acétylcholine est responsable de la transmission inter-neuronale dans le système nerveux autonome et de la transmission neuromusculaire.

1.1.3.3 Système cholinergique et cognition

L'implication du système cholinergique, ayant un rôle médiateur, dans certaines fonctions cognitives notamment la mémoire, et surtout quelques symptômes comportementaux comme l'apathie ou les troubles de l'humeur a été montrée par plusieurs études (95,96). En outre, la réponse à des nouveaux stimuli a été liée à l'activation des neurones par l'acétylcholine, sachant que cette réponse varie selon la région concernée du cerveau (97).

Sur le plan anatomique, l'usage de médicaments ayant des propriétés AC a été associé à une atrophie importante du volume cortical et de l'épaisseur corticale du lobe temporal (98).

En plus d'être lié à l'attention, la mémoire et les processus attentionnels, le système cholinergique est aussi lié au traitement émotionnel, autrement dit, l'attention dirigée vers l'information émotionnelle est influencée par les entrées cholinergiques dans le cortex fronto-pariétal (99) (100). Par conséquent, une diminution du taux de l'acétylcholine, qui est impliqué dans diverses fonctions cognitives, provoquera une altération de la mémoire, l'attention ainsi que les fonctions exécutives (101).

Impact pharmacologique sur le système cholinergique

L'impact des agents pharmacologiques sur le système cholinergique varie selon le niveau d'interaction de ces agents.

Au niveau des récepteurs muscariniques, les agonistes muscariniques agissant sur le système parasympathique présentent des effets secondaires tels que l'hypersudation et l'hypersalivation. Tandis que les antagonistes muscariniques de l'acétylcholine qui bloquent les récepteurs muscariniques provoquent des effets secondaires comme la constipation, la sécheresse buccale et la tachycardie.

Au niveau des récepteurs nicotiniques, la nicotine stimule les récepteurs nicotiniques du système nerveux central, alors que les autres agonistes nicotiniques de l'acétylcholine agissent au niveau des neurones périphériques de l'acétylcholine. Les antagonistes nicotiniques de l'acétylcholine agissant sur les cellules du système nerveux central sont rarement utilisés en pratique clinique.

Enfin, le blocage de la dégradation de l'acétylcholine par les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase au niveau de la fente synaptique entraîne une accumulation de l'acétylcholine qui risque de transmettre des signaux chimiques à d'autres cellules qui ne sont pas censées le recevoir. L'utilisation d'inhibiteurs de l'acétylcholinestérase est fréquente dans la démence à corps de Lewy et la maladie d'Alzheimer.

1.1.3.4 Définition et mécanisme d'action des médicaments AC

Un médicament ayant une propriété AC est une substance qui s'oppose à l'action de l'acétylcholine qui est un neurotransmetteur jouant un rôle très important dans le système nerveux central et périphérique, notamment dans la mémoire, l'apprentissage et les contractions

musculaires. Ces agents AC inhibent les impulsions nerveuses parasympathiques en se fixant au niveau des récepteurs de la cellule nerveuse à la place de l'acétylcholine (blocage sélectif de la liaison acétylcholine-récepteur de la cellule nerveuse). Les fibres nerveuses du système parasympathique sont responsables du mouvement involontaire des muscles lisses présents dans le tractus gastro-intestinal, les voies urinaires, les poumons et plusieurs autres parties du corps.

Les médicaments ayant des effets AC sont utilisés dans une grande variété de troubles cliniques tels que la maladie de Parkinson, l'incontinence urinaire, le syndrome du côlon irritable, et le mal des transports. Il existe plusieurs autres catégories de médicaments, utilisés pour des raisons thérapeutiques totalement différentes, qui ont également des propriétés AC comme : les antiémétiques, les antispasmodiques (gastro-intestinaux et génito-urinaires), les mydriatiques, les antiarythmiques, les anti-diarrhéiques, les antihistaminiques, les antidépresseurs, les anxiolytiques, les antipsychotiques, ainsi que les myorelaxants (102). Les principales indications sont présentées dans le Tableau 1.

Tableau 1: Classes thérapeutiques et indications des médicaments ayant des propriétés AC

Classe thérapeutique	DCI	Principales indications
Appareil cardiovasculaire		
Diurétiques	Furosémide Chlorthalidone	<ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance cardiaque • Hypertension artérielle • Ascite cirrhotique • Hypercalcémie • Hyperkaliémie • Insuffisance rénale • Prévention et traitement des troubles du rythme ventriculaires et supraventriculaires
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	Captopril	
Vasodilatateurs	Isosorbide Nifedipine	
Antiarythmiques	Digoxin	
Bêtabloquants	Aténolol Metoprolol	
Appareil respiratoire		
Bronchodilatateurs	Théophylline	<ul style="list-style-type: none"> • Crise d'asthme
Antitussifs	Prométhazine	<ul style="list-style-type: none"> • Toux
Système nerveux		
Antidépresseurs	Amitriptyline Imipramine Clomipramine Nortriptyline Fluvoxamine Venlafaxine Paroxétine	<ul style="list-style-type: none"> • Épisode dépressif majeur

Classe thérapeutique	DCI	Principales indications
	Trazodone	
Antipsychotiques	Aripiprazole Olanzapine Clozapine Doxylamine Halopéridol Chlorpromazine Quétiapine Risperidone Paliperidone	<ul style="list-style-type: none"> • États psychotiques aigus et chroniques • Schizophrénie et troubles délirants. • Traitements à court terme des épisodes maniaques aigus modérés à sévère.
Antiparkinsoniens	Amantadine	<ul style="list-style-type: none"> • Maladie de Parkinson
Anxiolytiques	Alprazolam Clorazépatate Diazépam	<ul style="list-style-type: none"> • Trouble anxieux ou dépressif • Insomnie • Tremblement essentiel de l'épilepsie.
Antiépileptiques	Carbamazépine Oxcarbazépine	<ul style="list-style-type: none"> • Les épilepsies de type grand mal. • Les épilepsies partielles. • Traitement de certains états maniaques.
Appareil gastro-intestinal		
Antidiarrhéiques, laxatifs	Lopéramide	<ul style="list-style-type: none"> • Régulation du transit intestinal
Antiémétiques, antiacides	Méconine Ranitidine	<ul style="list-style-type: none"> • Vomissements • Douleurs, brûlures, et affections œsophagiennes et gastriques.
Tractus uro-génital		
Spasmodiques urinaires	Oxybutynin Darifenacin	<ul style="list-style-type: none"> • Incontinence urinaire
Antihistaminique		
Antiallergiques	Cétirizine Levocétirizine Clemastine Desloratadine Hydroxyzine Loratadine	<ul style="list-style-type: none"> • Allergies

A titre d'exemple, les bronchodilatateurs détendent la musculature lisse des bronches, ce qui réduit la résistance des voies respiratoires et augmente l'espace mort anatomique. Étant donné que l'atropine a des effets particulièrement puissants sur le cœur et les muscles lisses des bronches, il est considéré comme le médicament AC le plus efficace pour traiter les bradyarythmies. Un autre exemple, la scopolamine, qui est un anti-sialagogue (médicament qui permet d'amoinrir la quantité de la salive produite) plus puissant que l'atropine et provoque des

effets plus importants sur le système nerveux central (les signes cliniques associés à l'usage des médicaments ayant des propriétés AC sont décrits dans la partie suivante).

Étant donné que les patients âgés souffrent souvent de maladies chroniques multiples, cela nécessite souvent la prise de plusieurs médicaments (polymédication). Par conséquent, il y a une grande probabilité pour que plus d'un médicament ayant une propriété AC soit pris, ce qui peut entraîner une toxicité cumulative.

1.1.3.5 Effets secondaires liés aux médicaments ayant des propriétés AC

Chaque médicament présente des effets secondaires plus ou moins puissants. Or, les effets secondaires liés aux médicaments ayant une propriété AC diffèrent selon la localisation du blocage des récepteurs cholinergiques, ils sont soit centraux soit périphériques (103).

1.1.3.5.1 Effets secondaires centraux

Les effets secondaires centraux sont d'ordre cérébral comprenant potentiellement des troubles de la concentration, de la confusion, du déficit de l'attention et de la mémoire.

1.1.3.5.2 Effets secondaires périphériques

Les effets secondaires périphériques sont plus faciles à diagnostiquer puisque ce sont des signes cliniques physiques. Ils sont représentés par la sécheresse buccale, constipation, rétention urinaire, obstruction intestinale, dilatation des pupilles (mydriases), vision trouble, tachycardie et diminution de la transpiration (hypo-sudation).

1.1.3.6 La charge AC et son évaluation

Le terme « charge AC » désigne l'exposition cumulée à plusieurs médicaments ayant des propriétés AC (103–105). Afin de quantifier cette charge AC plusieurs échelles ont été créées en classant les médicaments selon le potentiel de leur activité AC suivant des critères cliniques et/ou biologiques.

Pour évaluer le potentiel AC des médicaments, trois approches de mesure différentes ont été mises au point : l'activité AC du sérum (AAS), l'activité pharmacologique in vitro, et la combinaison de l'expérience clinique avec les connaissances pharmacologiques (106,107).

1- Activité AC du sérum « critères biologiques »

C'est au cours des années 1980 que Tune a développé une méthode pour mesurer l'activité AC en se basant sur le dosage des radiorécepteurs dans le plasma du patient « biomarqueur radio-immunologique » (108). Cette méthode est actuellement connue sous le nom d'activité AC du

sérum. En effet, ce test mesure l'affinité des médicaments, ainsi que leurs métabolites, pour les récepteurs muscariniques de l'acétylcholine en termes d'équivalent d'atropine (médicament de référence) dans un échantillon de plasma. Ainsi, on dit qu'un médicament présente des propriétés AC élevées si son affinité aux récepteurs muscariniques est supérieure ou égale à celle de l'atropine, en revanche on dit que le médicament présente des propriétés AC faible si son affinité est inférieure à celle de l'atropine.

Cette méthode est considérée comme le « gold-standard » concernant la mesure de la charge AC (109). Cependant, elle présente quelques limites : d'abord puisque la solution standard du médicament étudié ne reflète pas les concentrations obtenues dans les conditions physiologiques normales. Ensuite, l'autre limite à noter est le passage du médicament à travers la barrière hémato-encéphalique qui n'est pas pris en compte dans cette méthode.

L'étude de Miller et al (110) a été réalisée sur 36 participants (≥ 59 ans) programmés pour une chirurgie dans l'hôpital de Saskatoon (Canada). La veille de l'intervention, tous les participants ont reçu une batterie de tests neuropsychologiques et une quantité de sang a été prélevée pour mesurer l'activité AC du sérum. Les sujets ont été choisis au hasard pour recevoir des injections intramusculaires de placebo ou de scopolamine, un médicament autrefois largement utilisé comme prémédication chirurgicale anticholinergique. L'évaluation via les tests neuropsychologiques est répétée 1 heure après l'administration du produit. Les résultats de cet essai randomisé contrôlé ont montré une association significative entre la baisse du niveau de l'activité AC du sérum et les performances cognitives basses.

De son côté, la cohorte finlandaise de Lampela et al, 2013 (111) réalisée sur 621 participants (≥ 75 ans) n'a pas montré d'association significative entre l'activité AC du sérum et les événements indésirables liés aux médicaments AC. Cependant, l'étude a montré une association significative entre l'AAS et le déclin cognitif.

2- Activité pharmacologique in vitro

Il existe une autre méthode très similaire à l'approche précédente qui se fait in vitro avec le même principe que précédemment. Au lieu d'évaluer l'activité AC dans le sérum du patient, la concentration standard du médicament est soumise au dosage in vitro des radiorécepteurs. Suite à l'évaluation de l'interaction entre le médicament et les récepteurs muscariniques, le potentiel AC sera déterminé. Donc, si le médicament présente une forte affinité pour les récepteurs muscariniques, il a un forte activité AC et inversement. En revanche, la pharmacocinétique et la

posologie des médicaments ainsi que la physiologie qui diffère d'un sujet à un autre ne permet pas l'extrapolation des résultats de cette méthode à la pratique clinique limitant son utilité.

3- Combinaison des connaissances pharmacologiques et d'avis d'experts « critères cliniques »

L'autre méthode évaluant l'activité AC, en plus des connaissances pharmacologiques, consiste à consulter des listes de médicaments établis par des cliniciens experts (médecins, pharmaciens et les chercheurs en pharmacologie). Dans ces listes, en plus des médicaments ayant des propriétés AC déjà connues, les cliniciens classent les médicaments selon le potentiel de leur activité AC en se basant sur leur expérience clinique.

Cependant, la limite majeure de ces listes c'est qu'elles dépendent largement de l'expérience des cliniciens (jugement subjectif) sur les signes physiques et cognitifs attribués aux médicaments ayant des propriétés AC. Au final, il n'existe pas de liste complète des médicaments ayant des propriétés AC, et la mise à jour des listes existantes n'est pas régulière.

1.1.3.7 Classification des médicaments ayant des propriétés AC

Dans la recherche et la pratique clinique, plusieurs échelles d'évaluation d'experts sont couramment utilisées pour quantifier la charge AC, qui traduit l'effet cumulé de l'utilisation concomitante de plusieurs médicaments ayant des propriétés AC. L'objectif derrière l'élaboration de ces échelles est de réduire les événements indésirables provoqués par l'ensemble des médicaments pris. Les médicaments sont généralement classés selon le potentiel de l'activité AC en 4 groupes : allant d'une activité AC inconnu ou nul « 0 » à une activité AC définie ou élevée « 3 » (112–116). Cependant, il n'existe pas d'échelle de référence « gold standard ».

Ci-dessous les échelles de classification des médicaments selon leur activité AC les plus utilisées dans la littérature :

- Anticholinergic Cognitive Burden scale (ACB) (117).
- Anticholinergic Risk Scale (ARS) (114).
- Anticholinergic Drug Scale (ADS) (112).
- Duran's scale (Duran) (118).
- Anticholinergic Burden Classification (ABC) (7).

Comparaison des différentes échelles AC :

Selon la littérature, les 3 échelles les plus utilisées sont : ACB, ARS et ADS. Les échelles

ACB et ARS sont toutes les 2 basées sur des données biologiques et cliniques et différent peu. L'échelle ADS est basée strictement sur des données biologiques. De son côté, l'échelle ARS n'est pas assez complète parce qu'elle n'inclue pas de nombreux médicaments couramment prescrits en gériatrie ce qui entrainera une sous-estimation de la charge AC. Quant à la liste de Duran, c'est une liste de médicaments élaborée à partir des échelles de risque AC existantes prenant en considération le potentiel AC des médicaments.

Ces échelles peuvent parfois être discordantes pour certains médicaments qui seront considérés comme des médicaments ayant un possible effet AC (score 1) dans une échelle donnée, alors qu'ils sont scorés à 2 ou 3 dans d'autres échelles. Par exemple, l'Olanzapine (Zyprexa) est considéré comme un médicament à faible potentiel AC dans l'échelle ADS (ADS=1), cependant dans l'échelle ACB elle est classée comme un médicament à fort effet AC (ACB=3).

Dans le cadre de ces travaux de thèse, nous avons utilisé l'échelle ACB parce qu'elle est relativement plus complète que les autres échelles, en plus elle est fondée sur des données cliniques et biologiques.

Échelle ACB

Cette échelle de classification a été conçue par « M. Boustani » (117) pour calculer la charge AC en sommant les scores de chaque médicament pris par la personne. La répartition des médicaments se fait de la façon suivante :

- Score 0 : médicaments qui ne figurent pas sur l'échelle (n'ayant aucune preuve d'activité AC).
- Score 1 : médicament ayant un possible effet AC.
- Score 2 : médicament ayant un effet AC modéré (ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique et n'entraîne pas un état confusionnel).
- Score 3 : médicament ayant un fort effet AC (franchit la barrière hémato-encéphalique et peut entraîner un état confusionnel).

Les médicaments sont listés par ordre alphabétique avec la Dénomination Commune Internationale (DCI) en premier, suivi du nom commercial (Tableau 2).

Tableau 2 : Classification des médicaments ayant des propriétés AC selon l'échelle ACB (Anticholinergic Cognitive Burden scale)

Médicaments score « 1 » possible effet AC		Médicaments score « 2 » effet AC modéré		Médicaments score « 3 » fort effet AC	
Nom de la molécule	Nom commercial	Nom de la molécule	Nom commercial	Nom de la molécule	Nom commercial
Alimemazine	Theralen™	Amantadine	Symmetrel™	Amitriptyline	Elavil™
Alverine	Spasmonal™	Belladonna	Multiple	Amoxapine	Asendin™
Alprazolam	Xanax™	Carbamazépine	Tegreto™	Atropine	Sal-Tropine™
Aripiprazole	Abilify™	Cyclobenzaprine	Flexeril™	Benztropine	Cogentin™
Asenapine	Saphris™	Cyproheptadine	Periactin™	Brompheniramine	Dimetapp™
Atenolol	Tenormin™	Loxapine	Loxitane™	Carbinoxamine	Histex™, Carbihist™
Bupropion	Wellbutrin™, Zyban™	Meperidine	Demerol™	Chlorpheniramine	Chlor-Trimeton™
Captopril	Capoten™	Methotrimeprazine	Levoprome™	Chlorpromazine	Thorazine™
Cetirizine	Zyrtec™	Molindone	Moban™	Clemastine	Tavist™
Chlorthalidone	Diuril™, Hygroton™	Nefopam	Nefogestic™	Clomipramine	Anafranil™
Cimetidine	Tagamet™	Oxcarbazépine	Trileptal™	Clozapine	Clozaril™
Clidinium	Librax™	Pimozide	Orap™	Darifenacin	Enables™
Clorazépatate	Tranxene™			Desipramine	Norpramin™
Codeine	Contin™			Dicyclomine	Bentyl™
Colchicine	Colcrys™			Dimenhydrinate	Dramamine™
Desloratadine	Clarinx™			Diphenhydramine	Benadryl™
Diazepam	Valium™			Doxépin	Sinequan™
Digoxin	Lanoxin™			Doxylamine	Unisom™
Dipyridamole	Persantine™			Fesoterodine	Toviaz™
Disopyramide	Norpace™			Flavoxate	Urispas™
Fentanyl	Duragesic™, Actiq™			Hydroxyzine	Atarax™, Vistaril™
Furosemide	Lasix™			Hyoscyamine	Anaspaz™, Levsin™
Fluvoxamine	Luvox™			Imipramine	Tofranil™
Halopéridol	Haldol™			Meclizine	Antivert™
Hydralazine	Apresoline™			Methocarbamol	Robaxin™
Hydrocortisone	Cortef™, Cortaid™			Nortriptyline	Pamelor™
Iloperidone	Fanapt™			Olanzapine	Zyprexa™
Isosorbide	Isordil™, Ismo™			Orphénadrine	Norflex™
Levocétirizine	Xyzal™			Oxybutynin	Ditropan™
Loperamide	Immodium™			Paroxétine	Paxil™
Loratadine	Claritin™			Perphénazine	Trilafon™
Metoprolol	Lopressor™, Toprol™			Prométhazine	Phenergan™
Morphine	MS Contin™, Avinza™			Propanthéline	Pro-Banthine™
Nifédipine	Procardia™, Adalat™			Propiverine	Detrunorm™
Paliperidone	Invega™			Quétiapine	Seroquel™
Prednisone	Deltasone™, Sterapred™			Scopolamine	Transderm Scop™
Quinidine	Quinaglute™			Solifenacin	Vesicare™
Ranitidine	Zantac™			Thioridazine	Mellaril™
Rispéridone	Risperdal™			Tolterodine	Detrol™
Theophylline	Theodur™, Uniphyll™			Trifluopérazine	Stelazine™
Trazodone	Desyrel™			Trihexyphénydyl	Artane™
Triamterène	Dyrenium™			Trimipramine	Surmontil™
Venlafaxine	Effexor™			Trospium	Sanctura™
Warfarin	Coumadin™				

1.1.4 Exposition aux médicaments ayant des propriétés AC et fonctions cognitives : revue de la littérature

Sur cette question nous avons réalisé une revue de la littérature. Les caractéristiques des principales études épidémiologiques sont résumées dans un tableau synthétique de bibliographie (Tableau 25).

1.1.4.1 Prévalence de l'usage des médicaments ayant des propriétés AC

La revue de la littérature a montré que la délivrance et/ou la prise des médicaments ayant des propriétés AC variait beaucoup d'une étude à une autre. Parmi les facteurs liés à cette grande variation on note : premièrement, l'âge de la population étudiée (> 55 ans, > 60 ans, > 65 ans, > 75ans), plus l'âge des participants est élevé plus le risque d'être sous traitement ayant des propriétés AC est élevé. Deuxièmement, les participants hospitalisés ont plus de chance de recevoir des médicaments ayant des propriétés AC que ceux de la population générale. Troisièmement, le choix du type des médicaments selon leur potentiel AC (tous les médicaments ayant des propriétés AC ou uniquement ceux ayant un fort potentiel AC) vient influencer ces variations. Enfin, le choix de l'échelle d'évaluation du potentiel AC (certaines échelles regroupent plus de médicaments par rapport à d'autres échelles, ce qui augmentera la prévalence dans ces études).

Dans les études épidémiologiques françaises (7,106,119), la prévalence de la prescription de médicaments ayant des propriétés AC allait de 7.5 à 14% chez les sujets ayant 60 ou 65 ans et plus. L'étude de Carrière et al 2009 (119), réalisée sur 6912 participants de la cohorte « 3 Cités » a pris en considération les différents niveaux du potentiel AC des médicaments (possible effet AC, effet AC modéré, et fort effet AC). La prévalence de l'usage d'au moins un médicament ayant des propriétés AC pour cette étude était de 7.5%. Tandis que pour l'étude d'Ancelin et al 2006 (7), réalisée sur 372 participants « étude d'Eugéria » et qui s'est focalisée sur les médicaments ayant un effet AC modéré ou fort, la prévalence de l'usage des médicaments ayant des propriétés AC était de 14%. La différence observée entre les 2 études peut être expliquée par les caractéristiques des 2 populations étudiées.

De même, les travaux de Campbell et al (120) et ceux de Fox et al (121), qui ont pris en considération le potentiel AC des médicaments, montrent que la prévalence diffère selon le potentiel AC ((ACB-1 : 53.3% et ACB-2/3 : 10.8%) ; (ACB-1 : 48% et ACB-2/3 : 4%) respectivement).

La fréquence des sujets prenant 2 médicaments ou plus, ayant des propriétés AC (polymédication), variait entre 6,6-50.5% dans les études l'ayant pris en considération (7,106,119,122–125). En outre, la moyenne d'âge des sujets inclus dans les études transversales et longitudinales était d'environ 73 ans (la quasi-totalité des études incluaient des participants à partir

de l'âge de 60 ans) (Tableau 25).

1.1.4.2 *Usage des médicaments ayant des propriétés AC et fonctions cognitives « état de l'art »*

Dans la littérature, le lien entre l'usage des médicaments ayant des propriétés AC et les fonctions cognitives a été étudié en utilisant différents critères de jugement (vieillesse cognitive normale « déclin cognitif », TNC légers « déficience cognitive », TNC majeurs « démences »).

1- Travaux portant sur les médicaments AC et le déclin cognitif

a- Les études de cohorte

De nombreuses cohortes ont étudié l'association entre l'usage de médicaments AC et le déclin cognitif. L'étude américaine de Han et al 2008 (126), réalisée sur 544 hommes (≥ 65 ans) recrutés dans un établissement de soins primaires du ministère des anciens combattants et suivis pendant 2 ans, a montré que l'exposition cumulée aux AC (calculée par une échelle ordinale allant de 0 (aucun effet) à 3 (effet important)) sur une période d'un an peut affecter négativement la mémoire verbale et les fonctions exécutives chez les hommes plus âgés. Parmi les forces de cette cohorte c'est la prise en compte de l'observance et les indications des médicaments AC. Cependant, cette étude comprend quelques limites comme l'absence des données provenant d'autres sources en dehors des dossiers médicaux (ex : données sociodémographiques et du mode de vie) et l'utilisation seulement de 2 tests neuropsychologiques (HVRT et IADL).

En revanche, l'étude australienne de Low et al 2009 (cohorte PATH) (127), réalisée sur 2058 participants (60-64 ans) choisis au hasard depuis les listes électorales, n'a pas montré d'association significative entre l'exposition aux médicaments AC (en utilisant l'échelle ADS) et le déclin cognitif après 4 ans de suivi. La principale limite de cette étude concerne l'auto-déclaration de l'usage des médicaments (fréquence, dose, et durée).

De son côté, l'étude américaine de Shah et al 2013 (125), réalisée sur 896 participants (membres du clergé) sans démence, a montré une association négative (avec une petite taille d'effet) entre l'usage des médicaments AC (en utilisant l'échelle ACB) et le déclin cognitif. Cette étude compte quelques points forts comme l'utilisation d'une batterie de tests neuropsychologiques variée et le suivi moyen de 10 ans. Néanmoins, les limites de cette cohorte étaient la non prise en compte du dosage des médicaments, et le biais de sélection.

b- Les études transversales

L'étude transversale française de Dauphinot et al (128), réalisée sur 473 participants (moyenne d'âge : 80 ± 7.5 ans) ayant exprimé une plainte cognitive et ayant au moins une prescription par un

médecin, a montré une association négative significative entre la charge AC (mesurée par différentes échelles AC) et les fonctions cognitives. Cette étude transversale représentait quelques limites comme la non prise en compte du dosage et de la durée de traitement.

Quant à l'étude américaine de Drag et al (129), réalisée sur 450 participants (50 à 89 ans) admis au centre de soins prolongés, elle n'a pas montré d'association significative entre l'usage des médicaments AC (évaluation avec l'échelle ADS) et les fonctions cognitives basses. Les forces de cette étude étaient l'évaluation de plusieurs domaines cognitifs et l'âge relativement jeune de la population étudiée. Alors que ces limites concernaient l'absence du dosage des médicaments, la non distinction entre une exposition aiguë et une exposition chronique, l'absence d'information à propos du délai entre l'exposition aux médicaments et l'évaluation cognitive, et finalement les $\frac{3}{4}$ des participants exposés sont exposés à un médicament ayant un possible effet AC.

De son côté, l'étude norvégienne de Kersten et al (130), effectué sur 87 participants résidants dans des maisons de retraite ayant un score total (ADS ≥ 3) et non atteints de démence sévère, n'a pas montré d'association significative entre une charge anticholinergique (ADS ≥ 3) et le déclin des fonctions cognitives. Malgré le petit effectif de cette étude, on note certains points forts comme la description de l'usage des médicaments AC selon le potentiel AC et les classes thérapeutiques.

2- Travaux portant sur les médicaments AC et les TNC mineurs

a- Les études de cohorte

Parmi les cohortes ayant retrouvé des associations significatives on note 2 études. La première étude est celle d'Ancelin et al 2006 « Eugéria » (7). Cette étude française est réalisée sur 372 participants (≥ 60 ans) sans démence à l'inclusion et tirés au sort sur les listes électorales. Ces participants sont suivis une fois/an pendant 2 ans et une réévaluation des fonctions cognitives a été effectuée après 8 ans. L'évaluation de l'exposition aux médicaments AC était basée sur une liste établie par les auteurs. Cette étude a montré que l'usage des médicaments AC est associé significativement à des performances cognitives basses. Les forces de cette étude portent sur la variance des tests neuropsychologiques utilisés ainsi que l'ajustement sur plusieurs facteurs de confusion. Malheureusement, cette étude n'a pas pris en compte le dosage des médicaments, le potentiel AC, ainsi que les classes thérapeutiques. En plus, les résultats de ces travaux n'étaient pas représentatifs puisqu'ils se focalisaient que sur une seule ville française (Montpellier).

La deuxième étude (Cai et al, 2013) (131), réalisée sur 3690 participants (≥ 65 ans) de la cohorte américaine IDSD (Indianapolis Dementia Screening and Diagnosis), a montré une association significative entre la charge AC (échelle ACB) et les performances cognitives basses. Le grand

nombre de participants, l'utilisation des bases de données de remboursement pour mesurer l'exposition, ainsi que la prise en compte du potentiel AC et la durée d'exposition constituaient les forces de cette étude. Tandis que ces limites étaient l'absence des données sur le niveau d'études, le niveau socioéconomique et le mode de vie, la non observance du traitement, la non considération de l'automédication et les médicaments non remboursables ainsi que le délai entre l'exposition et le diagnostic.

En outre, deux études de cohorte ont pris en compte le potentiel AC des médicaments dans leurs analyses. L'étude américaine de Campbell et al 2010 (120), faite sur 1652 participants (≥ 70 ans) de la cohorte IIDP « Indianapolis-Ibadan Dementia Project » entre 2001 et 2007 et suivis pendant 6 ans, a montré une association significative entre l'usage des médicaments ayant un potentiel AC confirmé (ACB-2/3) et les performances cognitives basses, mais pas avec l'usage des médicaments ayant un possible effet AC (ACB-1). Parmi les forces de cette étude on note la prise en compte de l'usage continu/discontinu des médicaments, la collecte des données génétiques (APOE), l'ajustement sur les principaux facteurs de confusion, le dépistage cognitif est validé par des experts. De l'autre côté, les limites de cette étude portaient sur la non observance des traitements, la non prise en compte des doses des médicaments, ainsi que la taille d'échantillon insuffisante pour évaluer l'usage continu de certains médicaments. Également, l'étude au Royaume-Uni de Fox et al 2011 (121), réalisée sur 12423 participants (≥ 65 ans) inclus dans l'étude MRC CFAS « Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study » et suivis pendant 2 ans, a montré une association entre l'usage des médicaments ayant un potentiel AC confirmé (ACB-2/3) et les performances cognitives basses, mais pas avec les médicaments ayant un possible effet AC (ACB-1). Les points forts de cette étude étaient le grand effectif qui était représentatif de la population, la collecte précise des données sur les médicaments y compris les produits en vente libre et les produits à base de plantes médicinales, ainsi que la collecte d'information des nombreux facteurs sociodémographiques et ceux liés à la santé pendant l'entrevue.

b- Les études transversales

L'étude transversale de Cancelli et al (123), effectuée sur 750 participants (≥ 65 ans) vivant de manière indépendante ou en institution et qui résidaient dans la ville d'Udine (Italie), a montré une association significative entre l'usage des médicaments AC et les performances cognitives basses (évaluées à l'aide du Globale Deterioration Scale « GDS » et le MMSE). En dehors de son effectif qui est relativement grand, l'autre avantage de cette étude transversale est la distinction entre les médicaments ayant des propriétés AC selon leurs classes thérapeutiques (les médicaments liés au système nerveux, connus pour être impliqués dans la cognition, étaient les plus fréquents). Les

limites qu'on peut déceler dans cette étude sont l'absence des données socioéconomiques et du mode de vie, la courte période d'exposition analysée (1 mois), et l'exclusion des médicaments ayant un possible effet AC.

De son côté, l'étude italienne de Pasina et al (132) était réalisée sur 1232 participants (≥ 65 ans) admis dans les services de médecine interne et de gériatrie. Ces participants sont suivis pendant 3 mois à l'hôpital dans lequel l'exposition aux médicaments AC était évaluée avec 2 échelles (ACB et ARS). L'étude a montré une association significative entre la charge AC et les performances cognitives basses selon les 2 échelles. Les analyses de cette étude étaient ajustées sur plusieurs facteurs de confusion. Cependant, les auteurs n'ont pas pris en considération la durée et les doses des traitements.

3- Travaux portant sur les médicaments AC et les TNC majeurs « démence et maladie d'Alzheimer »

L'étude de Carrière et al 2009 (119) sur 6912 participants (≥ 65 ans) de la cohorte Française « 3 Cités » a montré que le risque d'incidence de démence au cours de la période de suivi de 4 ans a augmenté chez les utilisateurs continus, mais pas chez ceux qui ont cessé de prendre des médicaments AC. Les forces de cette étude concernaient la vérification des ordonnances et des médicaments AC lors des entrevues, la prise en considération de l'automédication, et l'ajustement sur les covariables sociodémographiques, génétiques, de santé et du mode de vie. Tandis que les limites portaient sur l'auto-déclaration de certaines covariables, et l'absence des données sur la durée de l'usage de médicaments.

En revanche, les travaux de Gray et al 2015 (8), réalisés sur 3434 participants (≥ 65 ans) de la cohorte américaine ACT (Adult Changes in Thought) ayant des données de remboursement d'au moins 10 ans avant l'inclusion et suivi chaque 2 ans, ont montré que l'exposition aux médicaments de fort potentiel AC (ACB-3) était associée à un risque élevé de développer une démence ou la maladie d'Alzheimer. Cette étude présente quelques limites comme la non observance des traitements délivrés, la non prise en compte de l'automédication, la restriction aux médicaments ACB-3 seulement, et finalement l'ajustement sur peu de facteurs de confusion. Néanmoins, on note plusieurs points forts dans cette étude comme la prise en considération de la dose et la classe thérapeutique des médicaments, l'étude de la relation effet-dose, ainsi que la durée d'exposition étudiée avant l'inclusion (au moins 10 ans). En plus de l'utilisation des données de remboursement pour déterminer l'exposition, la grande taille de l'échantillon, le suivi moyen supérieur à 7 ans et enfin l'utilisation de définitions normalisées pour la démence et la maladie d'Alzheimer (CASI : Cognitive Abilities Screening Instrument).

Par ailleurs, les études d'Ancelet et al (7), de Campbell et al (120), et celle de Cai et al (131), que nous avons décrit précédemment, avaient montré aussi que l'usage des médicaments AC n'est pas associé significativement à une augmentation du risque de démence.

1.1.4.3 Durée d'exposition aux médicaments ayant des propriétés AC

A propos de la durée d'exposition aux médicaments ayant des propriétés AC, elle variait de 2 mois à 10 ans dans les études de cohorte, et de 2 semaines à 1 mois dans les études transversales (113,123,133). D'un côté, l'étude de cohorte de Gray et al (8) a conclu qu'une durée d'exposition aux AC supérieure à 3 ans était significativement associée à la survenue de démence. De l'autre côté, l'étude de Carrière (119) a mis en évidence que l'arrêt du traitement AC a été associé à une diminution du risque de performances cognitives basses et de démence.

Quant au délai entre l'exposition aux médicaments ayant des propriétés AC et l'apparition des TNC, il a été abordé par quelques études : l'étude de Shah et al, réalisée sur 896 participants des membres de clergés avec une durée moyenne de 10 ans de suivi, a montré que l'apparition des performances cognitives basses se fait au bout d'un an chez les nouveaux consommateurs (ceux ayant débuté un traitement AC au cours de l'étude) (125). Cependant, cette étude présentait un biais de sélection et les doses des médicaments n'ont pas été prises en considération. De son côté, l'étude de Cai et al, réalisée sur 3690 participants, qui a pris en compte la durée d'exposition aux médicaments AC a montré que l'apparition des performances cognitives basses se fait après 60 jours de traitement (131).

1.1.4.4 Domaines cognitifs concernés

Bien que les tests neuropsychologiques utilisés changent d'une étude à une autre, le MMSE était le principal test utilisé. Par contre, ce test n'est pas le plus sensible pour détecter les TNC légers (134). Certaines études avaient montré que l'impact de l'usage des médicaments ayant des propriétés AC peut concerner que certains domaines cognitifs spécifiques comme l'attention (127), les fonctions exécutives (135), la fluence verbale et la mémoire visuelle (119), le raisonnement et les aptitudes spatiales (136).

D'après la revue de la littérature, nous avons distingué deux limites majeures communes. La 1^{ère} est que ces études considèrent les médicaments ayant des propriétés AC comme un ensemble et n'avaient pas réalisé des analyses selon les classes thérapeutiques (sauf quelques-unes). Or les effets des classes thérapeutiques sur la cognition ne sont pas les mêmes. La 2^{ème} limite majeure est le biais protopathique que la quasi-totalité des études n'ont pas pris en compte dans leurs analyses.

Les médicaments ayant des propriétés AC sont répartis sur plusieurs classes thérapeutiques

avec les indications correspondantes, comme cela a été représenté dans le Tableau 1. Parmi ces médicaments, certains sont prescrits pour les troubles psychiatriques (les psychotropes). Les TNC liés aux pathologies psychiatriques, comme la schizophrénie, sont reconnus dans la littérature. Les psychotropes peuvent altérer les fonctions cognitives en raison de leurs propriétés thérapeutiques et non de leurs propriétés AC. En plus, ces médicaments (psychotropes) sont indiqués dans les pathologies ou symptômes fréquemment associés aux TNC.

1.2 Intérêt et originalité de la problématique

Alors que les études épidémiologiques précédentes concernant les médicaments ayant des propriétés AC et les fonctions cognitives étaient principalement réalisées sur des sujets âgés (60 ou 65 ans et plus), notre étude s'intéresse à une population relativement plus jeune, individus ayant 45 ans et plus, puisque l'atteinte des fonctions cognitives se fait progressivement au cours des années. L'intérêt de notre étude est d'étudier les facteurs de risque associés à une altération des capacités cognitives qui interviennent dès l'âge de la quarantaine. De plus, notre étude combine des données de haute qualité à la fois sur l'évaluation des fonctions cognitives à l'aide d'une batterie de tests neuropsychologiques standardisée et aussi sur l'évaluation de l'exposition aux médicaments ayant des propriétés AC grâce aux bases de données médico-administratives.

1.3 Enjeux

La prescription de médicaments ayant des propriétés AC nécessite une surveillance spécifique, non seulement pour les patients âgés, mais aussi pour les personnes d'âge moyen « midlife ». Cette vigilance devrait être plus marquée lors de la prescription de médicaments pour traiter des pathologies associées à des troubles cognitifs, comme les neuroleptiques (137). Comme cela a été montré par des études antérieures, l'usage de médicaments ayant des propriétés AC était associée à une détérioration de la qualité de vie (138). Donc, il est nécessaire surtout chez les personnes d'âge moyen d'évaluer le rapport bénéfices/risques du traitement.

1.4 Objectifs de la thèse

Si le lien entre l'usage des médicaments ayant des propriétés AC et les fonctions cognitives a été déjà étudié c'est le plus souvent chez les sujets ayant 65 ans et plus, on méconnaît cette relation chez les sujets d'âge relativement plus jeune 45 ans et plus.

L'objectif principal de ce travail est de vérifier d'abord l'hypothèse selon laquelle l'exposition aux médicaments ayant des propriétés AC peut affecter les fonctions cognitives dès l'âge de 45 ans. Ensuite vérifier si cette association dépend de la maladie sous-jacente ayant conduit à la prescription, de l'activité AC du médicament, ou bien de la classe thérapeutique.

Pour réaliser ce travail, la première étape était d'abord de mettre au point une méthodologie pour décrire et caractériser les sujets ayant des délivrances de médicaments ayant des propriétés AC à l'aide des données du Système National des Données de Santé (SNDS). Identifier les principales associations entre l'usage des médicaments ayant des propriétés AC et les fonctions cognitives en fonction de la durée d'exposition. De plus, notre travail vise à examiner si cette association variait selon la potentiel AC des médicaments et aussi selon les classes thérapeutiques.

Suite aux résultats de la première étude, l'objectif de la deuxième étude était de déterminer si l'exposition aux psychotropes (antidépresseurs, anxiolytiques et antipsychotiques) ayant des propriétés AC est associée à de moins bonnes fonctions cognitives comparé à l'exposition à des psychotropes n'ayant pas de propriété AC de la même classe thérapeutique.

Cette thèse s'inscrit dans le cadre d'une CIFRE pour laquelle la création d'un référentiel cognitif était envisagée. Pour tester cette preuve de concept, l'association entre le mésusage des benzodiazépines et les performances cognitives basses nous paraissait intéressante à utiliser car bien signalée par la Haute Autorité de la Santé (HAS).

1.5 Organisation de la thèse

Cette thèse est structurée en six grands chapitres. D'abord, une introduction générale détaillant le contexte, l'intérêt et les objectifs de la thèse (Chapitre 1). Ensuite viendra la méthodologie utilisée dans le recueil, l'analyse et l'interprétation des données utilisées dans les travaux de cette thèse (Chapitre 2). Par la suite on présentera l'étude portant sur le lien entre l'usage des médicaments ayant des propriétés AC et les fonctions cognitives chez les participants ayant 45 ans et plus de la cohorte CONSTANCES (Chapitre 3). Suivi de la deuxième étude (Chapitre 4) qui se focalisera sur l'activité AC des médicaments psychotropes, en comparant les fonctions cognitives des 2 groupes de participants (le groupe ayant des délivrances de psychotropes avec des propriétés AC « AC+ » *versus* le groupe ayant des délivrances de psychotropes sans propriétés AC « AC- »). Tandis que le chapitre 5 sera consacré à l'apport des analyses multidimensionnelles dans l'évaluation des fonctions cognitives (conception d'un référentiel cognitif). Dans cette partie, nous prendrons comme exemple l'association entre l'exposition aux benzodiazépines et les fonctions cognitives. Enfin, le dernier chapitre (Chapitre 6) portera sur une synthèse des principaux résultats des travaux réalisés au cours de cette thèse.

2 Matériels et méthodes

Dans ce chapitre nous allons décrire les sources de données que nous avons utilisé dans les travaux de cette thèse, ainsi que les méthodes d'évaluation de l'exposition aux médicaments et l'évaluation des fonctions cognitives.

2.1 Sources de données

2.1.1 Cohorte CONSTANCES

Les travaux de cette thèse s'appuyaient sur les sujets inclus dans la cohorte CONSTANCES qui est une cohorte prospective de plus de 200 000 participants composée d'un échantillon aléatoire (tirage au sort parmi les personnes affiliées au système d'assurance maladie) d'adultes vivant en France âgés de 18 à 70 ans à l'inclusion (139). En bref, les personnes éligibles ont été invitées par courrier et ont rempli un auto-questionnaire à propos du style de vie, l'état de santé, les antécédents médicaux, le statut socioprofessionnel et les antécédents professionnels (140). De même, chaque participant est invité à se présenter au niveau du centre d'examen de santé (CES) le plus proche de son domicile pour une évaluation complète de son état de santé, comprenant un examen physique ainsi qu'un examen paraclinique. En 2019, la cohorte CONSTANCES compte 21 centres présents sur 26 sites différents répartis en France métropolitaine (Figure 4). De plus, les participants âgés de 45 à 70 ans bénéficient d'une batterie standardisée de tests cognitifs (examens neuropsychologiques).

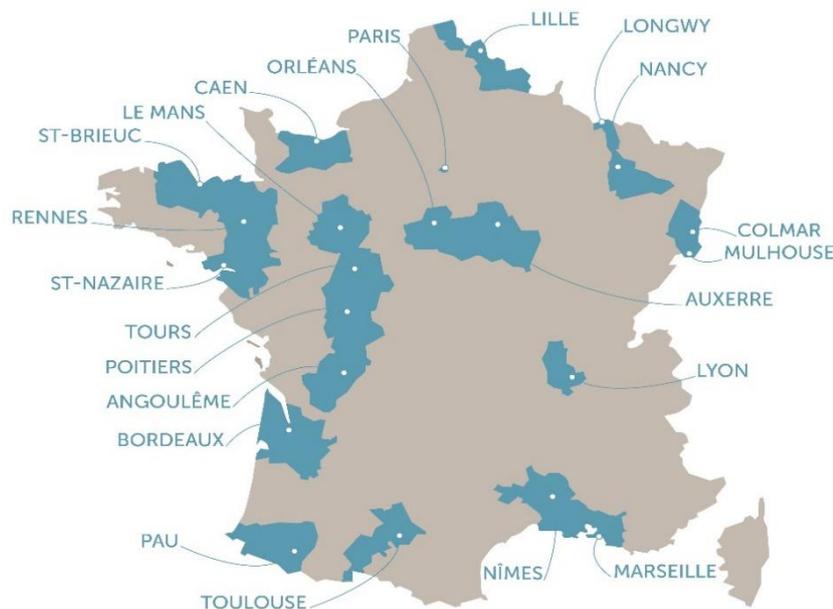


Figure 4: Répartition des centres d'examen de santé (CES) dans la cohorte CONSTANCES

En effet, les participants de la cohorte sont suivis chaque année via l'auto-questionnaire, et aussi chaque 4 ans concernant les examens cliniques, paracliniques et neuropsychologiques réalisés au niveau des CES. La base de données de la cohorte CONSTANCES est également chaînée au Système National des Données de Santé (SNDS) qui est une base de données médico-administrative (141).

Les données utilisées au cours de cette thèse sont recueillies par l'auto-questionnaire de l'inclusion, les examens médicaux ainsi que les tests neuropsychologiques réalisés au niveau des CES. Les informations sur les médicaments utilisés au cours des 3 ans précédant la passation des tests neuropsychologiques ont été extraites à partir de la base de données SNDS afin de calculer l'exposition cumulée aux médicaments.

2.1.2 Système National des Données de Santé (SNDS)

Le SNDS constitue une base de données unique relevant du code de la Santé Publique dans la continuité du Système National d'Information Inter-Régime de l'Assurance Maladie (SNIIRAM).

2.1.2.1 Avant le SNDS (SNIIRAM)

Le SNIIRAM est une base de données créée suite à la loi de financement de la sécurité sociale en 1999 et gérée par la CNAM (Caisse Nationale de l'Assurance Maladie) pour suivre l'objectif national des dépenses d'assurance maladie (ONDAM). Cette base de données comprend les différentes informations concernant la consommation de soins remboursables par l'assurance maladie des personnes vivant en France. Cependant, le SNIIRAM est une base de données sans identification directe des individus (anonyme), et relativement complexe sur le plan architectural (142).

Ce système est dit « inter-régimes » puisqu'il comprend plusieurs régimes d'assurance maladie : d'abord, le régime général de la CNAM représentant 86% de la population qui comprend les sections locales mutualiste (SLM) dont les fonctionnaires et les étudiants. Ensuite, le RSI (Régime Social des Indépendants) et MSA (Mutualité Sociale Agricole) qui représentent 5% de la population pour chaque régime. Enfin, les autres régimes représentant 5% : SNCF, RATP, ... etc. A terme, le SNIIRAM va couvrir près de 100% de la population vivant en France par assurance maladie obligatoire (143).

Que contient le SNIIRAM ?

Globalement, le SNIIRAM contient des informations issues des remboursements effectués par l'ensemble des régimes d'assurance maladie pour les soins du secteur libéral. D'un côté, les informations du patient comprennent : âge, sexe, lieu de résidence, indicateurs communaux, Couverture Maladie Universelle complémentaire (CMUc), indemnités journalières, maladies professionnelles, statut vital, et ALD (Affections de Longues Durée). De l'autre côté, les informations des remboursements qui comprennent : la date de délivrance des médicaments, le nom du médicament, le dosage, le nombre de boîtes, le code ATC (Anatomique Thérapeutique et

Chimique) du médicament, les actes biologiques, ainsi que la spécialité du prescripteur.

2.1.2.2 SNDS

Créé par l'article 193 de la loi de modernisation du système de santé du 26 janvier 2016, le « Système national des données de santé » (SNDS) regroupe les principales bases de données de santé publiques existantes. Le SNDS vise l'amélioration des connaissances sur la prise en charge médicale et l'élargissement du champ des recherches, des études et des évaluations dans le domaine de la santé (144). Le SNDS ne contient aucune donnée directement identifiante concernant les bénéficiaires.

Que contient SNDS ?

Le SNDS regroupe actuellement 3 grandes bases de données qui sont :

1- Base de données de l'assurance maladie (SNIIRAM) :

Décrite précédemment (chapitre 2.1.2.1).

2- Base de données issue de l'activité des établissements de santé (PMSI)

Les données concernant les hospitalisations sont renseignées dans le PMSI (Programme de Médicalisation du Système d'Information). Cette base de données contient des informations sur les hospitalisations MCO (Médicochirurgicaux et Obstétriques), HAD (Hospitalisation à Domicile), SSR (Soins et Suite de Réadaptation), diagnostic des maladies, les séjours facturés directement à l'assurance maladie, ainsi que les consultations externes.

3- Base de données sur les causes de décès (CepiDc) :

Elle contient les informations recueillies dans le certificat de décès : date, lieu, causes et circonstances, situation familiale et profession à la date du décès. Cette base de données est gérée par l'INSERM.

Toutefois, le SNDS manque d'informations à propos des caractéristiques socioéconomiques, le statut vis-à-vis de l'emploi, les habitudes de mode de vie (nutrition, tabac, alcool, activité physique, IMC (indice de la masse corporelle), antécédents familiaux, ...etc.), motif et diagnostic de la consultation, résultats des examens paracliniques (bilans sanguins, examen anatomopathologique ou radiologique, histologie). En outre, le SNDS manque de données concernant les médicaments non remboursables, la consommation ou non des médicaments par les bénéficiaires.

En effet, la complémentarité entre les avantages de la cohorte CONSTANCES et ceux des données du SNDS nous aide à combler le maximum des limites citées ci-dessus.

Dans le cadre des travaux de cette thèse, nous avons travaillé sur des bases de données simplifiées du SNDS. Ces bases de données sont mises à disposition par l'équipe de la cohorte CONSTANCES afin de faciliter pour les chercheurs la manipulation des données bruts complexes du SNDS.

2.2 Évaluation de la durée d'exposition aux médicaments ayant des propriétés AC

L'exposition que nous avons étudiée dans notre population est la délivrance de médicaments ayant des propriétés AC. Ces médicaments ont été extraits de la base de données SNDS simplifiée en se basant sur l'échelle ACB, cette échelle classe les médicaments selon leur potentiel AC en 4 groupes (0 : sans propriétés AC, 1 : possible effet AC, 2 : effet AC modéré, 3 : effet AC fort).

2.2.1 Calcul de la durée de traitement (ou durée d'exposition)

L'un des avantages de la cohorte CONSTANCES c'est qu'elle est chaînée avec les bases de données médico-administratives (SNDS). C'est-à-dire que pour chaque participant de notre étude nous disposons des informations assez détaillées concernant la délivrance des médicaments remboursables par l'assurance maladie.

Les renseignements suivants ont été recueillis pour chaque participants et pour chaque médicament figurant dans la base de données de l'assurance maladie : nom du médicament selon la classification Anatomique Thérapeutique Chimique « ATC » (145), date de délivrance et quantité distribuée (nombre de boîtes, nombre de comprimés par boîte ou volume total pour les produits liquides, dosage des comprimés ou concentration des liquides) ainsi que la voie d'administration du médicament.

Afin de calculer la durée cumulée de l'exposition aux médicaments ayant des propriétés AC pour chaque participant nous avons suivi les étapes suivantes :

1. La dose totale (en mg) dispensée à chaque délivrance d'ordonnance pour chaque participant a été calculée en multipliant le nombre de boîtes distribués par le nombre d'unités de traitement (comprimés, gélules) par boîte par le dosage du comprimé.
2. Ensuite, nous avons calculé le nombre standardisé de jours de traitement (NSJT) pour chaque remboursement en divisant la dose totale dispensée par la dose définie quotidienne (DDD : Defined Daily Dose) « dose de référence définie par les experts internationaux de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme dose moyenne recommandée pour l'indication principale chez un adulte pesant 70 kg, pour chaque code ATC-5^{ème} niveau et chaque voie d'administration » (146). Par exemple, l'évaluation par l'OMS de la DDD de l'Hydroxyzine (anxiolytique, ATC : N05BB01) est de 75mg pour la voie orale et la voie parentérale (Figure 5).

N NERVOUS SYSTEM
N05 PSYCHOLEPTICS
N05B ANXIOLYTICS
N05BB Diphenylmethane derivatives

ATC code	Name	DDD	U	Adm.R	Note
N05BB01	<u>hydroxyzine</u>	75	mg	O	
		75	mg	P	

Figure 5: Defined Daily Dose (DDD) selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé)

3. Enfin, l'exposition cumulée a été obtenue en tant que nombre standardisé de jours de traitement (NSJT) pour chaque participant en additionnant les NSJT pour tous les médicaments ayant des propriétés AC délivrés au cours des 3 ans précédant la passation des tests neuropsychologiques.

Ci-dessous la formule que nous avons utilisé pour le calcul de la durée d'exposition pour chaque participant.

En raison de la non disponibilité des DDD des collyres et des stéroïdes topiques, ces médicaments ont été exclus de nos analyses.

2.3 Évaluation des fonctions cognitives

Les diverses fonctions cognitives régulent le comportement de l'individu d'une manière synergique et complexe ce qui rend difficile l'évaluation d'un processus cognitif unique. D'où l'intérêt de l'utilisation des batteries de tests neuropsychologiques (comme celle utilisée dans la cohorte CONSTANCES) qui nous permettent d'évaluer un grand nombre de compétences cognitives.

Les fonctions cognitives ont été évaluées dans des conditions standards par des neuropsychologues formés en utilisant 4 tests bien reconnus. Dans ce travail on s'intéresse à la mémoire épisodique verbale, la fluence verbale et les fonctions exécutives.

2.3.1 Mémoire épisodique

La façon courante d'évaluer les capacités de la mémoire épisodique est d'utiliser des tests neuropsychologiques, y compris des tâches écrites, verbales et informatisées. Ces mesures donnent au clinicien une méthode objective pour évaluer le fonctionnement de la mémoire épisodique d'un participant par rapport à celui de ses pairs. Les neuropsychologues évaluent la mémoire épisodique verbale et visuelle. En effet, la méthode fréquente pour évaluer la mémoire épisodique verbale consiste à demander au candidat de se souvenir d'une liste de mots ou d'une histoire. En revanche, la méthode courante pour évaluer la mémoire visuelle épisodique consiste à demander au candidat de copier une figure, puis de s'en souvenir plus tard.

Pour évaluer la mémoire épisodique verbale nous avons utilisé le test du rappel libre / rappel indicé à 16 items (RL/RI-16) de Grober et Buschke (147). Ce test nous permet d'évaluer la présence ainsi que la nature d'éventuelles difficultés de la mémoire épisodique (Figure 6).

Gilet	Jonquille	Dentiste	Groseille
Domino	Hareng	Harpe	Cuivre
Mésange	Céleri	Tabouret	Valse
Judo	Tilleul	Géographie	Rougeole

Figure 6: Les 16 items du Rappel libre - Rappel indicé

Le RL/RI-16 englobe plusieurs phases successives afin d'examiner l'ensemble du processus mnésique : phase d'encodage, phase de stockage et consolidation, et phase de récupération.

1- Phase d'apprentissage (ou encodage) et de contrôle de la mémorisation :

L'encodage est l'aptitude d'obtenir de nouvelles informations en provenance de nos sens. Ces informations sensorielles sont ensuite traitées pour être mises en mémoire.

Le participant doit mémoriser 16 mots présentés sur 4 fiches par série de 4. L'opérateur demande au participant de lire le mot correspondant à une catégorie donnée (par exemple : « *Parmi ces 4 mots, quel est le vêtement ?* » « *Le gilet* »). L'opérateur passera par la suite au 2ème mot, puis au 3ème et au 4ème mot de la 1ère fiche, sans limite de temps. Ensuite, l'opérateur effectue un rappel indicé immédiat (RI-immédiat) en demandant au participant de citer les 4 mots en réponse à leurs indices dans le même ordre et sans limite de temps. Par exemple : « *quel était le vêtement ?* » « *Le gilet* », etc... Au cours de cette phase, l'opérateur signale au participant si sa réponse est fautive ou manquante, puis il lui montre la fiche pour qu'il identifie et relit les items non rappelés. Ce processus est répété 3 fois pendant la phase d'apprentissage.

Quand le participant se rappelle des 4 mots (ou items) de la 1ère fiche, l'opérateur enchaîne l'encodage de la 2ème, la 3ème et enfin la 4ème fiche. Par la suite, le participant réalise une tâche interférente (comptage à rebours de 20 secondes).

2- Phase de rappels libres et indicés des 16 items (phase de stockage et de consolidation)

Dès que l'information est mise en mémoire au cours de la phase d'encodage, il faut pouvoir la sauvegarder, afin de la conserver le plus longtemps possible. Inconsciemment, le cerveau va répéter automatiquement une information jusqu'à son imprégnation dans notre mémoire pour qu'elle soit retenue dans le temps.

2-1 Rappel libre 1

Dans un délai de 2 minutes, le participant rappelle le plus grand nombre de mots qui lui ont été présentés sur les fiches, peu importe leur ordre. Sachant que les mots en doubles ou erronés sont notés par l'opérateur.

2-2 Rappel indicé 1

Si le participant donne une réponse fautive ou manquante lors du rappel libre 1, l'opérateur lui fournit l'indice « catégorie sémantique » correspondant à cet item utilisé lors de la phase de l'encodage. Le rappel indicé fait suite au rappel libre et dure 10 secondes.

2-3 Rappel libres et indicés 2 et 3 :

Cette procédure est répétée 2 fois entrecoupés de tâches interférentes.

3- Phase de rappel différé libre et indicé (Phase de récupération)

La phase de rappel (récupération) est définie par le processus d'extraction d'une information déjà stockée dans la mémoire. Ainsi, les stratégies implémentées pendant la phase d'encodage jouent un rôle très important au cours de la restitution des informations préalablement apprises.

Cette phase est réalisée 20 minutes après la 2ème phase.

3-1 Rappel libre différé

Dans un délai de 2 minutes, le participant cite le maximum de mots appris précédemment, dans n'importe quel ordre. L'opérateur note les items fausses ou en doubles.

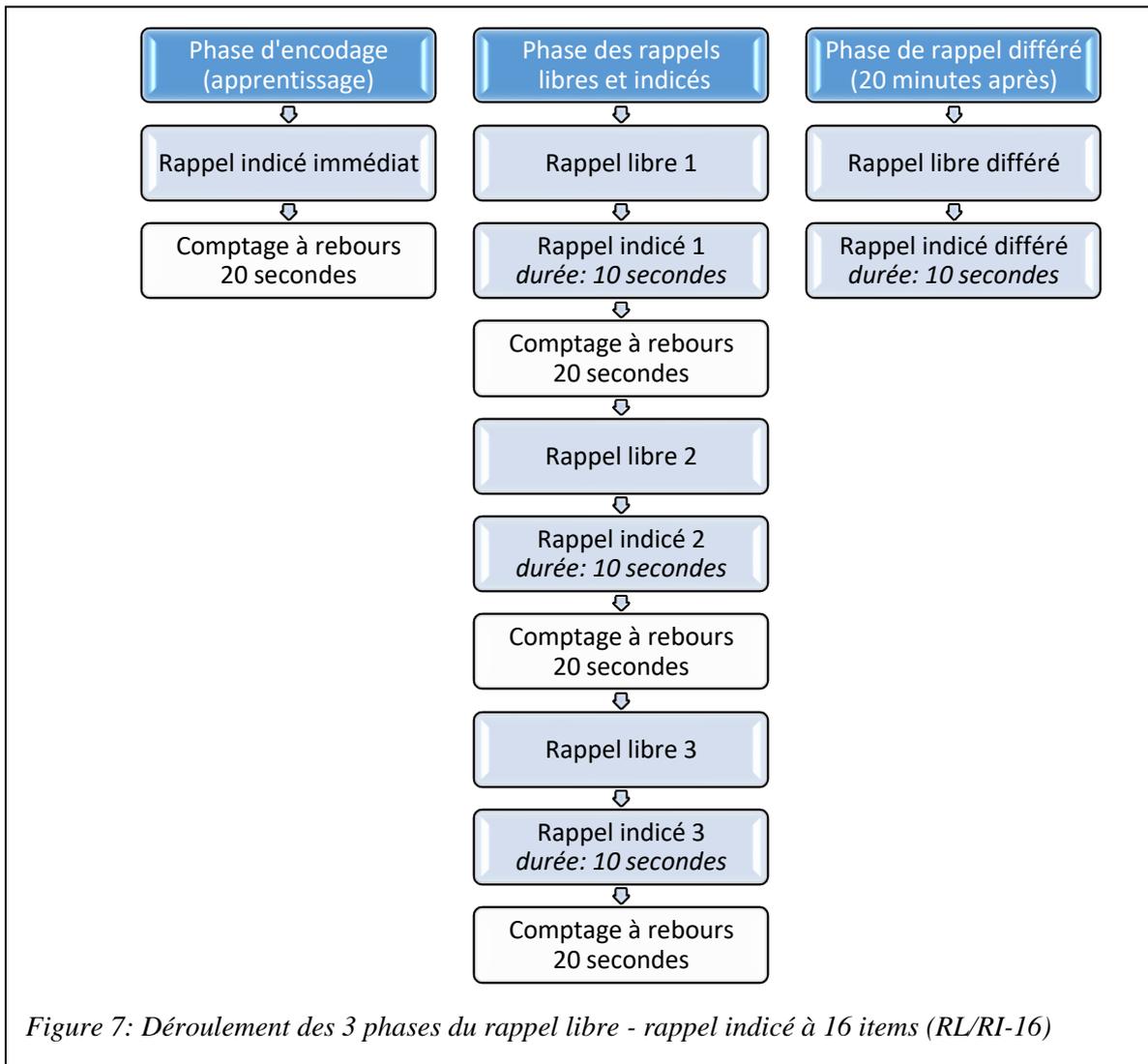
3-2 Rappel indicé différé

Suite au rappel libre différé et dans un délai de 10 secondes, l'opérateur donne l'indice correspondant aux réponses fausses ou manquantes afin que le participant se souviendra des items restants.

Pour cette étude, nous avons utilisé à la fois le score de rappel libre (la somme du nombre de mots récupérés lors des trois rappels libres, le score varie de 0 à 48) et le score de rappel libre différé (nombre de mots récupérés librement pendant la phase différée ; le score varie de 0 à 16).

Les autres scores n'ont pas été pris en considération en raison de leurs distributions non gaussiennes. L'effet plafond (les scores sont principalement trop élevés) et l'effet plancher (les scores sont principalement trop bas) ne nous permettent pas l'utilisation des méthodes statistiques paramétriques pour une estimation fiable des tailles d'effet.

La Figure 7 récapitule le déroulement des 3 phases du rappel libre / rappel indicé à 16 items.



2.3.2 Fluence verbale

Les capacités linguistiques sont évaluées à l'aide de tests de la fluence verbale (148,149). Ce test est composé de deux parties : la fluence sémantique et la fluence phonémique.

Fluence sémantique

La tâche de la fluence sémantique consiste à compter le nombre d'items énoncés par le participant en 1 minute dans une catégorie sémantique donnée. Il ne faut pas tenir en compte les mots répétés et les noms propres.

Exemple : pour les animaux (chien, loup, éléphant, ...).

Fluence phonémique

Alors que la tâche de la fluence phonémique repose sur le comptage des mots français cités par

le participant commençant par une lettre donnée « lettre R » en 1 minute également. Les mots cités peuvent être des noms, des verbes, ...etc. Les mots de la même famille et les noms propres ne sont pas pris en compte.

Exemple : pour la lettre M (moto, maintient, mandarine, ...).

2.3.3 Fonctions exécutives

L'évaluation des fonctions exécutives dans nos travaux a été réalisée en se basant sur les deux tests suivants :

Digit Symbol Substitution Test (DSST) « test de substitution des nombres par des symboles »

Ce test est un sous-item de l'échelle d'intelligence adulte de Wechsler (Wechsler Adult Intelligence Scale IV, WAIS-IV) conçu pour évaluer l'attention, la vitesse psychomotrice et la fonction exécutive.(150,151)

Il s'agit de neuf paires de chiffre-symboles appelés « clé du code » suivies d'une liste de chiffres. Pendant la phase d'apprentissage, l'opérateur montre au participant comment remplir les 3 premières cases, puis le laisse s'initier avec les 6 prochaines cases grises (Figure 8).

1	2	3	4	5	6	7	8	9									
┘)	^	-		┌	<	┐	└		120 secondes							
6	8	3	9	5	4	1	7	2	1	4	8	2	7	6	9	3	5
┌	┐	^															
8	3	1	9	2	5	6	4	3	7	2	9	8	1	4	7	6	5
9	1	2	4	7	2	5	6	9	5	8	6	4	3	1	7	8	3
1	3	9	6	3	9	7	5	1	4	2	8	7	2	8	5	6	4
7	6	4	1	3	2	8	1	7	9	2	5	3	4	8	6	5	9
8	1	9	5	1	4	2	6	9	8	7	3	5	6	4	7	2	3
3	6	8	9	1	8	4	7	5	2	9	6	7	1	5	2	3	4
6	4	1	9	5	7	3	6	8	3	2	7	5	8	4	2	9	1

Figure 8: Digit Symbol Substitution Test (DSST)

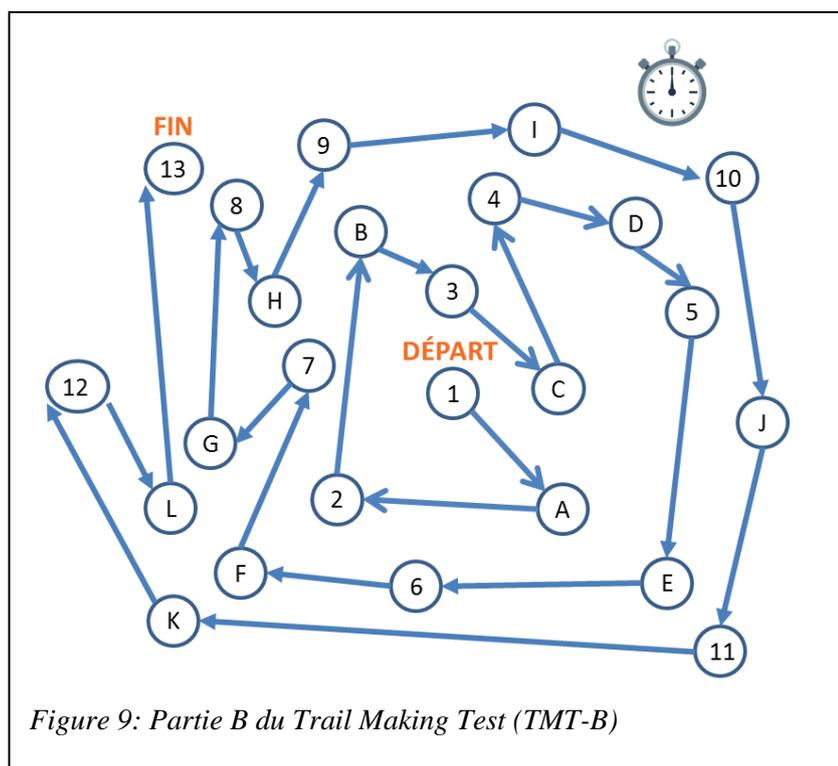
Suite à la phase d'apprentissage, le participant est invité à écrire sous chaque chiffre le symbole correspondant dans la case le plus rapidement possible sans sauter une seule case en 120 secondes.

Trail Making Test (TMT)

Les deux parties du Trail Making Test évaluent l'attention et la perception visuospatiale (TMT-A) et les capacités de déplacement (TMT-B) (152,153). La tâche consiste à connecter au crayon aussi rapidement que possible et par ordre croissant une séquence de 25 cercles (Figure 9).

Dans la partie A, les cercles représentent une suite de chiffres (de 1 à 25) que le participant doit relier par ordre croissant sans lever le crayon. Alors que les cercles de la partie B constituent une alternance entre des chiffres (de 1 à 13) et des lettres (de A à L). Dans ce cas, la connexion doit se faire en allant alternativement d'un chiffre à une lettre en suivant l'ordre numérique et l'ordre alphabétique : 1-A-2-B-3-C et ainsi de suite.

Pour cette étude les scores du TMT (A et B) ont été inversés de telle sorte qu'un score plus élevé représente une meilleure performance en utilisant la formule suivante : $10 \times (\text{nombre de mouvements corrects} / \text{temps total de l'épreuve})$.



2.3.4 Standardisation des scores cognitifs (z-score)

Dans la littérature, les variables sociodémographiques telles que l'âge, le sexe et le niveau d'études sont fortement associées aux fonctions cognitives (25). Afin d'avoir une meilleure comparaison entre les scores cognitifs (comparer l'effet des paramètres étudiés en utilisant la même unité), nous avons donc calculé le z-score ajusté sur l'âge, le sexe et le niveau d'études pour chaque

score neuropsychologique et pour chaque participant, en utilisant la régression linéaire multivariée selon la méthode de Barona (154,155).

La méthode de Barona, est une méthode statistique d'étalonnage basée sur une régression linéaire multiple qui nous permet de calculer un score attendu pour chaque score neuropsychologique en prenant en considération les variables « sociodémographiques » susceptibles d'influencer les résultats des scores neuropsychologiques.

Le z-score se calcule par la différence entre le score observé et le score prédit (obtenu par les paramètres de notre modèle) divisé par la déviation standard résiduelle de chaque modèle (score neuropsychologique).

2.4 Logiciels statistiques utilisés

Les différentes analyses des travaux de cette thèse étaient réalisées principalement à l'aide des logiciels R V.3.3.2 ([https:// cran. r- project.org/](https://cran.r-project.org/)) et SAS 9.4.

3 Usage des médicaments ayant des propriétés AC et performances cognitives chez les 45 ans et plus

Dans ce chapitre nous allons décrire l'usage des médicaments ayant des propriétés AC chez les participants ayant 45 ans et plus de la cohorte CONSTANCES.

3.1 Introduction

Les médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (AC) sont largement utilisés pour traiter un large éventail de pathologies. Ces médicaments peuvent être répartis en deux groupes : le 1^{er} groupe comprend les antagonistes des récepteurs muscariniques à effet AC voulu qui bloquent la neurotransmission de l'acétylcholine dans les muscles lisses, le cœur, le système nerveux central et périphérique (156). Cet effet devrait entraîner des bienfaits thérapeutiques dans diverses affections comme la maladie de Parkinson, le syndrome vésical hyperactif et les maladies obstructives chroniques des voies respiratoires. Cependant, pour le 2^{ème} groupe, l'effet thérapeutique dépend d'autres propriétés pharmacologiques et l'effet AC est donc indésirable. Ce groupe comprend, entre autres, certains diurétiques, antihistaminiques et psychotropes (antidépresseurs, anxiolytiques, antipsychotiques). Pour les deux groupes, les effets secondaires varient selon que les récepteurs muscariniques ciblés sont périphériques (sécheresse buccale, constipation, dysurie et mydriase) (103), centraux (confusion, délire, hallucinations et troubles de la mémoire, particulièrement chez les sujets âgés) ou les deux (157,158).

Les effets liés à l'usage des médicaments ayant des propriétés AC ont été principalement étudiés chez les personnes âgées non atteintes de TNC. En France, la fréquence de prescription de médicaments ayant des propriétés AC varie entre 7,5 % et 14 % (7,119). De plus, plusieurs études observationnelles ont documenté le lien entre l'usage de ces médicaments et les TNC chez les patients âgés (132,159–161), parfois avec une association dose-effet (8). Cependant, au cours des maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer et les autres formes de TNC, les premiers symptômes évoluent progressivement avec les années en raison des lésions progressives des cellules du cerveau (162). Donc, pour identifier les potentiels facteurs de risque, il est important de mesurer l'exposition plusieurs années (15 à 20 ans) avant l'apparition des premiers symptômes.

En outre, la plupart de ces études sont soit focalisées sur les médicaments ayant uniquement des effets AC marqués soit ils regroupaient tous les médicaments ayant des propriétés AC, quels que soient leur potentiel AC et leur classe thérapeutique. Par conséquent, il est difficile d'interpréter leurs conclusions sur les effets spécifiques liés à l'activité AC, car les médicaments ayant des propriétés AC les plus prescrits ont un faible potentiel AC (163) et certaines classes thérapeutiques (comme les anxiolytiques) peuvent aussi avoir des effets sur les fonctions cognitives non liés à l'activité AC (164) mais plutôt liés à la classe thérapeutique. De ce fait, les études portant sur les associations entre l'usage de médicaments ayant des propriétés AC et les troubles neurocognitifs devraient prendre en considération le potentiel AC ainsi que la classe thérapeutique.

L'objectif principal de cette étude était d'abord de vérifier l'hypothèse selon laquelle l'exposition

aux médicaments ayant des propriétés AC peut affecter les fonctions cognitives dès l'âge de 45 ans en fonction de la durée d'exposition. Le 2^{ème} objectif était de vérifier si cette association variait selon le potentiel AC des médicaments considérés et selon leur classe thérapeutique.

3.2 Matériels et méthodes

3.2.1 Population étudiée

Dans cette étude nous avons inclus les participants de la cohorte CONSTANCES recrutés entre février 2012 et juin 2016 âgés de 45 ans et plus à l'inclusion, et nous avons utilisé les données recueillies via l'auto-questionnaire, les examens médicaux et la batterie de tests neuropsychologiques. Les données sur les médicaments délivrés au cours des 3 ans précédant l'inclusion ont été extraites de la base de données médico-administrative SNDS pour calculer l'exposition cumulée aux médicaments ayant des propriétés AC.

Afin d'étudier s'il y a un effet dose ou non sur les fonctions cognitives suite à l'exposition aux médicaments ayant des propriétés AC, nous avons réparti les participants en 5 groupes en fonction de leur durée d'exposition aux médicaments ayant des propriétés AC: non-utilisateurs, 1-90 jours, 91-365 jours, 366-1095 jours et plus de 1095 jours (8).

Pour caractériser les médicaments selon le potentiel AC, nous avons utilisé l'échelle ACB (voir chapitre 1.1.3.7). Par la suite, nous avons regroupé les médicaments ayant un effet AC modéré et fort (ACB-2 et ACB-3 respectivement) en une seule catégorie (ACB-2/3) pour comparer les effets des médicaments ayant un possible effet AC avec ceux ayant un effet AC plus marqué.

3.2.2 Covariables

Les principaux facteurs de confusion liés aux fonctions cognitives ont été pris en considération dans cette étude. Ils ont été recueillis via l'auto-questionnaire, l'examen médical, et les bases de données médico-administratives du SNDS.

D'abord, les variables sociodémographiques de notre étude étaient l'âge, le sexe, et le niveau d'études (sans diplôme, inférieur au baccalauréat (< bac), baccalauréat (bac), baccalauréat +2/ +3, baccalauréat +4, baccalauréat +5 ou plus).

Ensuite, les variables liées au mode de vie prises en compte étaient: vivre en couple, tabagisme (non-fumeur, ex-fumeur, fumeur), consommation d'alcool (abstinence, consommation modérée « ≤ 3 verres/jour pour les hommes et ≤ 2 verres/jour pour les femmes », et excessive si supérieure), activité physique (sur une échelle de 7 points où 0 indique aucune activité et 6 un niveau élevé d'activité physique) et indice de masse corporelle (faible poids <18,5 ; poids normal [18,5-25[; surpoids [25-30[et obèse ≥ 30).

Enfin, les variables de l'état de santé : les symptômes dépressifs score CES-D ≥ 19, l'état de

santé général perçu (de 1, très bon à 8, très mauvais), le diabète, les maladies respiratoires (asthme et/ou maladie pulmonaire obstructive chronique), les maladies cardiovasculaires (infarctus du myocarde, hypertension artérielle, AVC, angine de poitrine, artérite des membres inférieurs), troubles musculosquelettiques, hypercholestérolémie et cancer.

3.2.3 Analyses statistiques

Les variables catégorielles sont décrites sous forme de pourcentages tandis que les variables continues sont décrites sous forme de moyennes et d'écart-type. La comparaison des groupes d'exposition cumulée a été faite à l'aide du test χ^2 pour les variables catégorielles et l'analyse de la variance pour les variables continues, avec un risque de première espèce (α) fixé à 0,05. Puisque les facteurs sociodémographiques sont les principaux facteurs associés aux fonctions cognitives, nous avons donc calculé les z-scores ajustés sur ces facteurs pour chaque test neuropsychologique, afin de comparer les scores neuropsychologiques, en utilisant une régression linéaire multiple selon la méthode de Barona décrite dans le chapitre (2.3.4).

Des modèles de régression linéaire univariée ont été réalisés pour évaluer l'effet de l'exposition cumulée aux médicaments ayant une propriété AC sur les fonctions cognitives. Pour chaque test neuropsychologique, le z-score était la variable dépendante et l'exposition cumulée était la variable indépendante. De plus, pour chaque modèle, nous avons d'abord ajusté sur les variables relatives au mode de vie, puis sur les variables relatives au mode de vie et à l'état de santé. A propos de la relation effet dose, nous avons vérifié s'il existait une relation ordonnée entre les catégories de l'exposition et les fonctions cognitives (p-tendance).

La taille d'effet a été définie comme « petite, moyenne, ou grande » selon les valeurs de β (estimateur de la régression linéaire) « 0,2 ; 0,5 ou 0,8 » puisque la différence dans la moyenne ajustée d'un z-score pourrait être interprétée comme le D de Cohen ajusté (165).

Dans les analyses secondaires, nous avons développé des modèles de régression linéaire multiples afin d'évaluer les associations entre l'exposition cumulée aux médicaments ayant une propriété AC et les fonctions cognitives selon le potentiel AC, puis selon la classe thérapeutique. Par la suite, nous avons effectué plusieurs analyses de sensibilité concernant l'exposition globale : (1) selon les groupes d'âge (<65 ans vs 65 ans et plus) ; (2) en excluant les participants ayant au moins une délivrance d'antipsychotique ; et (3) selon les classes thérapeutiques uniquement pour les médicaments ACB-1.

Les données manquantes (5,6 % de la base de données) ont été traitées par la méthode des imputations multiples en utilisant le package (MICE). L'ensemble de données imputées a été généré en effectuant 50 cycles d'imputation.

3.3 Résultats

Entre février 2012 et juin 2016, 37 304 participants ont passé les tests neuropsychologiques au niveau des centres d'examens de santé (moyenne d'âge $57,8 \pm 7.1$ ans). La population étudiée correspondait aux participants pour lesquels les données permettent le calcul des z-scores cognitifs (âge, sexe, et niveau d'études) étaient disponibles (N = 34 267 participants présentant tous les z-scores des tests neuropsychologiques). Les principales caractéristiques des participants sont représentées dans le Tableau 3.

47,2 % (16 172 / 34267) des participants ont eu au moins une délivrance de médicaments ayant une propriété AC au cours des 3 ans précédant l'inclusion. De plus, les personnes âgées, les femmes et les personnes ayant un faible niveau d'études étaient plus susceptibles d'avoir une exposition cumulée élevée aux médicaments ayant une propriété AC (Tableau 3).

Tableau 3: Caractéristiques de la population étudiée (n=34 267)

Variable	N	Exposition cumulée aux médicaments ayant des propriétés AC					p- value
		Non 18 095	< 3 mois 10 437	3 - 12 mois 3385	1 - 3 ans 1786	>3 ans 564	
Variables sociodémographiques							
Age (ans)		57.8±7.1	57.4±7.2	57.7±7.1	59.1±7.1	59.2±7.0	<0.001
Hommes	16 157	50%	45%	42%	40%	45%	<0.001
Niveau d'études							
Sans diplôme	1046	3%	3%	4%	5%	8%	<0.001
Inférieur au baccalauréat (< Bac)	11277	31%	35%	35%	39%	42%	
Baccalauréat (Bac)	5877	17%	17%	17%	17%	16%	
Baccalauréat +2/ +3	7455	22%	21%	23%	20%	18%	
Baccalauréat +4	2828	9%	8%	7%	7%	6%	
Baccalauréat +5 ou plus	5784	18%	16%	14%	13%	11%	
Variables du mode de vie							
Vivre en couple	26 047	78%	76%	74%	70%	65%	<0.001
Statut tabagique							
Non-fumeur	14 511	46%	43%	42%	43%	37%	<0.001
Fumeur actif	4437	13%	14%	14%	15%	21%	
Ex-Fumeur	13 772	41%	43%	43%	43%	43%	
Consommation d'alcool							
Abstinent	4266	13%	14%	16%	18%	23%	<0.001
Consommation modérée	22221	75%	73%	71%	68%	62%	
Consommation excessive	3796	12%	13%	13%	15%	16%	
Activité physique							
Score (0: pas d'activité, 6: haute activité)		4.8±1.5	4.7±1.5	4.6±1.6	4.4±1.6	4.2±1.7	<0.001
Indice de la masse corporelle (IMC)		25.4±4.2	25.6±4.3	26.2±4.7	26.9±5.0	28.1±5.5	<0.001
Variables de l'état de santé							
État général perçu de la santé							
1 (très bien)	2283	8%	6%	4%	2%	2%	<0.001
2	11 423	39%	35%	26%	20%	13%	
3	10 663	33%	33%	33%	31%	25%	
4	4424	11%	14%	19%	20%	23%	
5	2425	5%	8%	10%	17%	20%	
6	1191	3%	3%	5%	8%	13%	
7	188	0%	0%	1%	2%	3%	

Variable	N	Exposition cumulée aux médicaments ayant des propriétés AC					p- value
		Non 18 095	< 3 mois 10 437	3 - 12 mois 3385	1 - 3 ans 1786	>3 ans 564	
8 (très mauvais)	39	0%	0%	0%	0%	1%	
Symptômes dépressifs ¹	6826	17%	22%	31%	37%	48%	<0.001
Diabète	2104	9%	7%	9%	13%	18%	<0.001
Pathologies respiratoires	3117	7%	9%	16%	20%	22%	<0.001
Pathologies cardiovasculaire	7062	18%	19%	27%	37%	48%	<0.001
Maladies ostéoarticulaires	4903	13%	15%	17%	22%	20%	<0.001
Hypercholestérolémie	7366	17%	23%	30%	37%	45%	<0.001
Cancer	3017	8%	9%	10%	12%	12%	<0.001

Les variables catégorielles sont décrites sous forme de pourcentages et les variables continues sous forme de moyennes \pm écart-type.

¹ définis comme un score ≥ 19 sur l'échelle Center for Epidemiological Studies-Depression.

La Figure 10 nous montre que la quasi-totalité (97%) des délivrances de médicaments étudiés sont administrés par voie orale. Puisque les collyres et les médicaments administrés par voie transdermiques n'avaient pas de DDD et concernaient un très faible pourcentage de médicaments nous les avons éliminés de nos analyses.

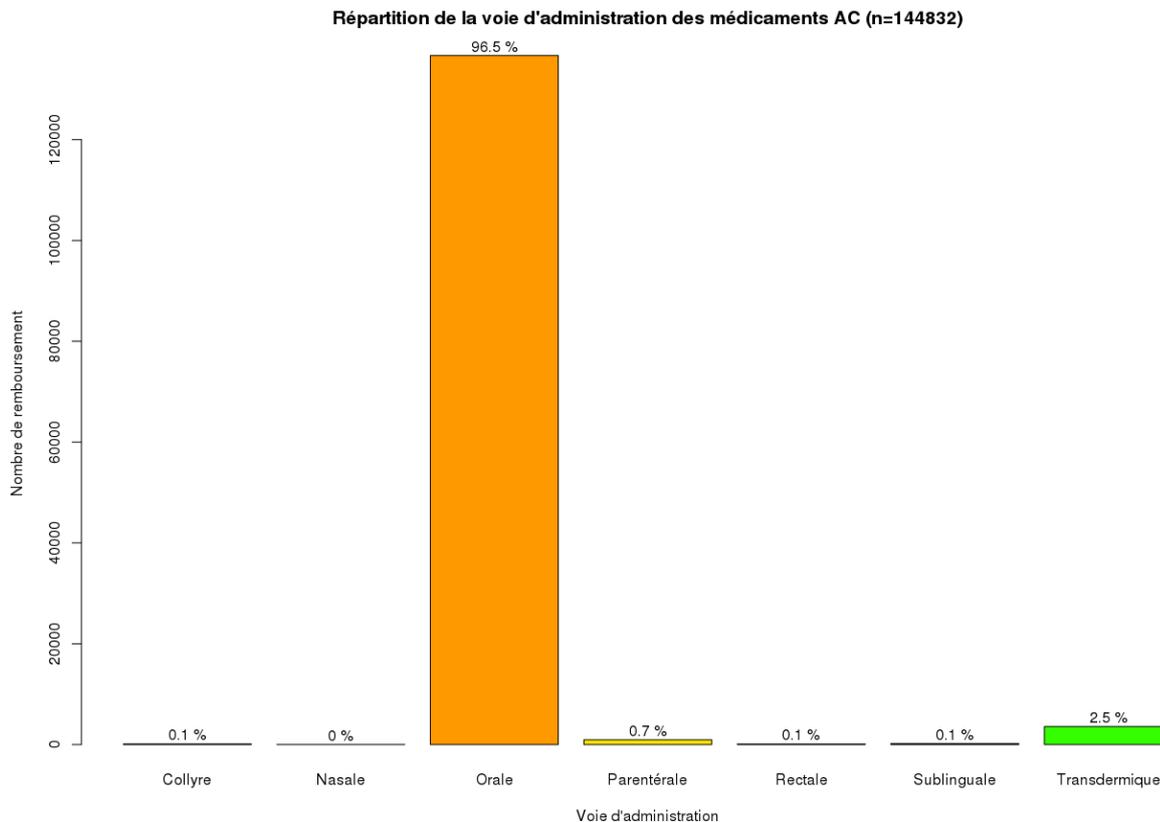
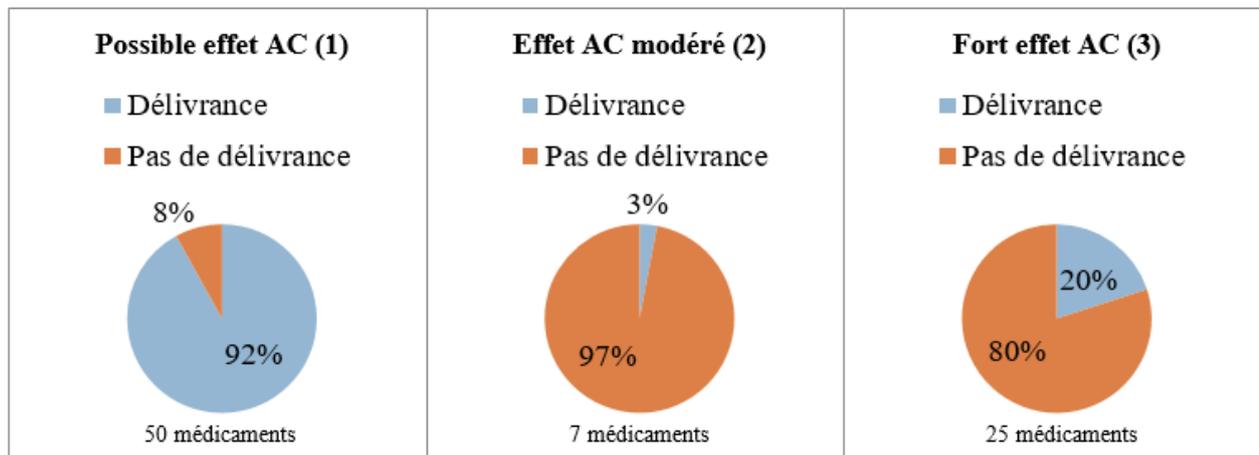


Figure 10: Distribution des voies d'administration des médicaments

Sur les 82 médicaments ayant des propriétés AC : 50 avaient un possible effet AC, 7 un effet AC modéré, et 25 un fort effet AC. 92% des participants de la population exposée (n=16172) avaient eu au moins une délivrance d'un médicament de score 1 (possible effet AC), 3% pour les médicaments de score 2 (effet AC modéré), et 20% pour les médicaments de score 3 (fort effet AC).



Le Tableau 4 nous montre la description des 20 médicaments ayant des propriétés AC les plus délivrés. On note que la Codéine et la Desloratadine sont les médicaments les plus délivrés dans notre population exposée (n=16172) (29.7% et 26.4% respectivement). Tandis que la fréquence de la délivrance des autres médicaments varie entre 2% et 18 %.

Tableau 4: Les médicaments ayant des propriétés AC les plus délivrés (population exposée n=16172) « A »

Rang	ATC-5	Médicament (potentiel AC)	Classe thérapeutique (ATC-3)	%	Effectif
1	N02AA59	Codéine (1)	Opioides	29.7	4803
2	R06AX27	Desloratadine (1)	Antihistaminiques à usage systémique	26.4	4269
3	A07DA03	Lopéramide (1)	Ralentisseurs de la motricité intestinale	18.2	2943
4	N05BA12	Alprazolam (1)	Anxiolytiques	14.4	2329
5	H02AB07	Prednisone (1)	Corticoïdes à usage systémique non associés	12.7	2054
6	A03AX58	Alverine (1)	Médicaments pour les troubles fonctionnels intestinaux	12.4	2005
7	N05BB01	Hydroxyzine (3)	Anxiolytiques	11.1	1795
8	R06AE09	Cétirizine (1)	Antihistaminiques à usage systémique	10.7	1730
9	R05DA04	Codéine (1)	Antitussifs, sauf associations aux expectorants	9.6	1553
10	R06AE07	Cétirizine (1)	Antihistaminiques à usage systémique	7.1	1148
11	N06AB05	Paroxétine (3)	Antidépresseurs	5.0	809
12	N06AX16	Venlafaxine (1)	Antidépresseurs	4.3	695
13	R06AX13	Loratadine (1)	Antihistaminiques à usage systémique	4.2	679
14	N06AA09	Amitriptyline (3)	Antidépresseurs	3.8	615
15	M04AC01	Colchicine (1)	Antigoutteux	3.6	582
16	M03BA03	Methocarbamol (3)	Myorelaxants à action centrale	2.6	420
17	C07AB03	Aténolol (1)	Bêtabloquants	2.4	388
18	C03CA01	Furosémide (1)	Diurétiques de l'anse	2.1	340
19	N05BA01	Diazépam (1)	Anxiolytiques	2.0	323
20	G04BD08	Solifenacin (3)	Autres médicaments urologiques, antispasmodiques inclus	1.7	275

ATC-5 : classification Anatomique Thérapeutique et Chimique (5^{ème} niveau). **AC** : anticholinergique

Le Tableau 5 nous donne une meilleure vision concernant la délivrance de chaque médicament chez la population exposée (n=16172). Parmi les médicaments les plus délivrés 15 sur 20 avaient

un possible effet AC. Prenons l'Hydroxyzine (ATC-5^{ème} niveau : N05BB01) comme exemple : l'Hydroxyzine est un anxiolytique avec un fort effet AC (score 3), c'est le 7^{ème} médicament le plus délivré chez la population exposée avec une fréquence de 11,1%. En outre, la moyenne du nombre de jours de traitement cumulés (sur les 3 ans) par l'Hydroxyzine est 41,84 jours. Alors que la moyenne du nombre de jours de traitement par délivrance pour l'Hydroxyzine est de 12,59 jours.

Tableau 5: Les médicaments ayant des propriétés AC les plus délivrés (population exposée n=16172) « B »

Rang	ATC-5	Médicament (potentiel AC)	Jours cumulés de traitement (sur les 3 ans)			Jours de traitement (par délivrance)		
			Moyenne (jr)	Ecart- type	Max (jr)	Moyenne (jr)	Ecart- type	Max (jr)
1	N02AA59	Codéine (1)	38.68	144.25	3609	11.65	8.45	72
2	R06AX27	Desloratadine (1)	98.66	180.92	2100	26.4	8.02	120
3	A07DA03	Lopéramide (1)	9.52	45.14	1340	4.21	2.73	38
4	N05BA12	Alprazolam (1)	81.11	195.3	2160	13.17	7.63	83
5	H02AB07	Prednisone (1)	93.84	160.19	3840	43.75	17.48	200
6	A03AX58	Alverine (1)	73.85	160.89	2350	30.72	19.09	120
7	N05BB01	Hydroxyzine (3)	41.84	95.98	1320	12.59	7.07	80
8	R06AE09	Cetirizine (1)	121.8	215.92	1764	25.6	7.22	168
9	R05DA04	Codéine (1)	3.8	3.07	38	2.94	1.49	13
10	R06AE07	Cetirizine (1)	105.22	210.42	1245	23.54	8.07	60
11	N06AB05	Paroxétine (3)	339.76	392.07	2142	26.86	8.23	72
12	N06AX16	Venlafaxine (1)	369.64	396.29	2278	23.18	10.82	73
13	R06AX13	Loratadine (1)	65.31	147.33	1170	21.24	7.63	60
14	N06AA09	Amitriptyline (3)	89.8	194.36	2195	15.13	5.61	67
15	M04AC01	Colchicine (1)	99.16	182.95	1480	27.46	9.09	60
16	M03BA03	Methocarbamol (3)	9.56	21.1	330	6.66	3.62	30
17	C07AB03	Aténolol (1)	555.29	470.38	2840	42.71	26.33	131
18	C03CA01	Furosémide (1)	276.39	536.54	5625	24.71	29.88	375
19	N05BA01	Diazépam (1)	137.27	392.52	3510	24.95	17.9	120
20	G04BD08	Solifenacin (3)	221.36	368.64	2130	36.41	10.88	62

La Figure 11 nous montre la répartition, sur une échelle logarithmique, de la durée de traitement pour chaque classe thérapeutique ATC 3^{ème} niveau. On remarque que la plupart des médicaments sont délivrés pour une durée entre 10 et 32 jours par délivrance. De plus, les médicaments qui dépassent la durée de 30 jours par délivrance sont destinés aux maladies cardiovasculaires et neurologiques, alors que ceux qui sont en dessous de 10 jours de traitement par délivrance sont les myorelaxants et les antitussifs.

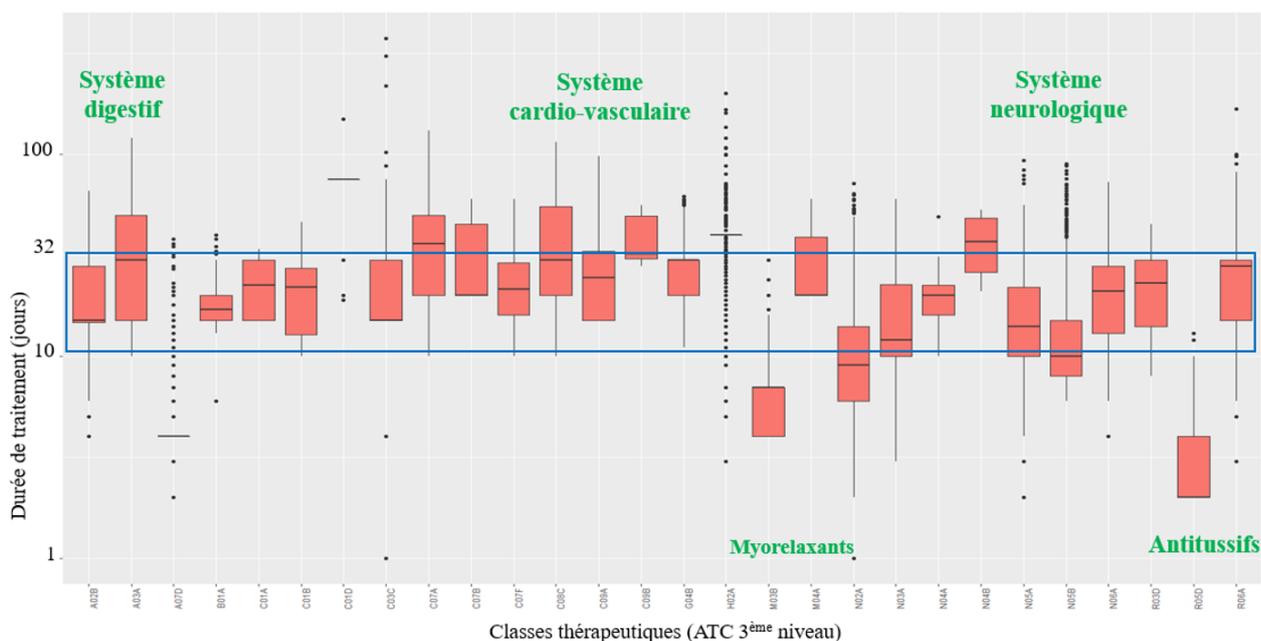


Figure 11: Durée de traitement pour chaque classe thérapeutique ATC 3^{ème} niveau

Distribution de la durée d'exposition (score total de la charge AC)

Après avoir vu quelques descriptions sur les délivrances indépendantes des médicaments ayant des propriétés AC, nous allons décrire maintenant le score total de la charge AC qui correspond à la durée d'exposition cumulée aux médicaments ayant des propriétés AC (Figure 12). Le score AC varie de 1 jusqu'à 9243 jours avec une moyenne à 198 jours et une médiane à 50 jours. Par la suite, ce score a été réparti en 4 classes selon la durée d'exposition (< 3 mois, 3-12 mois, 1-3 ans, ≥ 3 ans). Pour le calcul de ce score, nous n'avons pas pris en considération le potentiel AC des médicaments. Les deux tiers de la population exposée ont une exposition cumulée inférieure à 3 mois.

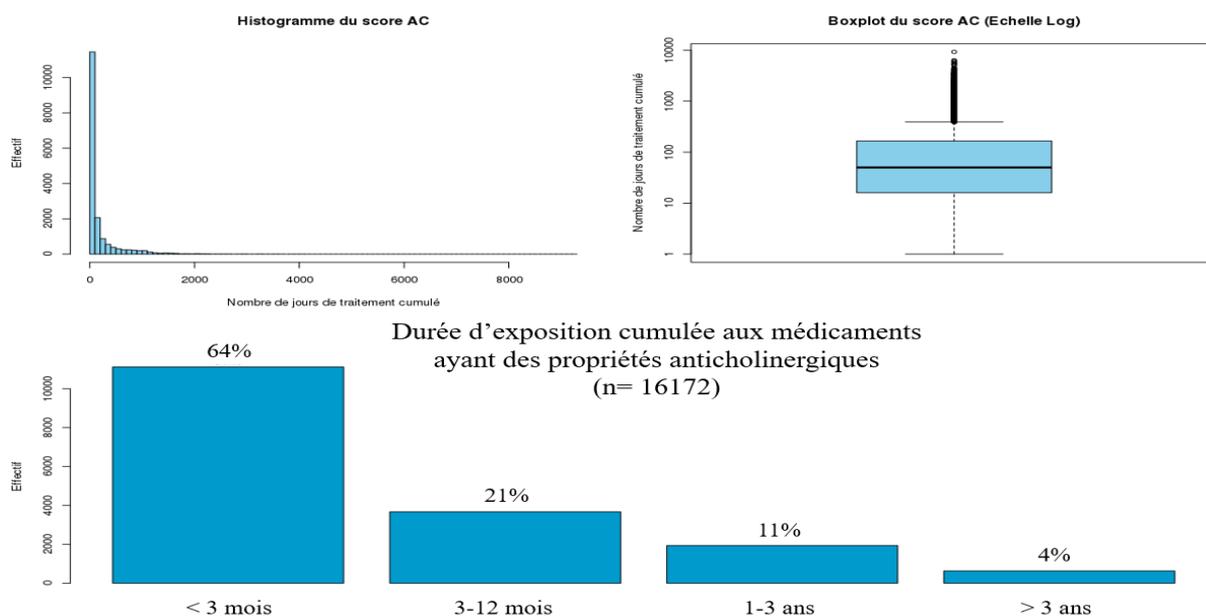


Figure 12: Distribution de la durée d'exposition (score total de la charge AC)

Données manquantes

Les participants ayant au moins un score neuropsychologique manquant représentaient 4% (1467/37304) de la population étudiée. Le graphique des patterns des scores neuropsychologiques manquants nous montre qu'il y a plusieurs patterns de données manquantes (Figure 13). De plus, les scores neuropsychologiques ayant le plus de données manquantes sont « rappel libre différé » et « rappel libre immédiat » avec 2.6% et 2.5% respectivement. Les participants ayant au moins un score neuropsychologique manquant sur les 7 scores étudiés sont exclus de la population étudiée.

Histogramme des données manquantes des scores neuropsychologiques

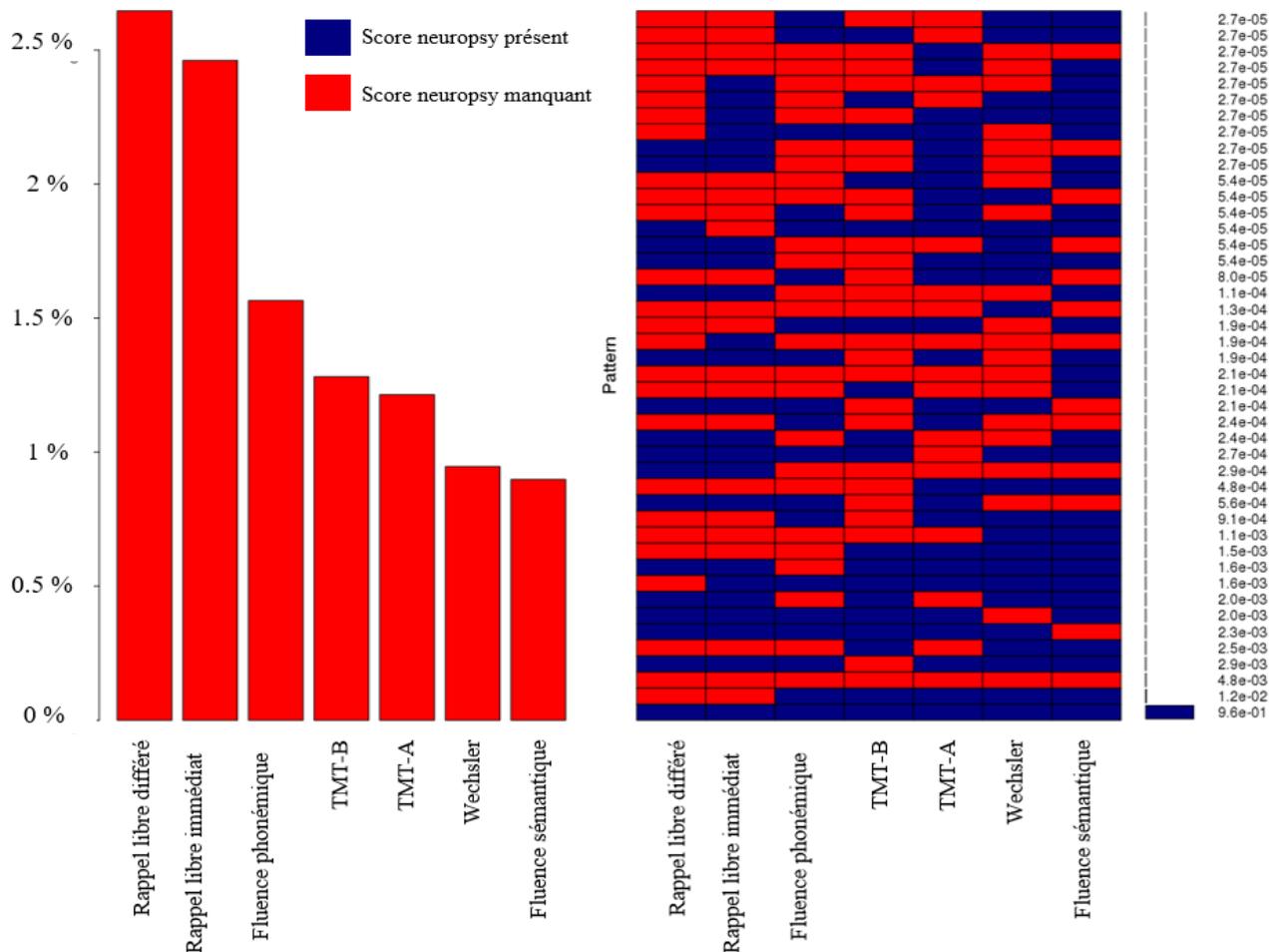


Figure 13: Distribution des patterns des données manquantes

La distribution des scores neuropsychologiques est détaillée en annexes (graphes).

La corrélation (Pearson) entre les différents scores neuropsychologiques est représentée par la matrice de corrélation suivante (Figure 14). On remarque que tous les scores sont corrélés positivement. Il est à noter que les 2 parties (A et B) du TMT ont été inversé afin d'interpréter tous les scores neuropsychologiques de la même façon, c.-à-d. plus le score est élevé plus les fonctions

cognitives sont meilleures.

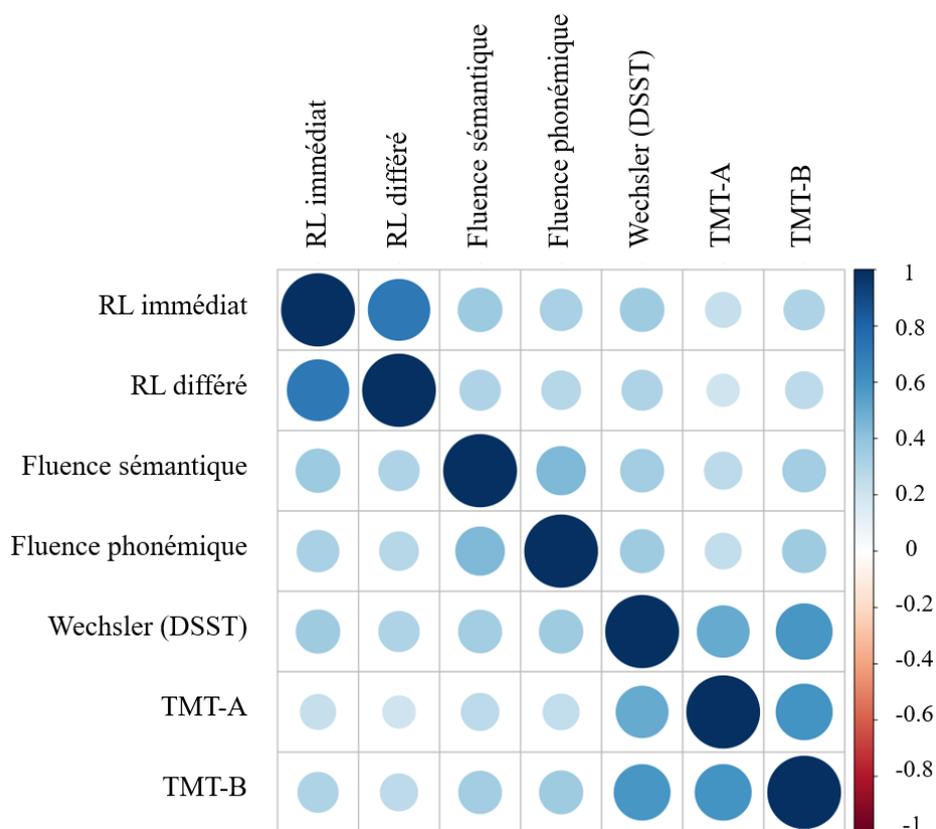


Figure 14: Matrice de corrélation des scores neuropsychologiques

Le Tableau 6 nous montre la fréquence de la distribution des médicaments ayant des propriétés AC selon les scores ACB (potentiel AC) et les classes thérapeutiques. Parmi les participants ayant des délivrances de médicaments ayant des propriétés AC, 76% (12220/16172) ont reçu au moins un médicament ACB-1, 5% (822/16172) au moins un médicament ACB-2/3 et 19% (3130/16172) au moins un médicament dans les deux catégories ACB (1 et 2/3). L'exposition à au moins deux médicaments ayant des propriétés AC différents a été enregistrée chez 52,4 % (8482/16172) des participants ayant des délivrances de médicaments ayant une propriété AC.

Tableau 6: Caractéristiques des médicaments les plus délivrés chez la population étudiée (n=16172).

Variable	(N=16 172)	Exposition cumulée aux AC			
		< 3 mois 10 437	3-12 mois 3385	1-3 ans 1786	> 3 ans 564
Nombre de médicaments ayant des propriétés AC					
1	7690 (47 %)	62%	21%	22%	12%
2	4371 (27 %)	26%	30%	28%	19%
3	2246 (14 %)	9%	24%	21%	23%
4	1049 (07 %)	2%	15%	14%	17%
≥ 5	816 (05 %)	0%	10%	15%	29%
Score ACB ¹					

Variable	(N=16 172)	Exposition cumulée aux AC			
		< 3 mois 10 437	3-12 mois 3385	1-3 ans 1786	> 3 ans 564
1 : possible effet AC	12 220 (76 %)	84%	66%	57%	42%
2 ou 3 : effet AC modéré ou fort	822 (05 %)	6%	3%	5%	4%
Les deux	3130 (19 %)	10%	31%	38%	54%
Classes thérapeutiques (classification ATC)					
Antihistaminiques (R06A)	7882	4488 (43%)	2099 (62%)	1000 (56%)	294 (52%)
Opioides (N02A)	4983	3131 (30%)	1117 (33%)	536 (30%)	186 (33%)
Tractus digestif et métabolisme (A)	4713	2818 (27%)	1151 (34%)	518 (29%)	192 (34%)
Anxiolytiques (N05B)	4016	2087 (20%)	1117 (33%)	607 (34%)	237 (42%)
Antidépresseurs (N06A)	2051	417 (4%)	643 (19%)	661 (37%)	271 (48%)
Système cardiovasculaire (C)	950	209 (2%)	237 (7%)	357 (20%)	175 (31%)
Antipsychotiques (N05A)	318	0 (0%)	68 (2%)	107 (6%)	102 (18%)
Autres médicaments AC	3493	1566 (15%)	1185 (35%)	518 (29%)	192 (34%)

¹ au moins un médicament ayant des propriétés AC délivré.

AC : anticholinergique, **ACB** : Anticholinergic Cognitive Burden scale, **ATC** : classification Anatomique Thérapeutique et Chimique.

La répartition du nombre des médicaments selon les classes thérapeutiques et selon le potentiel AC est détaillée dans le Tableau 7. On remarque que les opioïdes, les médicaments du tractus digestif, ainsi que les médicaments du système cardiovasculaire sont tous des ACB-1. Alors que la majorité des antidépresseurs et des antipsychotiques sont plutôt ACB-2/3. Au total, 61% des médicaments ayant des propriétés AC délivrés aux participants sont des ACB-1, tandis que 39% sont des ACB-2/3.

Tableau 7: Distribution des médicaments selon les classes thérapeutiques et le potentiel AC

Classes thérapeutiques ayant des propriétés AC	Niveau de classification ATC	Nombre de médicaments avec des DCI différents	ACB-1	ACB-2/3
Antihistaminiques	R06A	10	7	3
Opioides	N02A	4	4	0
Tractus digestif et métabolisme	A	4	4	0
Anxiolytiques	N05B	4	3	1
Antidépresseurs	N06A	9	2	7
Système cardiovasculaire	C	14	14	0
Antipsychotiques	N05A	11	4	7
Autres classes		15	5	10
Total		71	43 (61%)	28 (39%)

DCI : Dénomination Commune Internationale. **AC** : anticholinergique. **ACB** : Anticholinergic Cognitive Burden scale, **ATC** : système de classification Anatomique Thérapeutique et Chimique.

Le Tableau 8 montre les associations entre l'exposition cumulée aux médicaments ayant une propriété AC et les z-scores des tests neuropsychologiques. Dans les analyses univariées, l'exposition aux médicaments ayant une propriété AC était associée négativement à tous les z-scores des tests neuropsychologiques pour la plupart des niveaux d'exposition. Dans tous les tests

neuropsychologiques étudiés, la taille d'effet de l'association a augmenté avec l'exposition cumulée aux médicaments ayant une propriété AC (p-tendance <0,001). Après l'ajustement sur les facteurs de confusion, cette association négative reste très significative - quoique moindre - pour les tests des fonctions exécutives, c'est-à-dire la DSST ($\beta=-0.193$ ($p<0.001$)) et la TMT (A : $\beta=-0.167$ ($p<0.001$), B : $\beta=-0.163$ ($p<0.001$)) chez les personnes fortement exposées (> 3 ans) aux médicaments ayant une propriété AC. L'association avec la fluence verbale n'était plus significative après l'ajustement. L'association significative négative a persisté pour les tests de la mémoire épisodique avec une petite taille d'effet (rappel libre immédiat : $\beta=-0.103$ ($p=0.018$) ; rappel libre différé : $\beta=-0.125$ ($p=0.004$)). De plus, après l'ajustement, des associations significatives avec un gradient ont été observées pour les niveaux d'exposition de (1 à 3 ans) et (> 3 ans) dans le DSST et le TMT-A (p-tendance <0,001). Enfin, l'interaction entre l'âge et le potentiel AC que nous avons testé n'était pas significative, donc nous ne l'avons pas inclus dans nos modèles.

Les résultats de l'analyse de sensibilité selon les groupes d'âge (< 65 ans vs ≥ 65 ans) sont représentés dans le Tableau 9. Les participants ≥ 65 ans représentent le 1/5^{ème} (7257 / 34267) de la population étudiée. Les analyses ont montré que l'exposition cumulée aux médicaments ayant des propriétés AC à long terme était associée à des fonctions cognitives plus faibles à la fois chez les participants < 65 ans et ≥ 65 ans. Cependant, les associations concernaient les 3 domaines cognitifs (mémoire épisodique, fluence verbale et fonctions exécutives) chez les participants < 65 ans, tandis que les associations étaient limitées aux fonctions exécutives chez les participants ≥ 65 ans.

Le Tableau 10 nous montre la relation entre l'exposition cumulée aux médicaments ACB-1 et aux médicaments ACB-2/3, séparément, et les fonctions cognitives. L'exposition cumulée aux médicaments ACB-2/3 était négativement associée à la mémoire épisodique : rappel libre différé ($\beta=-0,360$ ($p<0,001$)) avec un effet dose significatif (p-tendance <0,001), alors que l'exposition cumulée aux médicaments ACB-1 était négativement associée aux fonctions exécutives : DSST ($\beta=-0,179$ ($p<0,001$)) (Tableau 10).

Tableau 8: Relation entre l'exposition cumulée aux AC et les fonctions cognitives (n=34 267)

Exposition cumulée aux AC		Mémoire épisodique			Fluence verbale			Fonctions exécutives							
		Rappel libre immédiat	Rappel libre différé		Fluence sémantique	Fluence phonémique		DSST	TMT-A	TMT-B					
		β (SE)	β (SE)		β (SE)	β (SE)		β (SE)	β (SE)	β (SE)					
N		<i>Modèle univariée (sans ajustement)</i>													
Non	18 095	Réf	Réf		Réf	Réf		Réf	Réf		Réf				
< 3 mois	10 437	-0.024 (0.012)	-0.025 (0.012)	*	-0.030 (0.012)	*	-0.010 (0.012)	-0.023 (0.012)	-0.019 (0.012)	-0.027 (0.012)	*				
3-12 mois	3385	-0.092 (0.019)	***	-0.081 (0.019)	***	-0.073 (0.019)	***	-0.045 (0.019)	*	-0.100 (0.019)	***	-0.040 (0.019)	*	-0.073 (0.019)	***
1-3 ans	1786	-0.055 (0.025)	*	-0.076 (0.025)	**	-0.097 (0.025)	***	-0.055 (0.025)	*	-0.160 (0.025)	***	-0.112 (0.025)	***	-0.104 (0.025)	***
> 3 ans	564	-0.189 (0.043)	***	-0.207 (0.043)	***	-0.126 (0.043)	**	-0.151 (0.043)	***	-0.373 (0.043)	***	-0.239 (0.043)	***	-0.275 (0.043)	***
P tendance		***	***		***	***		***	***		***				
N		<i>Ajustement sur les variables du mode de vie ¹</i>													
Non	18 095	Réf	Réf		Réf	Réf		Réf	Réf		Réf				
< 3 mois	10 437	-0.022 (0.012)	-0.024 (0.012)	*	-0.029 (0.012)	*	-0.007 (0.012)	-0.017 (0.012)	-0.020 (0.012)	-0.027 (0.012)	*				
3-12 mois	3385	-0.085 (0.019)	***	-0.077 (0.019)	***	-0.066 (0.019)	***	-0.031 (0.019)	-0.083 (0.019)	***	-0.043 (0.019)	*	-0.071 (0.019)	***	
1-3 ans	1786	-0.043 (0.025)		-0.067 (0.025)	**	-0.083 (0.025)	***	-0.031 (0.025)	-0.131 (0.025)	***	-0.113 (0.025)	***	-0.095 (0.025)	***	
> 3 ans	564	-0.166 (0.043)	**	-0.189 (0.043)	***	-0.102 (0.043)	*	-0.108 (0.043)	-0.311 (0.043)	***	-0.241 (0.043)	***	-0.257 (0.043)	***	
N		<i>Ajustement sur les variables du mode de vie ¹ et de l'état de santé ²</i>													
Non	18 095	Réf	Réf		Réf	Réf		Réf	Réf		Réf				
< 3 mois	10 437	-0.014 (0.012)	-0.016 (0.012)		-0.022 (0.012)	0.000 (0.012)		-0.004 (0.012)	-0.013 (0.012)	-0.017 (0.012)					
3-12 mois	3385	-0.060 (0.019)	**	-0.050 (0.019)	**	-0.039 (0.019)	*	-0.006 (0.019)	-0.035 (0.019)	-0.013 (0.019)		-0.032 (0.019)			
1-3 ans	1786	-0.002 (0.025)		-0.022 (0.025)		-0.041 (0.025)		0.008 (0.025)	-0.050 (0.025)	*	-0.065 (0.025)	*	-0.032 (0.025)		
> 3 ans	564	-0.103 (0.044)	*	-0.125 (0.043)	**	-0.040 (0.043)		-0.054 (0.043)	-0.193 (0.043)	***	-0.167 (0.043)	***	-0.163 (0.043)	***	
P tendance		**	**		**	**		***	***		***				

Les valeurs représentent la différence ajustée des z-scores entre deux groupes. AC : anticholinergique, DSST : Digit Symbol Substitution Test, TMT (A et B) : Trail-Making Test, SE : erreur standard. ¹Variables de mode de vie : vivre en couple, statut tabagique, consommation d'alcool, activité physique, indice de la masse corporelle (IMC). ²Variables de l'état de santé : état de santé général aperçu, symptômes dépressifs, diabète, pathologies respiratoires, pathologies cardiovasculaires, maladies ostéoarticulaire, hypercholestérolémie, cancer. P-value : *, 0.01 to 0.05; **, 0.001 to 0.01; ***, < 0.001. P-tendance : nous avons vérifié s'il existait une relation ordonnée entre les catégories de l'exposition cumulée aux AC et la fonctions cognitives (effet de dose).

Tableau 9: Relation entre l'exposition cumulée aux AC et les fonctions cognitives selon les groupes d'âge (n=34 267).

Exposition cumulée aux médicaments ayant des propriétés AC		Mémoire épisodique			Fluence verbale			Fonctions exécutives		
		Rappel libre immédiat		Rappel libre différé	Fluence sémantique		Fluence phonémique	DSST	TMT-A	TMT-B
		β (SE)		β (SE)	β (SE)		β (SE)	β (SE)	β (SE)	β (SE)
45 à 64 ans (n=27010)										
<i>Non</i>	14289	Réf	Réf	Réf	Réf	Réf	Réf	Réf	Réf	Réf
<i>0_3 mois</i>	8347	-0.008 (0.006)	-0.015 (0.006) *	-0.039 (0.006) ***	-0.003 (0.006)	-0.012 (0.006) *	0.002 (0.006)	-0.008 (0.006)		
<i>3_12 mois</i>	2680	-0.052 (0.009) ***	-0.048 (0.009) ***	-0.059 (0.010) ***	-0.007 (0.010)	0.000 (0.009)	0.007 (0.010)	-0.015 (0.010)		
<i>1_3 ans</i>	1282	-0.016 (0.013)	-0.032 (0.013) *	-0.058 (0.013) ***	0.016 (0.013)	-0.037 (0.013) **	-0.050 (0.013) ***	-0.014 (0.013)		
<i>>3 ans</i>	412	-0.139 (0.022) ***	-0.134 (0.022) ***	-0.047 (0.023) *	-0.059 (0.023) **	-0.221 (0.022) ***	-0.160 (0.023) ***	-0.183 (0.023) ***		
65 ans et plus (n=7257)										
<i>Non</i>	3806	Réf	Réf	Réf	Réf	Réf	Réf	Réf	Réf	Réf
<i>0_3 mois</i>	2090	0.006 (0.013)	0.024 (0.013)	0.035 (0.012) **	0.020 (0.012)	0.001 (0.011)	0.007 (0.010)	0.014 (0.010)		
<i>3_12 mois</i>	705	-0.048 (0.019) *	-0.018 (0.020)	0.044 (0.018) *	0.001 (0.018)	-0.096 (0.017) ***	-0.019 (0.015)	-0.032 (0.016) *		
<i>1_3 ans</i>	504	0.035 (0.022)	0.009 (0.023)	0.009 (0.021)	-0.024 (0.021)	-0.073 (0.020) ***	-0.083 (0.018) ***	-0.071 (0.019) ***		
<i>>3 ans</i>	152	-0.026 (0.039)	-0.106 (0.041) **	-0.026 (0.036)	-0.066 (0.037)	-0.126 (0.034) ***	-0.181 (0.031) ***	-0.111 (0.032) ***		

Analyses ajustées sur les variables du mode de vie ¹ et de l'état de santé ².

Les valeurs représentent la différence ajustée des z-scores entre deux groupes.

AC : anticholinergique. **DSST** : Digit Symbol Substitution Test. **TMT (A et B)**: Trail Making Test. **SE**: erreur standard.

¹ **Variables de mode de vie** : vivre en couple, statut tabagique, consommation d'alcool, activité physique, indice de la masse corporelle (IMC).

² **Variables de l'état de santé** : état de santé général aperçu, symptômes dépressifs, diabète, pathologies respiratoires, pathologies cardiovasculaires, maladies ostéoarticulaire, hypercholestérolémie, cancer.

P-value : *, 0.01 to 0.05; **, 0.001 to 0.01; ***, < 0.001

Tableau 10: Relation entre l'exposition cumulée aux AC et les fonctions cognitives selon la potentiel AC (n=34 267).

Exposition cumulée aux AC	Mémoire épisodique		Fluence verbale		Fonctions exécutives			
	Rappel libre immédiat	Rappel libre différé	Fluence sémantique	Fluence phonémique	DSSST	TMT-A	TMT-B	
	β (SE)	β (SE)	β (SE)	β (SE)	β (SE)	β (SE)	β (SE)	
	Ajustement sur les variables du mode de vie ¹ et de l'état de santé ²							
ACB-1	Non	Réf	Réf	Réf	Réf	Réf	Réf	
	< 3 mois	-0.016 (0.012)	-0.010 (0.012)	-0.020 (0.012)	-0.002 (0.012)	0.002 (0.012)	-0.016 (0.012)	-0.014 (0.012)
	3-12 mois	-0.048 (0.020) *	-0.040 (0.020)	-0.030 (0.020)	-0.011 (0.020)	-0.032 (0.020)	-0.027 (0.020)	-0.037 (0.020)
	1-3 ans	0.041 (0.028)	0.025 (0.028)	-0.030 (0.028)	0.037 (0.028)	-0.047 (0.028)	-0.092 (0.028) **	-0.043 (0.028)
	> 3 ans	-0.056 (0.052)	-0.040 (0.052)	-0.010 (0.052)	-0.107 (0.052) *	-0.179 (0.052) ***	-0.194 (0.052) ***	-0.145 (0.052) **
P tendance					**	***	**	
ACB-2/3 ³	Non	Réf	Réf	Réf	Réf	Réf	Réf	
	< 3 mois	-0.028 (0.020)	-0.040 (0.020)	-0.010 (0.020)	-0.002 (0.020)	-0.013 (0.020)	0.047 (0.020) *	0.002 (0.020)
	3-12 mois	-0.090 (0.042) *	-0.110 (0.042) *	-0.070 (0.042)	-0.026 (0.042)	-0.082 (0.041) *	-0.025 (0.042)	-0.025 (0.042)
	1-3 ans	-0.141 (0.048) **	-0.150 (0.048) **	-0.050 (0.048)	-0.081 (0.048)	-0.060 (0.047)	-0.026 (0.048)	-0.045 (0.047)
	> 3 ans	-0.159 (0.109)	-0.360 (0.109) ***	-0.090 (0.109)	0.138 (0.109)	-0.165 (0.108)	-0.034 (0.109)	-0.160 (0.108)
P tendance	***	***			*			

Les valeurs représentent la différence ajustée des z-scores entre deux groupes. AC : anticholinergique, DSSST : Digit Symbol Substitution Test, TMT (A et B) : Trail Making Test, SE : erreur standard.

¹ Variables de mode de vie : vivre en couple, statut tabagique, consommation d'alcool, activité physique, indice de la masse corporelle (IMC).

² Variables de l'état de santé : état de santé général aperçu, symptômes dépressifs, diabète, pathologies respiratoires, pathologies cardiovasculaires, maladies ostéoarticulaire, hypercholestérolémie, cancer.

³ L'activité anticholinergique a été évaluée à l'aide de l'échelle de la charge cognitive anticholinergique, avec des scores de 2 et 3 (effet anticholinergique de modéré à fort) regroupés dans un seul groupe (ACB-2/3).

P-value : *, 0.01 to 0.05; **, 0.001 to 0.01; ***, < 0.001 **P-tendance** : nous avons vérifié s'il existait une relation ordonnée entre les catégories de l'exposition cumulée aux anticholinergiques et les fonctions cognitives (effet de dose).

L'association entre l'exposition cumulée aux médicaments ayant une propriété AC et les fonctions cognitives était hétérogène selon les classes thérapeutiques (Tableau 11). Les analyses montrées dans le Tableau 11 sont ajustées sur les variables du mode de vie et sur l'état de santé.

Pour les fonctions exécutives, l'association était importante chez les antipsychotiques (DSST : $\beta=-0,658$ ($p<0,001$) ; TMT-A : $\beta=-0,590$ ($p<0,001$) ; TMT-B : $\beta=-0,511$ ($p<0,001$)), petite et moyenne chez les médicaments visant le tube digestif et le métabolisme (DSST : $\beta=-0,154$ ($p=0,17$) ; TMT-A : $\beta=-0,287$ ($p=0,01$) ; TMT-B : $\beta=-0,344$ ($p=0,002$)) et petite chez les anxiolytiques (DSST : $\beta=-0,197$ ($p=0,005$) ; TMT-A : $\beta=-0,176$ ($p=0,01$) ; TMT-B : $\beta=-0,170$ ($p=0,01$)).

Concernant la mémoire épisodique, elle était moyenne chez les antipsychotiques (rappel libre immédiat : $\beta=-0,433$ ($p<0,001$) ; rappel libre différé : $\beta=-0,493$ ($p<0,001$)) et faible chez les opioïdes (rappel libre immédiat : $\beta=-0,161$ ($p=0,15$) ; rappel libre différé : $\beta=-0,101$ ($p=0,37$)) et anxiolytiques (rappel libre différé : $\beta=-0,185$ ($p=0,01$)).

Seule l'exposition aux antipsychotiques a été associée à une diminution de la fluence verbale (fluence sémantique : $\beta=-0,380$ ($p<0,001$) ; fluence phonémique : $\beta=-0,262$ ($p=0,009$)). On a observé un effet dose significatif dans tous les scores neuropsychologiques à propos de l'exposition aux antipsychotiques (Tableau 11) : par exemple, la taille d'effet du DSST dans le groupe > 1 an ($\beta=-0,658$ ($p<0,001$)) était presque le double de celle du groupe < 1 an ($\beta=-0,347$ ($p<0,001$)) (p -tendance $<0,001$).

Il est à noter qu'aucun lien significatif n'a été établi entre l'exposition aux antihistaminiques, antidépresseurs, ou aux médicaments pour le système cardiovasculaire et les fonctions cognitives.

Tableau 11: Relation entre l'exposition cumulée aux AC et les fonctions cognitives selon les classes thérapeutiques (n=34 267), ajustée sur le mode de vie et l'état de santé.

Exposition cumulée aux AC			Mémoire épisodique				Fluence verbale				Fonctions exécutives					
			Rappel libre immédiat		Rappel libre différé		Fluence sémantique		Fluence phonémique		DSST		TMT-A		TMT-B	
			β (SE)	p	β (SE)	p	β (SE)	p	β (SE)	p	β (SE)	p	β (SE)	p	β (SE)	p
Antihistaminiques	Non	26385	Réf		Réf		Réf		Réf		Réf		Réf		Réf	
	<1 an	7298	0.015 (0.014)		0.009 (0.014)		-0.007 (0.014)		0.010 (0.014)		0.015 (0.014)		0.024 (0.014)		0.027 (0.014)	*
	≥ 1 an	584	0.027 (0.042)		0.058 (0.042)		-0.020 (0.042)		-0.003 (0.042)		0.037 (0.042)		0.011 (0.042)		0.049 (0.042)	
Opioides	Non	29284	Réf		Réf		Réf		Réf		Réf		Réf		Réf	
	<1 an	4902	-0.040 (0.016)	*	-0.048 (0.016)	**	-0.004 (0.016)		-0.016 (0.016)		-0.013 (0.016)		-0.005 (0.016)		-0.018 (0.016)	
	≥ 1 an	81	-0.161 (0.112)		-0.101 (0.112)		0.094 (0.112)		0.182 (0.112)		0.014 (0.112)		0.094 (0.112)		0.085 (0.112)	
Tractus digestif et métabolisme	Non	29554	Réf		Réf		Réf		Réf		Réf		Réf		Réf	
	<1 an	4635	0.014 (0.016)		0.011 (0.016)		0.006 (0.016)		-0.007 (0.016)		0.015 (0.016)		0.005 (0.016)		-0.019 (0.016)	
	≥ 1 an	78	0.099 (0.114)		-0.082 (0.114)		-0.024 (0.114)		-0.130 (0.114)		-0.154 (0.114)		-0.287 (0.114)	*	-0.344 (0.114)	**
Anxiolytiques	Non	30251	Réf		Réf		Réf		Réf		Réf		Réf		Réf	
	<1 an	3812	-0.043 (0.018)	*	-0.044 (0.018)	*	-0.007 (0.018)		0.011 (0.018)		-0.005 (0.018)		0.008 (0.018)		-0.014 (0.018)	
	≥ 1 an	204	-0.060 (0.072)		-0.185 (0.072)	*	-0.060 (0.072)		-0.024 (0.072)		-0.197 (0.072)	**	-0.176 (0.072)	*	-0.170 (0.072)	*
Antidépresseurs	Non	32216	Réf		Réf		Réf		Réf		Réf		Réf		Réf	
	<1 an	1427	-0.022 (0.028)		-0.012 (0.028)		-0.030 (0.028)		-0.012 (0.028)		0.006 (0.028)		0.058 (0.028)	*	0.049 (0.028)	
	≥ 1 an	624	0.014 (0.042)		-0.034 (0.042)		0.039 (0.042)		-0.010 (0.042)		0.018 (0.042)		-0.014 (0.042)		-0.017 (0.042)	
Système cardiovasculaire	Non	33317	Réf		Réf		Réf		Réf		Réf		Réf		Réf	
	<1 an	537	-0.033 (0.044)		0.003 (0.044)		-0.002 (0.044)		0.006 (0.044)		-0.045 (0.044)		-0.087 (0.044)	*	-0.075 (0.044)	
	≥ 1 an	413	0.052 (0.050)		0.144 (0.050)	**	0.027 (0.050)		-0.001 (0.050)		-0.080 (0.050)		-0.085 (0.050)		-0.028 (0.050)	
Antipsychotiques	Non	33949	Réf		Réf		Réf		Réf		Réf		Réf		Réf	
	<1 an	217	-0.146 (0.069)	*	-0.177 (0.069)	*	-0.183 (0.069)	**	-0.049 (0.069)		-0.347 (0.069)	***	-0.148 (0.069)	*	-0.268 (0.069)	***
	≥ 1 an	101	-0.433 (0.101)	***	-0.493 (0.101)	***	-0.380 (0.101)	***	-0.262 (0.101)	**	-0.658 (0.101)	***	-0.590 (0.101)	***	-0.511 (0.101)	***
Autres médicaments AC	Non	30774	Réf		Réf		Réf		Réf		Réf		Réf		Réf	
	<1 an	3235	-0.015 (0.019)		-0.038 (0.019)	*	0.017 (0.019)		0.012 (0.019)		-0.022 (0.019)		-0.037 (0.019)	*	-0.001 (0.019)	
	≥ 1 an	258	-0.082 (0.063)		-0.057 (0.063)		-0.054 (0.063)		0.007 (0.063)		-0.086 (0.063)		-0.090 (0.063)		-0.054 (0.063)	

Analyse ajustée sur les variables du mode de vie¹ et de l'état de santé².

Les valeurs représentent la différence ajustée des z-scores entre deux groupes.

AC : anticholinergique, DSST : Digit Symbol Substitution Test, TMT (A et B) : Trail-Making-Test, SE : erreur standard.

¹ Variables de mode de vie : vivre en couple, statut tabagique, consommation d'alcool, activité physique, indice de la masse corporelle (IMC).

² Variables de l'état de santé : état de santé général aperçu, symptômes dépressifs, diabète, pathologies respiratoires, pathologies cardiovasculaires, maladies ostéoarticulaire, hypercholestérolémie, cancer.

P-value : *, 0.01 to 0.05; **, 0.001 to 0.01; ***, < 0.001

P-tendance : nous avons vérifié s'il existait une relation ordonnée entre les catégories de l'exposition cumulée aux anticholinergiques et les fonctions cognitives (effet de dose).

Dans l'analyse de sensibilité I, après l'exclusion des participantes ayant eu des délivrances d'antipsychotiques, nous avons constaté que la taille d'effet de l'association entre l'exposition cumulée globale aux médicaments ayant une propriété AC et les fonctions cognitives chez les participantes les plus exposées (>3 ans) est presque réduite de moitié par rapport à l'analyse principale (prenant en considération les participants ayant des délivrances d'antipsychotiques) (Tableau 12).

En outre, l'analyse de sensibilité II effectuée exclusivement sur les médicaments ACB-1 (Tableau 13) montre des résultats très similaires au Tableau 11 avec un effet important des antipsychotiques.

Tableau 12: « Analyse de sensibilité I » Relation entre l'exposition cumulée aux AC et les fonctions cognitives en excluant les participants ayant reçu des antipsychotiques (n=33 949).

Exposition cumulée aux médicaments ayant des propriétés AC		Mémoire épisodique		Fluence verbale		Fonctions exécutives		
		Rappel libre immédiat	Rappel libre différé	Fluence sémantique	Fluence phonémique	DSST	TMT-A	TMT-B
		β (SE)	β (SE)	β (SE)	β (SE)	β (SE)	β (SE)	β (SE)
<i>Non</i>	18 095	Réf	Réf	Réf	Réf	Réf	Réf	Réf
<i><3 mois</i>	10 390	-0.014 (0.012)	-0.016 (0.012)	-0.021 (0.012)	0.000 (0.012)	-0.002 (0.012)	-0.013 (0.012)	-0.015 (0.012)
<i>3-12 mois</i>	3322	-0.057 (0.019) **	-0.047 (0.019) *	-0.037 (0.019)	-0.005 (0.019)	-0.028 (0.019)	-0.009 (0.019)	-0.026 (0.019)
<i>1-3 ans</i>	1682	0.019 (0.026)	0.003 (0.026)	-0.023 (0.026)	0.017 (0.026)	-0.020 (0.026)	-0.037 (0.026)	-0.006 (0.026)
<i>>3 ans</i>	460	-0.049 (0.048)	-0.050 (0.048)	0.013 (0.048)	-0.035 (0.048)	-0.104 (0.048) *	-0.097 (0.048) *	-0.089 (0.048)

Analyse ajustée sur les variables de mode de vie ¹ et de l'état de santé ²

Les valeurs représentent la différence ajustée des z-scores entre deux groupes.

AC : anticholinergique, DSST : Digit Symbol Substitution Test, TMT (A et B) : Trail Making Test, SE : erreur standard.

¹Variables de mode de vie : vivre en couple, statut tabagique, consommation d'alcool, activité physique, indice de la masse corporelle (IMC).

²Variables de l'état de santé : état de santé général aperçu, symptômes dépressifs, diabète, pathologies respiratoires, pathologies cardiovasculaires, maladies ostéoarticulaire, hypercholestérolémie, cancer.

P-value : *, 0.01 to 0.05; **, 0.001 to 0.01; ***, < 0.001

Tableau 13: « Analyse de sensibilité II » Relation entre l'exposition cumulée aux AC et les fonctions cognitives selon la classe thérapeutique, analyse restreinte aux médicaments ACB-1 (n=30315).

Exposition cumulée aux médicaments ayant des propriétés AC			Mémoire épisodique			Fluence verbale			Fonctions exécutives				
			Rappel libre immédiat		Rappel libre différé	Fluence sémantique		Fluence phonémique	DSST		TMT-A		TMT-B
			β (SE)		β (SE)	β (SE)		β (SE)	β (SE)		β (SE)		β (SE)
Antihistaminiques	Non	24230	Réf		Réf	Réf		Réf	Réf		Réf		
	<1 an	5670	0.020 (0.007) **	0.004 (0.007)	-0.010 (0.007)	0.012 (0.007)	0.014 (0.007) *	0.024 (0.007) ***	0.031 (0.007) ***				
	≥ 1 an	415	0.048 (0.022) *	0.050 (0.022) *	-0.038 (0.022)	0.022 (0.022)	0.056 (0.022) *	0.036 (0.022)	0.081 (0.022) ***				
Opioides	Non	26486	Réf		Réf	Réf		Réf	Réf		Réf		
	<1 an	3793	-0.038 (0.008) ***	-0.041 (0.008) ***	-0.002 (0.008)	-0.010 (0.008)	-0.003 (0.008)	-0.002 (0.008)	-0.014 (0.008)				
	≥ 1 an	36	-0.208 (0.074) **	-0.018 (0.074)	0.076 (0.075)	0.162 (0.075) *	-0.016 (0.074)	0.134 (0.074)	-0.003 (0.075)				
Tractus digestif et métabolisme	Non	26670	Réf		Réf	Réf		Réf	Réf		Réf		
	<1 an	3594	0.017 (0.008) *	0.012 (0.008)	-0.003 (0.008)	-0.005 (0.008)	0.009 (0.008)	-0.017 (0.008) *	-0.027 (0.008) ***				
	≥ 1 an	51	0.134 (0.063) *	-0.065 (0.062)	-0.115 (0.063)	-0.133 (0.063) *	-0.146 (0.062) *	-0.197 (0.063) **	-0.276 (0.063) ***				
Anxiolytiques	Non	28596	Réf		Réf	Réf		Réf	Réf		Réf		
	<1 an	1643	-0.048 (0.012) ***	-0.045 (0.012) ***	-0.035 (0.012) **	0.001 (0.012)	-0.004 (0.011)	-0.017 (0.012)	-0.012 (0.012)				
	≥ 1 an	76	-0.095 (0.052)	-0.157 (0.051) **	0.021 (0.052)	0.019 (0.052)	-0.103 (0.051) *	-0.098 (0.052)	-0.119 (0.052) *				
Antidépresseurs	Non	29881	Réf		Réf	Réf		Réf	Réf		Réf		
	<1 an	265	-0.001 (0.028)	0.022 (0.028)	0.052 (0.028)	0.107 (0.028) ***	0.069 (0.028) *	0.090 (0.028) **	0.058 (0.028) *				
	≥ 1 an	169	0.068 (0.035)	-0.047 (0.035)	0.103 (0.035) **	0.070 (0.035) *	-0.087 (0.035) *	-0.141 (0.035) ***	-0.114 (0.035) **				
Système cardiovasculaire	Non	29579	Réf		Réf	Réf		Réf	Réf		Réf		
	<1 an	410	-0.092 (0.022) ***	0.001 (0.022)	-0.020 (0.022)	0.032 (0.022)	-0.046 (0.022) *	-0.090 (0.022) ***	-0.075 (0.022) ***				
	≥ 1 an	326	0.076 (0.025) **	0.139 (0.025) ***	0.042 (0.025)	0.001 (0.025)	-0.097 (0.025) ***	-0.116 (0.025) ***	-0.043 (0.025)				
Antipsychotiques	Non	30247	Réf		Réf	Réf		Réf	Réf		Réf		
	<1 an	50	-0.249 (0.063) ***	-0.245 (0.063) ***	-0.151 (0.064) *	-0.262 (0.064) ***	-0.286 (0.063) ***	-0.018 (0.063)	-0.356 (0.064) ***				
	≥ 1 an	18	-0.210 (0.105) *	-0.496 (0.105) ***	-0.700 (0.106) ***	-0.378 (0.106) ***	-0.968 (0.105) ***	-0.761 (0.105) ***	-0.627 (0.106) ***				
Autres médicaments AC	Non	28235	Réf		Réf	Réf		Réf	Réf		Réf		
	<1 an	1963	-0.022 (0.011) *	-0.040 (0.011) ***	0.008 (0.011)	-0.005 (0.011)	-0.025 (0.011) *	-0.056 (0.011) ***	-0.017 (0.011)				
	≥ 1 an	117	0.040 (0.041)	0.017 (0.041)	-0.055 (0.042)	0.101 (0.042) *	-0.072 (0.041)	-0.078 (0.041)	-0.045 (0.042)				

Analyse ajustée sur les variables de mode de vie¹ et de l'état de santé².

Les valeurs représentent la différence ajustée des z-scores entre deux groupes.

AC : anticholinergique, **DSST** : Digit Symbol Substitution Test, **TMT (A et B)** : Trail Making Test, **SE** : erreur standard.

¹ **Variables de mode de vie** : vivre en couple, statut tabagique, consommation d'alcool, activité physique, indice de la masse corporelle (IMC).

² **Variables de l'état de santé** : état de santé général aperçu, symptômes dépressifs, diabète, pathologies respiratoires, pathologies cardiovasculaires, maladies ostéoarticulaire, hypercholestérolémie, cancer.

P-value : *, 0.01 to 0.05; **, 0.001 to 0.01; ***, < 0.001

3.4 Discussion et conclusion

Cette étude transversale portant sur 34267 personnes âgées de 45 ans et plus montre une association négative entre l'exposition cumulée globale aux médicaments ayant une propriété AC et les fonctions cognitives. Cette association était moyenne pour les fonctions exécutives (DSST, TMT-A et TMT-B) et moins prononcée pour la mémoire épisodique (rappel libre immédiat et différé). A notre connaissance, la présente étude est la première à rapporter une telle association chez les adultes d'âge moyen, conformément à ce qui a été observé chez les personnes âgées, que ce soit en rapport avec des fonctions exécutives basses (135), à la mémoire épisodique (166) ou au risque de démence (8,119).

L'autre résultat innovateur de notre étude est que l'association entre l'exposition aux médicaments ayant une propriété AC et les fonctions cognitives est très hétérogène selon les classes thérapeutiques : la taille d'effet de l'association était moyenne pour les antipsychotiques, et petite pour les opioïdes, les anxiolytiques ainsi que les médicaments ciblant le système gastro-intestinal et le métabolisme. Plus précisément, une proportion importante de l'association entre l'exposition cumulée globale aux médicaments ayant une propriété AC et les fonctions cognitives semble attribuable aux personnes exposées aux antipsychotiques.

Forces et limites

À notre connaissance, il s'agit de la première étude évaluant l'association entre l'exposition aux médicaments ayant une propriété AC et les fonctions cognitives chez une population aussi jeune. La plupart des études antérieures sur les médicaments ayant des propriétés AC et la cognition portaient sur des personnes âgées de 65 ans ou plus, alors que cette étude portait sur des personnes de 45 à 70 ans (âge moyen : 57,8 ans). De plus, cette étude combine des données de haute qualité sur les fonctions cognitives et l'exposition aux médicaments ayant une propriété AC. D'un côté, l'ensemble des tests neuropsychologiques a été administré par des neuropsychologues formés. De l'autre côté, les bases de données médico-administratives des remboursements nous permettent la quantification précise des doses de médicaments ayant une propriété AC, cela limitera l'impact d'un éventuel biais de mémorisation. De plus, la grande taille de l'échantillon a fourni une puissance statistique suffisante pour considérer séparément les classes thérapeutiques, contrairement à la plupart des études observationnelles antérieures qui reposaient sur des analyses regroupant l'ensemble des médicaments ayant une propriété AC sans tenir compte de la classe thérapeutique.

Nous avons étudié l'association entre l'exposition cumulée aux médicaments ayant une propriété AC et les fonctions cognitives en fonction de leur potentiel AC et de leur classe thérapeutique et avons mis en évidence une hétérogénéité importante de cette association entre les

Usage des médicaments ayant des propriétés AC et performances cognitives chez les 45 ans et plus | 94 scores ACB et entre les classes thérapeutiques. Par ailleurs, nous avons utilisé une approche plus précise que le simple calcul de la charge AC qui ne prend en compte ni la dose du médicament ni la durée d'exposition. Un autre point fort de notre étude est le large éventail de variables recueillies sur les participants de la cohorte CONSTANCES, ce qui nous a permis d'ajuster nos analyses sur de nombreux facteurs de confusion potentiellement associés à la fonction cognitive ou à la prescription de médicaments ayant une propriété AC. Enfin, l'analyse de la relation dose-effet fournit un argument supplémentaire pour discuter d'une association causale. Dans la littérature, les auteurs l'ont déjà utilisé et ont trouvé une association dose-effet entre l'usage global de médicaments ayant des propriétés AC et les fonctions cognitives (8).

L'une des limites de notre étude est que la quantification de l'exposition aux médicaments ayant une propriété AC était fondée sur la quantité de médicaments délivrée et non sur la quantité réellement consommée par les participants. Toutefois, ce biais peut être limité dans le cas des participants qui reçoivent régulièrement des délivrances (prescriptions régulières d'ordonnances). Par conséquent, il est très peu probable que cela ait une incidence sur nos constatations. Une autre limite est que nous n'avons pas inclus les médicaments pour lesquels il n'existait pas de DDD, c'est-à-dire les solutions oculaires et les glucocorticoïdes topiques. Ces médicaments sont principalement topiques et ne représentaient que 3 % des médicaments ayant des propriétés AC distribués aux participants de l'étude. Par conséquent, il est peu probable que leur exclusion ait un effet important sur nos résultats. En outre, les médicaments non remboursables n'ont pas été pris en compte en raison du manque de l'information dans les bases de données de remboursement. Enfin, comme notre étude porte sur les effets secondaires des traitements plutôt que sur leur efficacité, nous n'avons pas corrigé nos résultats pour les comparaisons multiples, puisqu'on préfère identifier une association par erreur plutôt que de manquer de puissance et conclure à l'absence d'effets secondaires.

Cette pratique est conforme à la littérature en épidémiologie observationnelle (167). Cependant, étant donné ce point, il est possible que certains de nos résultats soient faussement positifs, surtout lorsque la taille d'effet est petite.

Comparaison avec d'autres études

Les études antérieures portant sur l'association entre l'exposition aux médicaments ayant une propriété AC et les fonctions cognitives ont été menées chez des sujets de 65 ans et plus (132,159,161,168) Toutefois, le fait de se concentrer sur les personnes âgées peut être associé à un biais protopathique potentiel, notamment avec les psychotropes. En effet, ces médicaments peuvent être prescrits pour traiter les premiers symptômes d'une maladie cognitive sous-jacente. L'étude de cette association au sein d'une population plus jeune pourrait réduire ce biais protopathique.

De plus, peu d'études ont fait la distinction entre les médicaments en fonction du potentiel AC (160). Afin de classer les médicaments selon le potentiel AC, nous avons choisi d'utiliser l'échelle ACB, largement utilisée dans les études sur le vieillissement cognitif (118,163,169), plutôt que d'autres échelles valides puisqu'elle prend en considération à la fois les critères biologiques et les critères cliniques (voire chapitre 1.1.3.7).

L'étude américaine de (Campbell et al, 2010), réalisée sur 1652 participants (>70 ans), a montré une association significative entre l'exposition aux médicaments ACB-2/3 et les fonctions cognitives basses contrairement aux médicaments ACB-1 où il n'y avait pas d'association significative (120). De même la cohorte anglaise de (Fox et al), réalisée sur 12423 participants (>65 ans), a montré également des résultats similaires à l'étude de Campbell et al (121). Cependant, les 2 études de cohorte précédentes n'avaient pas pris en considération la durée et la dose des médicaments étudiés. Par contre, dans notre étude, l'exposition aux médicaments ACB-1 était significativement associée à une altération des fonctions cognitives, en particulier celles qui évaluaient les fonctions exécutives. Toutefois, il faut être prudent dans les interprétations, car les tests neuropsychologiques utilisés dans ces deux études diffèrent de ceux de notre étude. Néanmoins, l'association entre les performances cognitives basses et l'exposition aux médicaments ACB-1 serait d'une importance clinique considérable, puisque ces médicaments sont les AC les plus prescrits. En effet, parmi les participants de l'étude, 45% avaient reçu au moins un ACB-1 au cours des 3 années précédant leur inclusion dans la cohorte contre 12% de ceux qui avaient reçu au moins un ACB-2/3.

À notre connaissance, cette étude est la première qui a évalué l'association entre l'exposition aux médicaments ayant une propriété AC et les fonctions cognitives séparément pour chaque classe thérapeutique. Le regroupement des classes thérapeutiques permet une augmentation de la puissance statistique, mais ne permet pas d'étudier l'association entre une classe thérapeutique donnée et les fonctions cognitives (131). Par exemple, dans notre étude, aucune association significative n'a été trouvée entre l'exposition aux antihistaminiques, les antidépresseurs, les médicaments cardiovasculaires et les fonctions cognitives. En revanche, la taille d'effet de cette association était moyenne chez les antipsychotiques, petite chez les anxiolytiques et les opioïdes (pour la mémoire épisodique) et moyenne chez les médicaments visant le tractus gastro-intestinal et le métabolisme (pour les fonctions exécutives). Ainsi, l'association entre l'exposition aux médicaments ayant une propriété AC et les fonctions cognitives variait considérablement d'une classe thérapeutique à l'autre. Ces variations peuvent découler de différences dans le potentiel AC, d'effets non AC spécifiques à chaque médicament et/ou d'indications de la prescription de médicaments ayant des propriétés AC. Par exemple, il existe des preuves d'altération des fonctions cognitives chez les utilisateurs d'antipsychotiques, mais on n'a pas déterminé si cette constatation était liée à la classe

Usage des médicaments ayant des propriétés AC et performances cognitives chez les 45 ans et plus | 96 thérapeutique (c.-à-d. le biais d'indication, la schizophrénie est associée à une dysfonction cognitive) ou aux propriétés AC (170). De même, les anxiolytiques (benzodiazépines) et les opioïdes sont associés à un risque accru de MA et de démence, respectivement, mais les mécanismes sous-jacents ne l'étaient pas davantage (164,171).

L'une des principales constatations de notre étude est que la taille d'effet de l'association entre l'exposition cumulée aux médicaments ayant une propriété AC et les fonctions cognitives était beaucoup plus faible dans l'analyse de sensibilité après exclusion des participants ayant reçu des délivrances d'antipsychotiques. Cette constatation suggère que les antipsychotiques ont joué un rôle important dans cette association. Toutefois, il reste à clarifier si cette association est principalement due aux propriétés AC de ces médicaments, à des propriétés communes à tous les antipsychotiques (y compris ceux qui n'ont pas de propriétés AC) ou à un biais d'indication. Le même problème se pose pour les anxiolytiques, les médicaments ciblant le tractus gastro-intestinal et les opioïdes.

Les performances cognitives basses (mémoire épisodique et fonctions exécutives) montrées par les études citées précédemment peuvent entraîner une détérioration marquée de la qualité de vie et un changement possible vers une invalidité sociale. Compte tenu des résultats de notre étude, qui prend en considération uniquement les médicaments ayant des propriétés AC, on ne peut pas encourager les praticiens à prescrire des médicaments sans propriétés AC au détriment des médicaments ayant des propriétés AC. Des futures études comparant des médicaments avec et sans propriétés AC au sein de la même classe thérapeutique pourrait aider à faire la distinction entre ces explications possibles. De même, l'intervention éventuelle de l'interaction entre les médicaments devra être étudiée dans des travaux ultérieurs.

Conclusion

L'impact des médicaments ayant une propriété AC sur les fonctions cognitives et sur les TNC majeurs a été largement étudié chez les personnes âgées. Cette étude a montré une association négative entre l'exposition cumulée globale aux médicaments ayant une propriété AC et les fonctions cognitives chez les adultes d'âge moyen, ce qui suggère que cet impact peut être observé plusieurs années avant l'apparition des symptômes cliniques. Toutefois, cette association était très hétérogène selon le potentiel AC et selon les classes thérapeutiques. Il est important de noter que les antipsychotiques ont contribué à une grande partie de cette association. Des futures études devraient examiner plus en détail l'implication des médicaments ayant des propriétés AC sur les fonctions cognitives au sein de chaque classe thérapeutique.

4 Activité AC des psychotropes et performances cognitives basses

Dans ce chapitre nous allons nous focaliser sur l'activité anticholinergique des psychotropes (antidépresseurs, anxiolytiques, et antipsychotiques) qui ont contribué à l'association étudiée dans le chapitre précédent.

4.1 Introduction

Des études antérieures avaient suggéré que l'usage des médicaments ayant une propriété AC (AC+) pourraient induire des troubles neurocognitifs chez des individus en bonne santé (172) et pourrait avoir des effets secondaires sur les fonctions cognitives après seulement deux mois de traitement (131). Cependant les effets cognitifs liés à cette activité AC demeurent mal connus, particulièrement chez les adultes d'âge moyen. De plus, la plupart des études qui ont étudié l'association entre les médicaments AC+ et les troubles neurocognitifs n'ont pas déterminé si cet effet était spécifiquement lié à l'activité AC du ou des médicaments pris par les patients, ou était partagé par tous les médicaments de la même classe thérapeutique, ou était simplement expliqué par la maladie sous-jacente. En fait, la plupart de ces études ont analysé les médicaments ayant une propriété AC comme un groupe homogène (c.-à-d. tous les médicaments AC+ ensemble). Seules quelques études ont évalué ces traitements en fonction de leur classe thérapeutique et aucune n'a utilisé de médicament comparateur dans la même classe thérapeutique (173,174).

En effet, les psychotropes AC+, comme certains anxiolytiques, antidépresseurs et antipsychotiques, peuvent altérer les fonctions cognitives en raison de leurs propres propriétés thérapeutiques et non de leur propriété AC, et/ou sont indiqués dans les pathologies ou symptômes fréquemment associés à des performances cognitives basses (175–177).

Les psychotropes figurent parmi les médicaments les plus prescrits en France (178,179), et certains d'entre eux peuvent exprimer une activité AC (180). Paradoxalement, alors que les médicaments pro-cholinergiques sont utilisés pour traiter la démence (181), les psychotropes ayant une propriété AC potentielle sont fréquemment utilisés chez les sujets présentant les symptômes de démence ou en phase prodromique. Par exemple, la dépression et l'anxiété ont été associées à l'apparition de la démence dans les années précédant le diagnostic (182), alors que les antipsychotiques sont fréquemment utilisés chez les patients atteints de démence et de troubles du comportement (183). Le fait de savoir si l'activité AC de certains psychotropes affecte réellement ou non les fonctions cognitives permettrait de prendre en compte cet effet dans le choix des molécules qui seront prescrites pour les patients.

Le but de notre étude est de déterminer si l'exposition aux psychotropes AC+ (antidépresseurs, anxiolytiques et antipsychotiques) est associée à une fréquence plus élevée de troubles neurocognitifs comparativement aux médicaments AC- de la même classe thérapeutique, ce qui permet de contrôler leurs effets et indications dans la même classe thérapeutique.

4.2 Matériels et méthodes

Nous avons effectué la présente étude grâce aux données de la phase d'inclusion de la cohorte CONSTANCES (n=42 635 participants âgés de 45 à 70 ans et inclus entre janvier 2012 et octobre 2017) qui sont chaînées à la base de données du SNDS.

Les informations concernant la cohorte CONSTANCES et la base de données SNDS ont été décrites précédemment (chapitre 2.1 « sources de données »).

4.2.1 Exposition aux psychotropes ayant ou non une activité AC (AC+ / AC-)

Pour cette étude, l'exposition aux psychotropes a été définie comme une utilisation cumulée pendant plus de trois mois au cours des trois ans précédant l'évaluation cognitive (nous avons pris en considération ce seuil de 3 mois, qui correspond à 1 boîte/an, nous avons choisi ce seuil pour étudier les utilisateurs réguliers de psychotropes, et non les utilisateurs occasionnels, car nous voulons étudier les effets à long terme). Les personnes exposées ont ensuite été réparties en trois groupes selon la classification ATC : 1) les participants exposés aux antidépresseurs (ATC-3^{ème} niveau : N06A) ; 2) les participants exposés aux anxiolytiques (ATC-3^{ème} niveau : N05B) ; et 3) les participants exposés aux antipsychotiques (ATC-3^{ème} niveau : N05A, sans le lithium). Dans chacune de ces trois classes thérapeutiques, nous avons identifié les molécules ayant une activité AC (AC+) ou non (AC-) en utilisant l'échelle ACB (120,180), ce qui a permis, dans chacune des trois classes thérapeutiques, de considérer séparément : (i) les participants exposés uniquement aux médicaments AC+, et (ii) ceux exposés uniquement aux médicaments AC-. Afin d'optimiser les comparaisons entre les groupes AC+ et AC-, les participants qui prenaient à la fois des médicaments AC+ et AC- ont été exclus.

Pour évaluer l'exposition cumulée aux psychotropes AC- et AC+ nous avons utilisé la méthode décrite dans le chapitre (2.2).

4.2.2 Performances cognitives basses

Chaque score neuropsychologique a été normalisé en fonction de l'âge, du sexe et du niveau d'études en utilisant les données de tous les sujets dont les scores neuropsychologiques étaient disponibles au moment de l'inclusion dans la cohorte CONSTANCES (c.-à-d. 42635 sujets Figure 15) pour obtenir les z-scores (155). Nous avons ensuite défini les performances cognitives basses (oui/non), pour chaque test neuropsychologique, comme un z-score inférieur à un écart-type en dessous de la moyenne (< moyenne -1 ET) (184).

4.2.3 Les variables d'ajustement

Dans cette étude, nous avons pris en compte les facteurs de confusion suivants :

- (i) Facteurs sociodémographiques : âge, sexe et niveau d'études.
- (ii) Facteurs liés au mode de vie : vivre en couple, tabagisme, consommation d'alcool (abstinence, modérée « définie comme ≤ 3 verres par jour pour les hommes et ≤ 2 verres par jour pour les femmes », et excessive si supérieure), activité physique, indice de la masse corporelle et durée du sommeil moyenne par nuit (heures).
- (iii) Facteurs liés à l'état de santé : état de santé autoévalué selon l'échelle de Likert de 1 (très bon) à 8 (très mauvais), symptômes dépressifs selon l'échelle du Center for Epidemiologic Studies-Depression (CES-D) avec un cut-off ≥ 19 (185), diabète (glycémie à jeun $\geq 7,2$ mmol/l ou délivrance de médicaments antidiabétiques), maladies respiratoires (asthme ou maladie pulmonaire obstructive chronique), maladies cardiovasculaires (infarctus du myocarde, angine de poitrine, insuffisance cardiaque, artérite des membres inférieurs, accident vasculaire cérébral ou chirurgie cardiovasculaire), troubles musculosquelettiques, hypercholestérolémie (réponse à un auto-questionnaire ou délivrance des médicaments hypolipémiants), antécédents de cancer, affections de longue durée (ALD), délivrance de médicaments antispasmodiques urinaires, nombre de médicaments délivrés et hospitalisation suite à des symptômes psychiatriques pendant les 3 ans précédant l'inclusion.

De plus, la dyskinésie tardive (mouvements répétitifs involontaires qui affectent principalement la région buccale et éventuellement les membres) est l'un des effets secondaires causés par les antipsychotiques, surtout s'ils sont administrés pour une longue période (186). Pour contrer cet effet indésirable, des médicaments anticholinergiques (antiparkinsoniens) peuvent être prescrits. De ce fait, nous avons pris en considération la délivrance des médicaments anticholinergiques (ATC-3ème niveau : N04A) dans nos analyses.

4.2.4 Analyses statistiques

Nous avons comparé les caractéristiques des participants en fonction des sous-groupes de médicaments dans chaque classe thérapeutique (antidépresseurs AC- vs antidépresseurs AC+, anxiolytiques AC- vs anxiolytiques AC+, et antipsychotiques AC- vs antipsychotiques AC+) à l'aide du test T de Student pour les variables continues et du test du χ^2 pour les variables catégorielles.

Nous avons utilisé des modèles de régression logistique multiple pour estimer les odds-ratio (OR) et les intervalles de confiance IC à 95 % de la relation entre l'activité AC et les performances cognitives basses dans chacun des trois groupes (antidépresseurs, anxiolytiques et

antipsychotiques).

Premièrement, pour chaque score neuropsychologique, nous avons généré un modèle dans lequel la performance cognitive basse était la variable dépendante, tandis que l'activité AC et la durée d'exposition étaient les variables indépendantes (modèle A). Ensuite, nous avons inclus les facteurs de confusions potentiels (variables liées au mode de vie et à l'état de santé) dans un modèle multivarié classique (modèle B). Enfin, nous avons développé un troisième modèle (modèle C) basé sur la méthode de l'appariement sur le score de propension (SP) pour assurer une meilleure comparabilité des groupes AC- et AC+ dans chaque classe thérapeutique. Nous avons comparé plusieurs méthodes d'ajustement sur le SP « ajustement sur le SP comme variable continue, stratification du SP, et appariement » et puisque les résultats étaient très similaires nous avons choisi de vous présenter que la méthode de l'appariement.

Pour calculer le score de propension, nous avons utilisé un modèle de régression logistique dans lequel l'activité AC (AC-/AC+) était la variable dépendante et les variables liées au mode de vie et à l'état de santé étaient les variables indépendantes (187). La comparaison des distributions des SP (évaluation de la qualité de l'appariement) nous permet de s'assurer que les sous-groupes AC+ et AC- sont suffisamment semblables pour que la comparaison soit pertinente. Pour chaque groupe (antidépresseurs, anxiolytiques et antipsychotiques), nous avons apparié les participants du sous-groupe AC+ avec ceux du sous-groupe AC- selon leur SP en utilisant la méthode du « plus proche voisin » du package « MatchIt ».

Ensuite, pour les comparaisons de sous-groupes dans le modèle C, nous avons utilisé des modèles de régression logistique conditionnelle restreints aux participants appariés dont l'effet fixe est l'activité AC.

Enfin, les analyses de sensibilité ont été réalisées sur des sous-échantillons en limitant l'inclusion : i) aux participants exposés aux psychotropes pendant plus d'un an au cours des trois ans précédant l'évaluation cognitive pour voir s'il y a un effet de la durée d'exposition, et ii) aux participants ayant une forte probabilité d'être exposés la veille de l'évaluation cognitive. Plus précisément, nous avons considéré qu'un participant était sous traitement la veille de l'évaluation cognitive si le nombre de DDD correspondant à la dernière délivrance avant l'évaluation cognitive dépassait le nombre de jours entre la délivrance et l'évaluation. Ces analyses de sensibilité n'ont pas été effectuées pour la classe des antipsychotiques puisque le nombre de participants était petit.

Les données manquantes

Concernant les données manquantes des covariables, nous avons effectué des imputations multiples avec le package « MICE ». Nous avons utilisé l'ensemble des données imputées (généré

103 | **Activité AC des psychotropes et performances cognitives basses**

en effectuant 50 cycles d'imputations) dans les modèles B et C. Il faut souligner que nous avons calculé le SP et réalisé l'appariement indépendamment dans chaque base de données générée par les imputations multiples. Ensuite, les coefficients (OR) ont été regroupés afin d'avoir un OR global pour l'ensemble des bases de données imputées.(188).

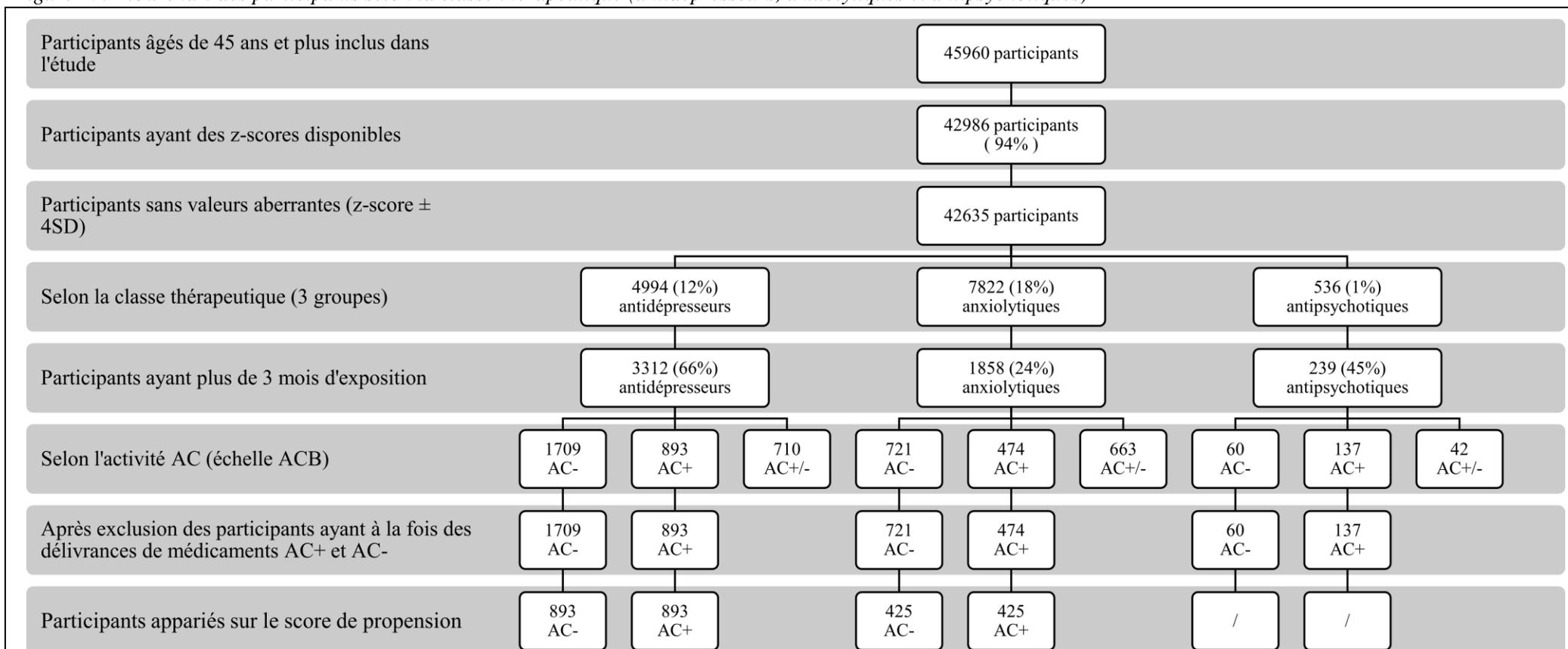
4.3 Résultats

Entre janvier 2012 et octobre 2017, 45960 participants âgés entre 45 et 70 ans ont bénéficié d'une évaluation neuropsychologique lors de leur inclusion dans la cohorte CONSTANCES. La présente analyse a porté sur les 42635 participants (92,8 %) dont les résultats étaient disponibles pour tous les tests neuropsychologiques. Parmi les 42635 participants, 3312 (8 %) ont été exposés aux antidépresseurs pendant plus de trois mois au cours des trois ans précédant l'inclusion, 1858 (4 %) aux anxiolytiques et 239 (0,6 %) aux antipsychotiques. Enfin, nous avons classé les participants éligibles dans les trois groupes thérapeutiques (antidépresseurs, anxiolytiques et antipsychotiques) selon l'activité AC en 3 sous-groupes : (AC-) uniquement, (AC+) uniquement, et (AC+/-). Les participants du sous-groupe (AC+/-), ceux qui prenaient à la fois des médicaments (AC+) et (AC-), ont été exclus de l'analyse. Finalement, les six sous-groupes comprennent 893 (AC+) et 1709 (AC-) participants pour les antidépresseurs, 474 (AC+) et 721 (AC-) participants pour les anxiolytiques, 137 (AC+) et 60 (AC-) participants pour les antipsychotiques (Figure 15).

Les caractéristiques de la population étudiée dans les trois groupes et les six sous-groupes AC+/AC- sont décrites dans le Tableau 14. L'âge moyen dans les trois groupes était de 57,4, 58,7 et 56,9 ans (antidépresseurs, anxiolytiques et antipsychotiques, respectivement). Les trois groupes comprenaient principalement des femmes, et la sex-ratio ne variait pas entre les six sous-groupes. De même, le niveau d'études ne différait pas de façon significative entre les sous-groupes AC+ et AC- des antidépresseurs et anxiolytiques, alors qu'il était inférieur dans le sous-groupe AC+, par rapport au sous-groupe AC- des antipsychotiques.

Après l'appariement sur le SP, les caractéristiques des deux sous-groupes (AC- versus AC+) dans les groupes antidépresseurs et anxiolytiques étaient homogènes (Tableau 15). Inversement, pour le groupe d'antipsychotiques, le critère de convergence n'a pas été atteint en raison de la petite taille du groupe. Donc, nous n'avons pas pu appairer les participants des sous-groupes AC+ et AC- et par conséquent nous n'avons pas pu effectuer l'analyse des SP.

Figure 15: Flow chart des participants selon la classe thérapeutique (antidépresseurs, anxiolytiques et antipsychotiques)



AC : anticholinergique.

AC- : sans activité anticholinergique.

AC+ : avec activité anticholinergique.

AC+/- : délivrance de médicaments anticholinergiques et non anticholinergiques.

ACB : Anticholinergic Cognitive Burden scale.

SD : Déviation standard (écart-type).

Tableau 14: Caractéristiques de la population étudiée.

Variables	Antidépresseurs (N06A) n= 2602			Anxiolytiques (N05B) n= 1195			Antipsychotiques (N05A)* n= 197		
	AC - N (%)	AC + N (%)	p-value	AC - N (%)	AC + N (%)	p-value	AC - N (%)	AC + N (%)	p-value
	1709 (66)	893 (34)		721 (60)	474 (40)		60 (30)	137 (70)	
Variables sociodémographiques									
Age (ans)	57.0 ± 6.9	58.2 ± 6.9	<0.001	59.6 ± 6.8	57.3 ± 6.9	<0.001	59.4 ± 6.4	55.8 ± 6.5	<0.001
Hommes	553 (32)	313 (35)	0.180	266 (37)	188 (39)	0.449	29 (48)	64 (47)	0.957
Niveau d'études			0.642			0.511			0.012
Sans diplôme	75 (4)	35 (4)		47 (6)	27 (6)		5 (8)	8 (6)	
Inférieur au baccalauréat	573 (34)	307 (34)		302 (42)	187 (40)		10 (17)	47 (34)	
Baccalauréat	257 (15)	140 (16)		113 (16)	71 (15)		7 (12)	21 (15)	
Baccalauréat +2/+3	414 (24)	206 (23)		137 (19)	111 (23)		13 (22)	34 (25)	
Baccalauréat +4	141 (8)	61 (7)		48 (7)	26 (6)		8 (13)	13 (10)	
Baccalauréat +5 ou plus	249 (15)	144 (16)		74 (10)	52 (11)		17 (28)	14 (10)	
Variables du mode de vie									
Vivre en couple	1089 (64)	602 (67)	0.067	467 (65)	307 (65)	0.999	32 (53)	64 (47)	0.484
Statut tabagique			0.117			0.406			0.257
Non-fumeur	664 (39)	367 (41)		268 (37)	179 (38)		23 (38)	48 (35)	
Fumeur	356 (21)	156 (18)		152 (21)	113 (24)		19 (32)	32 (23)	
Ex-fumeur	689 (40)	370 (41)		301 (42)	182 (38)		18 (30)	57 (42)	
Consommation d'alcool			0.753			0.701			0.277
Abstinent	296 (17)	153 (17)		147 (20)	98 (21)		11 (18)	40 (29)	
Consommation modérée	1177 (69)	607 (68)		464 (64)	312 (66)		39 (65)	77 (56)	
Consommation excessive	236 (14)	133 (15)		110 (15)	64 (14)		10 (17)	20 (15)	
Activité physique (0: pas d'activité, 6 : haute activité)	3.4 ± 1.6	3.4 ± 1.6	0.710	3.5 ± 1.6	3.4 ± 1.6	0.184	3.4 ± 1.6	3.2 ± 1.6	0.422
Indice de masse corporelle (IMC)	26.4 ± 5.0	26.3 ± 4.6	0.701	26.1 ± 5.0	26.6 ± 5.0	0.163	26.1 ± 4.2	27.9 ± 4.9	0.012
Durée de sommeil (heurs)	7.0 ± 1.2	7.2 ± 1.2	<0.001	6.9 ± 1.2	7.1 ± 1.3	0.029	7.5 ± 1.1	7.4 ± 1.4	0.757
Variables de l'état de santé									
Etat de santé générale perçu			0.428			0.981			0.002
1 (très bon)	56 (3)	29 (3)		27 (4)	17 (4)		3 (5)	6 (4)	
2	379 (22)	229 (26)		122 (17)	83 (18)		20 (33)	20 (15)	
3	548 (32)	269 (30)		216 (30)	145 (31)		16 (27)	37 (27)	
4	338 (20)	163 (18)		166 (23)	105 (22)		10 (17)	27 (20)	
5	229 (13)	112 (13)		114 (16)	67 (14)		8 (13)	20 (15)	
6	128 (8)	78 (9)		56 (8)	44 (9)		0 (0)	25 (18)	
7	27 (2)	10 (1)		15 (2)	10 (2)		1 (2)	2 (2)	

107 | Activité AC des psychotropes et performances cognitives basses

	Antidépresseurs (N06A) n= 2602			Anxiolytiques (N05B) n= 1195			Antipsychotiques (N05A)* n= 197		
	AC -	AC +	p-value	AC -	AC +	p-value	AC -	AC +	p-value
8 (très mauvais)	4 (0)	3 (0)		5 (1)	3 (1)		2 (3)	0 (0)	
Symptômes dépressifs (CES-D >16)	880 (52)	392 (44)	<0.001	373 (52)	230 (49)	0.305	21 (35)	86 (63)	0.001
Diabète	188 (11)	114 (13)	0.204	74 (10)	60 (13)	0.234	11 (18)	24 (18)	0.999
Maladies respiratoires	231 (14)	132 (15)	0.410	85 (12)	66 (14)	0.318	6 (10)	27 (20)	0.141
Maladies cardiovasculaires	418 (25)	250 (28)	0.056	212 (29)	155 (33)	0.252	15 (25)	36 (26)	0.991
Maladie ostéoarticulaires	289 (17)	168 (19)	0.247	117 (16)	89 (19)	0.288	5 (8)	15 (11)	0.762
Hypercholestérolémie	514 (30)	303 (34)	0.049	275 (38)	156 (33)	0.075	18 (30)	46 (34)	0.743
Cancer	184 (11)	93 (10)	0.834	72 (10)	46 (10)	0.952	4 (7)	11 (8)	0.968
Affections de longues durées (ALD)	525 (31)	299 (33)	0.163	244 (34)	183 (39)	0.105	37 (62)	104 (76)	0.062
Hospitalisation Psychiatrique	215 (13)	117 (13)	0.752	108 (15)	83 (18)	0.277	14 (23)	50 (37)	0.099
Durée d'exposition aux traitements (jours)	612 ± 541	546 ± 407	0.002	430 ± 580	386 ± 408	0.139	289 ± 192	462 ± 284	<0.001
<u>Délivrances des autres classes thérapeutiques</u>									
Pas de co-prescription d'antidépresseurs	/	/		274 (38)	154 (32)	0.178	28 (47)	29 (21)	0.001
Antidépresseurs (AC-)	/	/		235 (33)	156 (33)		15 (25)	51 (37)	
Antidépresseurs (AC+)	/	/		118 (16)	90 (19)		13 (22)	27 (20)	
Co-prescription des deux antidépresseurs (AC-) et (AC+)	/	/		94 (13)	74 (16)		4 (7)	30 (22)	
Pas de co-prescription d'anxiolytiques	522 (30)	354 (40)	<0.001	/	/		26 (43)	37 (27)	0.093
Anxiolytiques (AC-)	473 (28)	208 (23)		/	/		15 (25)	34 (25)	
Anxiolytiques (AC+)	407 (24)	204 (23)		/	/		11 (18)	33 (24)	
Co-prescription des deux anxiolytiques (AC-) et (AC+)	307 (18)	127 (14)		/	/		8 (13)	33 (24)	
Pas de co-prescription d'antipsychotiques	1560 (91)	817 (92)	0.941	641 (89)	421 (89)	0.677	/	/	
Antipsychotiques (AC-)	44 (3)	24 (3)		22 (3)	12 (3)		/	/	
Antipsychotiques (AC+)	92 (5)	44 (5)		48 (7)	37 (8)		/	/	
Co-prescription des deux antipsychotiques (AC-) et (AC+)	13 (1)	8 (1)		10 (1)	4 (1)		/	/	
Prescription des agents AC (N04A)	/	/		/	/		4 (7)	24 (18)	0.074
Sous traitement la veille des tests neuropsychologiques	642 (38)	323 (36)	0.511	169 (23)	120 (25)	0.501	11 (18)	58 (42)	0.002

Les variables catégorielles sont décrites sous forme de pourcentages et les variables continues sous forme de moyenne ± écart-type. **AC** : anticholinergique, **AC-** : sans activité anticholinergique, **AC+** : avec activité anticholinergique ; **CES-D** (Center for Epidemiologic Studies-Depression scale). * en excluant le Lithium.

Tableau 15: Caractéristiques de la population étudiée après appariement sur le score de propension.

Variables	Antidépresseurs (N06A) N = 1786			Anxiolytiques (N05B) N = 850		
	AC - N=893	AC + N=893	P-value	AC - N=425	AC + N=425	P-value
Variables sociodémographiques						
Age (ans)	58.1 ± 7.1	58.2 ± 6.9	0.725	58.1 ± 6.8	58.1 ± 6.7	0.952
Hommes	293 (33)	313 (35)	0.342	158 (37)	169 (40)	0.481
Niveau d'études			0.967			0.988
Sans diplôme	32 (4)	35 (4)		21 (5)	23 (5)	
Inférieur au baccalauréat	303 (34)	307 (34)		170 (40)	173 (41)	
Baccalauréat	133 (15)	140 (16)		72 (17)	66 (16)	
Baccalauréat +2/+3	218 (24)	206 (23)		92 (22)	90 (21)	
Baccalauréat +4	57 (6)	61 (7)		22 (5)	25 (6)	
Baccalauréat +5 ou plus	150 (17)	144 (16)		48 (11)	48 (11)	
Variables du mode de vie						
Vivre en couple	596 (67)	602 (67)	0.801	270 (64)	275 (65)	0.775
Statut tabagique			0.913			0.965
Non-fumeur	360 (40)	367 (41)		158 (37)	158 (37)	
Fumeur	162 (18)	156 (18)		101 (24)	98 (23)	
Ex-fumeur	371 (42)	370 (41)		166 (39)	169 (40)	
Consommation d'alcool			0.790			0.911
Abstinent	144 (16)	153 (17)		94 (17)	90 (21)	
Consommation modérée	620 (69)	607 (68)		273 (68)	279 (66)	
Consommation excessive	129 (14)	133 (15)		58 (14)	56 (13)	
Activité physique (0 : pas d'activité, 6 : haute activité)	3.4 ± 1.6	3.4 ± 1.6	0.999	3.5 ± 1.6	3.4 ± 1.5	0.629
Indice de masse corporelle (IMC)	26.1 ± 4.8	26.3 ± 4.6	0.223	26.1 ± 5.0	26.4 ± 4.8	0.366
Durée de sommeil (heurs)	7.2 ± 1.1	7.2 ± 1.2	0.983	7.0 ± 1.3	7.0 ± 1.3	0.870
Variables de l'état de santé						
Etat de santé générale perçu			0.984			0.983
1 (très bon)	29 (3)	29 (3)		18 (4)	16 (4)	
2	235 (26)	229 (26)		67 (16)	76 (18)	
3	277 (31)	269 (30)		132 (31)	130 (31)	
4	169 (19)	163 (18)		98 (23)	95 (22)	
5	102 (11)	112 (13)		55 (13)	60 (14)	
6	68 (8)	78 (9)		40 (9)	35 (8)	
7	10 (1)	10 (1)		12 (3)	10 (2)	
8 (très mauvais)	3 (0)	3 (0)		3 (1)	3 (1)	
Symptômes dépressifs (CES-D >16)	381 (43)	392 (44)	0.633	216 (51)	204 (48)	0.450
Diabète	100 (11)	114 (13)	0.344	47 (11)	55 (13)	0.460
Maladies respiratoires	121 (14)	132 (15)	0.497	61 (14)	53 (13)	0.481
Maladies cardiovasculaires	249 (28)	250 (28)	0.999	135 (32)	137 (32)	0.941
Maladie ostéoarticulaires	161 (18)	168 (19)	0.714	80 (19)	78 (18)	0.930
Hypercholestérolémie	298 (33)	303 (34)	0.841	143 (34)	145 (34)	0.942
Cancer	87 (10)	93 (10)	0.694	42 (10)	41 (10)	0.999
Affections de longues durées (ALD)	290 (33)	299 (33)	0.687	159 (37)	154 (36)	0.776
Hospitalisation Psychiatrique	121 (14)	117 (13)	0.835	70 (17)	69 (16)	0.999
Durée d'exposition aux traitements (jours)	540 ± 457	546 ± 407	0.747	390 ± 485	393 ± 424	0.925
Délivrances des autres classes thérapeutiques						
Pas de co-prescription d'antidépresseurs	/	/		151 (36)	145 (33)	0.744

Variables	Antidépresseurs (N06A) N = 1786			Anxiolytiques (N05B) N = 850		
	AC - N=893	AC + N=893	P-value	AC - N=425	AC + N=425	P-value
Antidépresseurs (AC-)	/	/		138 (33)	147 (34)	
Antidépresseurs (AC+)	/	/		79 (19)	77 (18)	
Co-prescription des deux antidépresseurs (AC-) et (AC+)	/	/		57 (13)	64 (15)	
Pas de co-prescription d'anxiolytiques	337 (38)	354 (40)	0.797	/	/	
Anxiolytiques (AC-)	217 (24)	208 (23)		/	/	
Anxiolytiques (AC+)	216 (24)	204 (23)		/	/	
Co-prescription des deux anxiolytiques (AC-) et (AC+)	123 (14)	127 (14)		/	/	
Pas de co-prescription d'antipsychotiques	825 (92)	817 (92)	0.729	380 (89)	382 (90)	0.926
Antipsychotiques (AC-)	17 (2)	24 (3)		12 (3)	11 (3)	
Antipsychotiques (AC+)	44 (5)	44 (5)		27 (6)	28 (7)	
Co-prescription des deux antipsychotiques (AC-) et (AC+)	7 (1)	8 (1)		6 (1)	4 (1)	
Sous traitement la veille des tests neuropsychologiques	320 (36)	323 (36)	0.921	113 (27)	102 (24)	0.430

Les variables catégorielles sont décrites sous forme de pourcentages et les variables continues sous forme de moyenne \pm écart-type.

AC : anticholinergique, AC- : sans activité anticholinergique, AC+ : avec activité anticholinergique, CES-D (Center for Epidemiologic Studies-Depression scale).

Les médicaments pris en considération dans la présente étude sont représentés selon leurs propriétés AC (AC- vs AC+) au sein de chaque classe thérapeutique dans le Tableau 16.

Pour le groupe des antidépresseurs, les médicaments sont répartis d'une manière plus ou moins homogène selon l'activité AC (9 médicaments AC+ vs 13 médicaments AC-), cependant la majorité (7/9) des médicaments AC+ possède un fort effet AC (ACB-3). À propos des anxiolytiques, on remarque une prédominance des médicaments AC- par rapport aux médicaments AC+ (4 médicaments AC+ vs 9 médicaments AC-), et 3 médicaments sur 4 ont un possible effet AC. Les antipsychotiques sont les mieux répartis que ce soit selon l'activité AC (11 médicaments AC+ vs 9 médicaments AC-) ou selon le potentiel AC des médicaments AC+ Tableau 16.

Tableau 16: Distribution des médicaments étudiés selon l'activité anticholinergique.

Antidépresseurs (N06A)				
Médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (AC+)			Médicaments sans propriétés anticholinergiques (AC-)	
DCI	ATC (5^{ème} niveau)	Niveau d'activité AC (ACB)	DCI	ATC (5^{ème} niveau)
Imipramine	N06AA02	Fort effet AC (ACB-3)	Dosulepin	N06AA16
Clomipramine	N06AA04	Fort effet AC (ACB-3)	Maprotiline	N06AA21
Trimipramine	N06AA06	Fort effet AC (ACB-3)	Sertraline	N06AB06
Amitriptyline	N06AA09	Fort effet AC (ACB-3)	Fluoxetine	N06AB03
Doxepin	N06AA12	Fort effet AC (ACB-3)	Citalopram	N06AB04
Amoxapine	N06AA17	Fort effet AC (ACB-3)	Escitalopram	N06AB10
Paroxétine	N06AB05	Fort effet AC (ACB-3)	Moclobemide	N06AG02
Fluvoxamine	N06AB08	Possible effet AC (ACB-1)	Mianserin	N06AX03
Venlafaxine	N06AX16	Possible effet AC (ACB-1)	Mirtazapine	N06AX11
			Tianeptine	N06AX14
			Milnacipran	N06AX17
			Duloxetine	N06AX21
			Agomelatine	N06AX22
Anxiolytiques (N05B)				
Médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (AC+)			Médicaments sans propriétés anticholinergiques (AC-)	
DCI	ATC (5^{ème} niveau)	Niveau d'activité AC (ACB)	DCI	ATC (5^{ème} niveau)
Diazépam	N05BA01	Possible effet AC (ACB-1)	Oxazepam	N05BA04
Potassium-clorazepate	N05BA05	Possible effet AC (ACB-1)	Lorazepam	N05BA06
Alprazolam	N05BA12	Possible effet AC (ACB-1)	Bromazepam	N05BA08
Hydroxyzine	N05BB01	Fort effet AC (ACB-3)	Clobazam	N05BA09
			Prazepam	N05BA11
			Nordazepam	N05BA16
			Ethyl loflazepate	N05BA18
			Meprobamate	N05BC01
			Buspirone	N05BE01
Antipsychotiques (N05A) ^a				
Médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (AC+)			Médicaments sans propriétés anticholinergiques (AC-)	
DCI	ATC (5^{ème} niveau)	Niveau d'activité AC (ACB)	DCI	ATC (5^{ème} niveau)
Chlorpromazine	N05AA01	Fort effet AC (ACB-3)	Fluphenazine	N05AB02
Levomepromazine	N05AA02	Effet AC modéré (ACB-2)	Periciazine	N05AC01
Halopéridol	N05AD01	Possible effet AC (ACB-1)	Pipotiazine	N05AC04
Pimozide	N05AG02	Effet AC modéré (ACB-2)	Pipamperone	N05AD05
Loxapine	N05AH01	Effet AC modéré (ACB-2)	Flupentixol	N05AF01
Clozapine	N05AH02	Fort effet AC (ACB-3)	Zuclophenthixol	N05AF05
Olanzapine	N05AH03	Fort effet AC (ACB-3)	Sulpiride	N05AL01
Quétiapine	N05AH04	Fort effet AC (ACB-3)	Tiapride	N05AL03
Risperidone	N05AX08	Possible effet AC (ACB-1)	Amisulpride	N05AL05
Aripiprazole	N05AX12	Possible effet AC (ACB-1)		
Paliperidone	N05AX13	Possible effet AC (ACB-1)		

ACB: Anticholinergic Cognitive Burden scale. **DCI :** Dénomination Commune Internationale, ^a sans le Lithium.

Les scores neuropsychologiques sont détaillés dans le Tableau 17 selon l'activité AC au sein de chaque classe thérapeutique. Les scores étaient assez comparables entre les sous-groupes AC- et AC+. Les seules différences significatives dans la fréquence des performances cognitives basses ont été observées au niveau des fonctions exécutives des antipsychotiques avec un pourcentage élevé pour le sous-groupe AC+ (37 % vs 17 %, $p = 0,007$ pour le TMT-A, et 38 % vs 22 %, $p = 0,038$ pour le TMT-B).

L'évaluation de la qualité de l'appariement a été faite par deux méthodes : graphique et statistique. La Figure 16 nous montre la distribution du score de propension avant et après l'appariement des groupes antidépresseurs et anxiolytiques (nous n'avons pas pu appairer le groupe des antipsychotiques car l'effectif était petit).

Les distributions du score de propension des sous-groupes AC- (en vert) et AC+ (en rouge) au sein des deux classes thérapeutiques sont presque superposables après l'appariement, c.-à-d. que les groupes AC- et AC+ sont comparables. La bonne qualité de l'appariement a été aussi vérifiée statistiquement et les résultats sont représentés dans le Tableau 15.

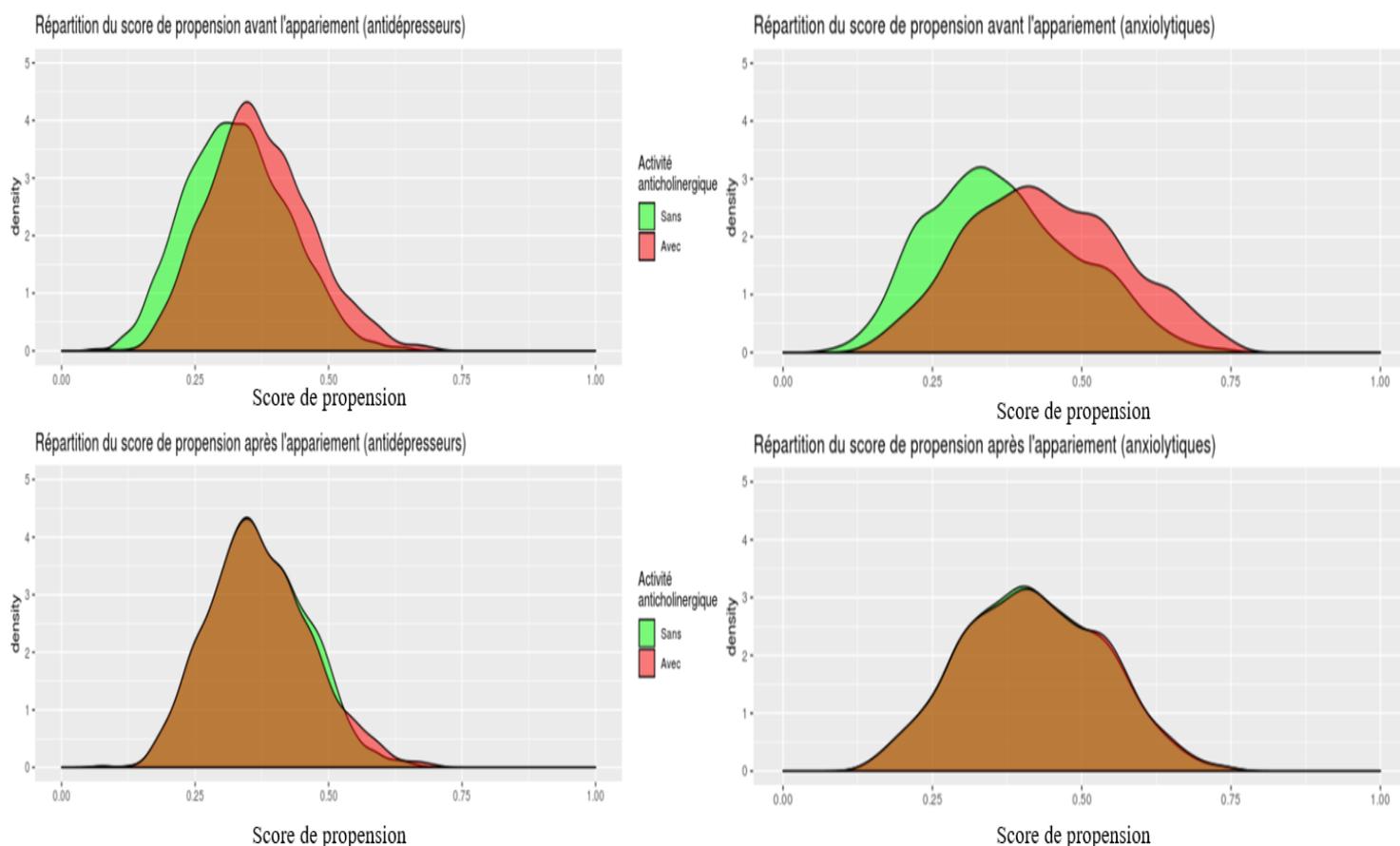


Figure 16: Distribution du score de propension (évaluation de la qualité de l'appariement)

Tableau 17: Description des scores neuropsychologiques selon l'activité AC des psychotropes.

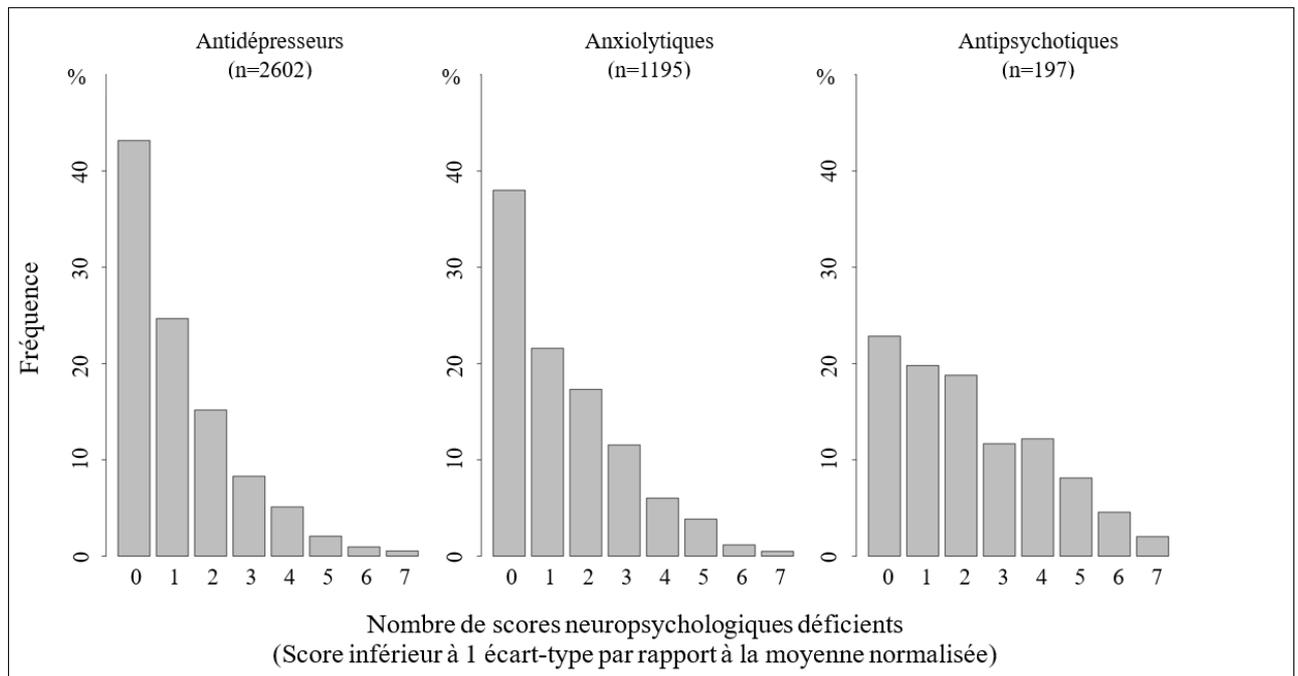
Tests neuropsychologiques		Type du score	Antidépresseurs (N06A)			Anxiolytiques (N05B)			Antipsychotiques (N05A) *		
			AC- N=1709	AC+ N=893	<i>p</i>	AC- N=721	AC+ N=474	<i>p</i>	AC- N=60	AC+ N=137	<i>p</i>
Mémoire épisodique	Rappel libre immédiat	Brut	32.7 ± 5.5	32.3 ± 5.6	0.056	31.3 ± 5.6	31.5 ± 5.7	0.501	30.4 ± 5.8	30.8 ± 5.6	0.683
		Z-score	-0.03 ± 1	-0.07 ± 1.02	0.352	-0.16 ± 1.03	-0.19 ± 1.04	0.592	-0.42 ± 0.97	-0.37 ± 1.06	0.745
		Déficient	279 (16%)	153 (17%)	0.638	157 (22%)	97 (20%)	0.639	15 (25%)	37 (27%)	0.906
	Rappel libre différé	Brut	12.8 ± 2.2	12.6 ± 2.2	0.085	12.1 ± 2.3	12.4 ± 2.3	0.047	11.3 ± 2.4	11.6 ± 2.6	0.480
		Z-score	-0.05 ± 0.98	-0.09 ± 1	0.401	-0.22 ± 1.07	-0.16 ± 1.03	0.278	-0.69 ± 1.05	-0.57 ± 1.2	0.508
		Déficient	271 (16%)	152 (17%)	0.479	163 (23%)	88 (19%)	0.108	21 (35%)	44 (32%)	0.817
Fonctions exécutives	DSST	Brut	64.4 ± 14.7	63.9 ± 14.6	0.395	58.8 ± 15	61.7 ± 14.3	0.001	57 ± 13.6	57.1 ± 14.2	0.955
		Z-score	-0.16 ± 1	-0.14 ± 1	0.615	-0.36 ± 1.01	-0.27 ± 0.98	0.111	-0.66 ± 0.97	-0.71 ± 1	0.770
		Déficient	342 (20%)	171 (19%)	0.636	178 (25%)	111 (23%)	0.665	19 (32%)	56 (41%)	0.287
	TMT-A	Brut	7.7 ± 2.6	7.5 ± 2.4	0.205	6.9 ± 2.3	7.3 ± 2.4	0.001	6.9 ± 2.4	6.6 ± 2.4	0.410
		Z-score	-0.06 ± 1.01	-0.07 ± 0.94	0.845	-0.25 ± 0.92	-0.16 ± 0.96	0.114	-0.3 ± 0.89	-0.55 ± 0.99	0.100
		Déficient	310 (18%)	139 (16%)	0.111	147 (20%)	97 (20%)	1	10 (17%)	51 (37%)	0.007
	TMT-B	Brut	3.9 ± 1.5	3.8 ± 1.4	0.037	3.4 ± 1.3	3.7 ± 1.5	<0.001	3.4 ± 1.4	3.2 ± 1.2	0.331
		Z-score	-0.05 ± 1.02	-0.1 ± 0.93	0.209	-0.28 ± 0.9	-0.19 ± 0.98	0.079	-0.45 ± 0.88	-0.62 ± 0.86	0.213
		Déficient	298 (17%)	153 (17%)	0.889	161 (22%)	89 (19%)	0.160	13 (22%)	52 (38%)	0.038
Fluence verbale	Fluence sémantique	Brut	23.2 ± 5.9	23.2 ± 5.9	0.717	21.9 ± 5.7	22.5 ± 6	0.071	20.7 ± 5.8	20.7 ± 5.5	0.989
		Z-score	-0.05 ± 0.98	-0.03 ± 1	0.478	-0.19 ± 0.95	-0.12 ± 1.03	0.267	-0.55 ± 0.94	-0.48 ± 0.96	0.654
		Déficient	287 (17%)	145 (16%)	0.759	138 (19%)	89 (19%)	0.935	21 (35%)	45 (33%)	0.896
	Fluence phonémique	Brut	15.2 ± 4.8	14.9 ± 4.8	0.094	14.4 ± 4.7	14.7 ± 5	0.254	12.7 ± 4.3	13.5 ± 4.7	0.266
		Z-score	-0.01 ± 0.99	-0.07 ± 0.99	0.161	-0.08 ± 0.98	-0.06 ± 1.02	0.634	-0.63 ± 0.86	-0.36 ± 0.97	0.063
		Déficient	283 (17%)	147 (16%)	0.993	125 (17%)	90 (19%)	0.516	20 (33%)	36 (26%)	0.402

Les variables catégorielles sont décrites sous forme de pourcentages et les variables continues sous forme de moyenne ± écart-type. Z-score : score neuropsychologique ajusté en fonction de l'âge, du sexe et du niveau d'études. La performance cognitive basse a été définie comme un score inférieur à un écart type (ET) au-dessous de la moyenne normalisée selon l'âge, le sexe et le niveau d'études du score neuropsychologique. AC+, groupe anticholinergique ; AC-, groupe non anticholinergique ; DSST, Digit Symbol Substitution Test ; TMT, Trail Making Test (parties A et B) ; *p*, *p*-value. * sans le Lithium.

La Figure 17 nous montre la distribution du nombre cumulé des scores neuropsychologiques déficients (score inférieur à 1 écart-type au-dessous de la moyenne normalisée) selon les 3 classes thérapeutiques. Globalement, la répartition des participants selon le nombre cumulé des scores déficients est plus ou moins similaire entre les groupes antidépresseurs et anxiolytiques. Cependant dans le groupe des antipsychotiques, le pourcentage des participants ayant au moins 2 scores déficients est toujours supérieur à celui des autres groupes.

Au niveau du groupe des antidépresseurs, on remarque que plus de 40 % des participants n'ont aucun score neuropsychologique déficient, 25% des participants présentent un seul score déficient, et 15% des participants présentent 2 scores déficients. Concernant les anxiolytiques, presque 38% des participants n'ont aucun score déficient, 22% ont un seul score déficient, et 18% présentent 2 scores déficients. Tandis que pour les antipsychotiques, seulement 23% de participants ne présentent aucun score déficient, alors que 20% présentent 1 score déficient, et 20% présentent 2 scores déficients (Figure 17).

Figure 17: Distribution du nombre cumulé des scores neuropsychologiques déficients.



L'association entre l'activité AC des psychotropes et les performances cognitives basses est décrite dans le Tableau 18. Dans le groupe des antidépresseurs, il n'y avait pas d'associations significatives pour la plupart des scores neuropsychologiques, tant dans l'analyse brute (modèle A) que dans l'analyse ajustée, sauf pour le rappel libre différé qui présentait un risque accru de performance cognitive basse pour le sous-groupe AC+ OR = 1,19 (IC à 95 % 1,05-1,36) dans les analyses avec appariement sur le SP. Dans le groupe des anxiolytiques, des associations significatives concernant le rappel libre différé et le TMT-B (OR = 0,76 (IC à 95 % : 0,66 à 0,89) et OR = 0,74 (IC à 95 % : 0,64 à 0,86) respectivement) ont été observées après appariement, pour le sous-groupe AC+. Enfin, pour le groupe des antipsychotiques, les analyses du modèle B ont montré des associations significatives divergentes liées au sous-groupe AC+ avec un risque plus élevé de performance cognitive basse pour le TMT-A OR=4.49 (IC 95 % : 2,59-7,97) et TMT-B OR = 3,62 (IC 95 % : 2,25-5,89) et un moindre risque pour le rappel libre différé OR = 0,52 (IC 95 % : 0,32 à 0,82) et la fluence phonémique OR = 0,54 (IC 95 % : 0,34 à 0,85).

La première analyse de sensibilité (limitée aux participants exposés aux psychotropes depuis plus d'un an) n'a pas montré, après appariement sur le score de propension, de risque accru dans aucun domaine cognitif, pour les antidépresseurs et les anxiolytiques (Tableau 19). Néanmoins, nous avons observé une diminution du risque de performances cognitives basses pour les antidépresseurs au niveau des fonctions exécutives (OR = 0.77 (IC 95 % : 0.66 à 0.91) pour le TMT-A) et la fluence verbale (OR = 0.79 (IC 95 % : 0.67 à 0.93)). Pour les anxiolytiques, la diminution du risque concernait la mémoire épisodique (OR = 0.73 (IC 95 % : 0.56 à 0.96) pour le rappel libre immédiat ; OR = 0.64 (IC 95 % : 0.49 à 0.84) pour le rappel libre différé).

La deuxième analyse de sensibilité (limitée aux participants ayant une probabilité élevée de suivre un traitement la veille de l'évaluation cognitive) a montré un risque accru de performances cognitives basses dans les sous-groupes AC+, limité aux sous-groupes TMT-B et fluence phonémique pour les antidépresseurs (OR = 1,33 (IC 95 % : 1,09 à 1,62) et OR = 1,31 (IC 95 % : 1,06 à 1,62) respectivement) (Tableau 20). Concernant les anxiolytiques, nous avons observé une diminution du risque de performances cognitives basses au niveau de la mémoire épisodique (OR = 0.56 (IC 95 % : 0.41 à 0.77) pour le rappel libre immédiat ; OR = 0.45 (IC 95 % : 0.32 à 0.63) pour le rappel libre différé) et au niveau des fonctions exécutives (OR = 0.63 (IC 95 % : 0.46 à 0.87) pour le TMT-A ; OR = 0.67 (IC 95 % : 0.49 à 0.91) pour le TMT-B).

Tableau 18: Association entre l'activité AC des psychotropes et les performances cognitives basses.

		N=1709 (AC-) + 893 (AC+)	N=1709 (AC-) + 893 (AC+)	N=893 (AC-) + 893 (AC+)
Antidépresseurs		Model A OR [95% CI]	Model B «Model multivarié» OR [95% CI]	Model C « Appariement » OR [95% CI]
Mémoire épisodique	Rappel libre immédiat	1.08 [0.98-1.19]	1.09 [0.99-1.21]	1.12 [0.98-1.27]
	Rappel libre différé	1.12 [1.01-1.23]	1.10 [0.99-1.22]	1.19 [1.05-1.36]
Fonctions exécutives	DSST	0.98 [0.89-1.07]	1.05 [0.95-1.15]	0.94 [0.84-1.06]
	TMT-A	0.86 [0.78-0.95]	0.97 [0.88-1.08]	0.88 [0.77-1.00]
	TMT-B	1.02 [0.92-1.12]	1.03 [0.93-1.14]	0.96 [0.85-1.09]
Fluence verbale	Fluence sémantique	0.98 [0.89-1.08]	0.97 [0.88-1.08]	0.90 [0.79-1.02]
	Fluence phonémique	1.00 [0.90-1.10]	1.02 [0.92-1.12]	0.96 [0.85-1.09]
Anxiolytiques				
		N=721(AC-) + 474(AC+)	N=721(AC-) + 474(AC+)	N=425 (AC-) + 425 (AC+)
Anxiolytiques		Model A OR [95% CI]	Model B «Model multivarié» OR [95% CI]	Model C « Appariement » OR [95% CI]
Mémoire épisodique	Rappel libre immédiat	0.95 [0.84-1.08]	0.91 [0.80-1.04]	0.96 [0.83-1.12]
	Rappel libre différé	0.80 [0.70-0.91]	0.74 [0.64-0.85]	0.76 [0.66-0.89]
Fonctions exécutives	DSST	0.97 [0.86-1.10]	0.88 [0.77-1.01]	0.90 [0.79-1.04]
	TMT-A	1.03 [0.90-1.17]	1.02 [0.89-1.17]	0.91 [0.79-1.06]
	TMT-B	0.83 [0.73-0.95]	0.80 [0.69-0.92]	0.74 [0.64-0.86]
Fluence verbale	Fluence sémantique	0.99 [0.87-1.13]	1.02 [0.89-1.18]	0.99 [0.85-1.15]
	Fluence phonémique	1.14 [1.00-1.30]	1.13 [0.98-1.30]	1.12 [0.96-1.31]
Antipsychotiques				
		N=60(AC-) + 137(AC+)	N=60(AC-) + 137(AC+)	
Antipsychotiques		Model A OR [95% CI]	Model B [#] «Model multivarié» OR [95% CI]	Model C « Appariement » OR [95% CI]
Mémoire épisodique	Rappel libre immédiat	0.88 [0.64-1.23]	0.78 [0.48-1.28]	/
	Rappel libre différé	0.73 [0.53-0.98]	0.52 [0.32-0.82]	/
Fonctions exécutives	DSST	1.26 [0.93-1.70]	1.05 [0.68-1.62]	/
	TMT-A	2.45 [1.73-3.51]	4.49 [2.59-7.97]	/
	TMT-B	1.85 [1.34-2.58]	3.62 [2.25-5.89]	/
Fluence verbale	Fluence sémantique	0.77 [0.57-1.05]	1.09 [0.70-1.71]	/
	Fluence phonémique	0.64 [0.47-0.88]	0.54 [0.34-0.85]	/

Les scores neuropsychologiques ont été normalisés en fonction de l'âge, du sexe et du niveau d'études pour obtenir les z-scores. Le groupe AC- a été considéré comme le groupe de référence.

Modèle A : évalue la valeur de l'effet AC ajustée en fonction de la durée d'exposition au médicament.

Modèle B : modèle A ajusté en fonction du mode de vie (vivre avec un partenaire, tabagisme, consommation d'alcool, activité physique, indice de masse corporelle et durée du sommeil) et des variables de l'état de santé (état de santé perçu, symptômes dépressifs, diabète, maladies respiratoires, maladies cardiovasculaires, maladie ostéoarticulaire, hypercholestérolémie, cancer, être sous traitement la veille de l'évaluation cognitive, prescription conjointe d'autres médicaments, antispasmodiques urinaire, et nombre de médicaments délivrés).

Modèle C : modèle limité aux participants appariés par rapport au score de propension (les variables relatives au mode de vie et à l'état de santé ont été utilisées pour calculer le score de propension).

AC : anticholinergique, AC+ : groupe anticholinergique, AC- : groupe non anticholinergique, DSST : Digit Symbol Substitution Test, TMT : Trail Making Test (parties A et B).

: en excluant le Lithium

Tableau 19: « Analyse de sensibilité I » Association entre l'activité AC des psychotropes et les performances cognitives basses : exposition > 1an aux psychotropes.

		Fréquence des performances cognitives basses			N=523 (AC-) + 523 (AC+)
		AC- n= 523	AC+ n=523	<i>p</i>	Model C « Appariement »
Scores neuropsychologiques		N (%)	N (%)		OR [95% CI]
Antidépresseurs	Rappel libre immédiat	87 (17%)	91 (17%)	0.805	1.01 [0.86-1.19]
	Rappel libre différé	82 (16%)	88 (17%)	0.675	1.05 [0.89-1.24]
Fonctions exécutives	DSST	110 (21%)	112 (21%)	0.940	0.99 [0.85-1.15]
	TMT-A	96 (18%)	83 (16%)	0.325	0.77 [0.66-0.91]
	TMT-B	91 (17%)	103 (20%)	0.382	1.17 [1.00-1.37]
Fluence verbale	Fluence sémantique	89 (17%)	82 (16%)	0.616	0.79 [0.67-0.93]
	Fluence phonémique	92 (18%)	85 (16%)	0.621	1.00 [0.85-1.19]
<hr/>					
		Fréquence des performances cognitives basses			N=118 (AC-) + 118 (AC+)
		AC- n= 118	AC+ n=118	<i>p</i>	Model C « Appariement »
Scores neuropsychologiques		N (%)	N (%)		OR [95% CI]
Anxiolytiques	Rappel libre immédiat	31 (26%)	28 (24%)	0.764	0.73 [0.56-0.96]
	Rappel libre différé	31 (26%)	28 (24%)	0.764	0.64 [0.49-0.84]
Fonctions exécutives	DSST	39 (33%)	34 (29%)	0.573	0.71 [0.55-0.92]
	TMT-A	29 (25%)	28 (24%)	1	0.81 [0.62-1.06]
	TMT-B	40 (34%)	29 (25%)	0.152	0.63 [0.49-0.82]
Fluence verbale	Fluence sémantique	29 (25%)	23 (20%)	0.432	0.77 [0.57-1.03]
	Fluence phonémique	26 (22%)	20 (17%)	0.411	0.78 [0.58-1.05]

Les scores neuropsychologiques ont été normalisés en fonction de l'âge, du sexe et du niveau d'études pour obtenir les z-scores. Le groupe AC- a été considéré comme le groupe de référence.

Modèle C : modèle réservé aux participants appariés par rapport au score de propension (les variables relatives au mode de vie et à l'état de santé ont été utilisées pour calculer le score de propension).

AC : anticholinergique, DSST : Digit Symbol Substitution Test, TMT : Trail Making Test (parties A et B).

Tableau 20: « Analyse de sensibilité II » Association entre l'activité AC des psychotropes et les performances cognitives basses : participants sous traitement la veille de l'évaluation cognitive.

Antidépresseurs		Fréquence des performances cognitives basses			N= 323(AC-) + 323(AC+)
		AC- n= 323	AC+ n= 323	p	
Scores neuropsychologiques		N (%)	N (%)		OR [95% CI]
Mémoire épisodique	Rappel libre immédiat	64 (20%)	59 (18%)	0.689	0.85 [0.70-1.04]
	Rappel libre différé	67 (21%)	49 (15%)	0.081	0.70 [0.57-0.86]
Fonctions exécutives	DSST	74 (23%)	72 (22%)	0.925	0.92 [0.76-1.11]
	TMT-A	69 (21%)	65 (20%)	0.771	1.00 [0.82-1.22]
	TMT-B	55 (17%)	70 (22%)	0.163	1.33 [1.09-1.62]
Fluence verbale	Fluence sémantique	61 (19%)	48 (15%)	0.207	0.70 [0.57-0.86]
	Fluence phonémique	51 (16%)	60 (19%)	0.404	1.31 [1.06-1.62]
Anxiolytiques		Fréquence des performances cognitives basses			N= 90(AC-) + 90(AC+)
		AC- n= 90	AC+ n= 90	p	
Scores neuropsychologiques		N (%)	N (%)		OR [95% CI]
Mémoire épisodique	Rappel libre immédiat	26 (29%)	17 (19%)	0.162	0.56 [0.41-0.77]
	Rappel libre différé	27 (30%)	15 (17%)	0.053	0.45 [0.32-0.63]
Fonctions exécutives	DSST	30 (33%)	31 (34%)	1	0.87 [0.65-1.15]
	TMT-A	23 (26%)	18 (20%)	0.477	0.63 [0.46-0.87]
	TMT-B	26 (29%)	21 (23%)	0.497	0.67 [0.49-0.91]
Fluence verbale	Fluence sémantique	17 (19%)	15 (17%)	0.845	0.88 [0.62-1.25]
	Fluence phonémique	23 (26%)	19 (21%)	0.597	0.82 [0.59-1.14]

Les scores neuropsychologiques ont été normalisés en fonction de l'âge, du sexe et du niveau d'études pour obtenir les z-scores.

Le groupe AC- a été considéré comme le groupe de référence.

Modèle C : modèle réservé aux participants appariés par rapport au score de propension (les variables relatives au mode de vie et à l'état de santé ont été utilisées pour calculer le score de propension).

AC: anticholinergique, **DSST**: Digit Symbol Substitution Test, **TMT**: Trail Making Test (parties A et B).

4.4 Discussion et conclusion

À notre connaissance, cette étude est la première à avoir comparé, chez les personnes d'âge moyen (45 à 70 ans), les effets sur les fonctions cognitives des médicaments AC+ et AC- dans les mêmes classes thérapeutiques. La présente étude n'a pas montré un risque accru de performances cognitives basses pour la plupart des tests neuropsychologiques étudiés, sauf une légère augmentation concernant les antidépresseurs AC+ au niveau de la mémoire épisodique (rappel libre différé) et une augmentation plus marquée à propos des antipsychotiques AC+ au niveau des fonctions exécutives (TMT-A et TMT-B).

Force et limites

La plupart des études précédentes ont montré une association entre l'activité AC et les performances cognitives basses. Toutefois, dans ces études, tous les médicaments AC+ ont été regroupés dans un seul groupe sans tenir en compte leur classe thérapeutique. Cependant, une seule étude sur les participants de la cohorte COSTANCES d'âge moyen a classé les médicaments AC+ en huit classes thérapeutiques et a conclu que la taille d'effet attribué à l'exposition aux médicaments AC+ variait selon la classe thérapeutique, avec une contribution importante des antipsychotiques AC+ (173).

Les principaux points forts de cette étude sont la disponibilité de données précises et détaillées sur la délivrance des médicaments, l'évaluation normalisée et exhaustive du fonctionnement cognitif et la grande taille des sous-groupes AC+ et AC- qui a permis de comparer l'effet de l'activité des AC dans les classes thérapeutiques étudiées. Cette méthode nous a permis de distinguer les effets potentiels dus à l'activité AC de ceux plus vraisemblablement liés à l'effet pharmacologique principal ou à l'indication de la classe thérapeutique correspondante. Un autre point fort est le grand nombre de covariables, connues ou soupçonnées d'être associées à des performances cognitives basses, dont l'ajustement a été envisagé, ce qui réduit grandement le risque de confusion. De plus, les deux méthodes d'ajustement utilisées (c.-à-d. le modèle multivarié classique et le SP) ont donné des résultats concordants et assez semblables.

Bien que le SP représente l'approche la plus recommandée pour une telle comparaison (189), la possibilité d'un biais de confusion résiduelle ne peut être complètement exclue. De plus, pour l'approche de l'appariement, les résultats ne seraient valides que pour les participants appariés. Par contre, le choix d'une approche non appariée aurait réduit la validité de nos

résultats.

Il convient de noter que, dans notre étude, les participants étaient relativement jeunes par rapport aux études antérieures, ce qui pourrait avoir contribué au faible risque de performances cognitives basses. Il serait très intéressant, si possible, de suivre ces participants au cours de leur vieillissement pendant au moins une ou deux décennies.

Une autre limite potentielle, commune à toutes les études utilisant des données enregistrées, est l'impossibilité de confirmer que le calcul de l'exposition au médicament reflète la consommation réelle de ce dernier. En effet, certains participants auraient pu acheter les médicaments, mais ne les ont pas pris.

De plus, pour les médicaments ayant des indications thérapeutiques différentes (p. ex. les antipsychotiques), la dose recommandée pourrait varier selon l'indication, alors que la DDD correspondante n'est valide que pour l'indication principale.

Enfin, malgré la taille importante de la cohorte, le nombre de participants ayant reçu des délivrances d'antipsychotiques est demeuré relativement limité, ce qui a entravé la généralisation de nos résultats pour cette classe thérapeutique. De plus, cela n'a pas permis de comparer les antipsychotiques atypiques aux antipsychotiques typiques, de sorte que leurs profils pharmacologiques différents peuvent avoir brouillé les effets de l'activité AC sur les fonctions cognitives. Cependant, l'utilisation d'une base de données médico-administrative présente plusieurs avantages par rapport aux approches fondées sur l'auto-déclaration des participants (141). Premièrement, elle minimise le biais de déclaration en s'affranchissant du biais de la mémoire des participants. Deuxièmement, elle permet une évaluation précise et fiable de l'exposition aux médicaments pour chaque participant pendant la période de l'étude.

La présente étude a montré un risque accru de performances basses de la mémoire épisodique pour les antidépresseurs AC+, mais un risque moindre pour les deux autres classes thérapeutiques (anxiolytiques et antipsychotiques). Ces associations, depuis qu'elles vont dans des directions opposées, ne soutiennent pas une association causale, quelle qu'en soit la direction. Étant donné que le test du rappel libre et différé est l'un des tests les plus prédictifs de l'apparition des TNC majeurs (190), la divergence entre ces associations pourrait suggérer que le risque de TNC majeur n'est pas lié à l'usage de médicaments AC+. Cette observation devrait être confirmée par des études utilisant le même modèle, mais prenant en considération les TNC majeurs comme critères de jugement. La diminution du risque observé dans

l'association entre les anxiolytiques AC+ et les performances cognitives basses peut s'expliquer par la présence de l'Hydroxyzine (principalement en raison de ses effets cognitifs antihistaminiques) parmi ces molécules.

Plusieurs études ont rapporté une association entre la dépression et les symptômes cognitifs (mémoire du travail, fonctions exécutives et vitesse psychomotrice) (175,177). La relation étroite entre l'anxiété et la dépression est difficile à démêler. De plus, pendant la phase initiale d'un traitement antidépresseur, il est fréquent de prescrire également un anxiolytique. Dans notre étude, nous avons pris en considération la co-prescription et le statut (AC-/AC+) du médicament co-prescrit en incluant les variables correspondantes dans le calcul des SP. Par conséquent, après l'appariement sur le SP, les différences entre les groupes AC- et AC+, concernant les co-prescriptions, ont été contrôlées a priori, ce qui a permis leur comparaison.

Les associations les plus marquées entre l'activité AC et la cognition ont été observées au niveau des antipsychotiques, portant sur les fonctions exécutives. Il est possible que les personnes atteintes de troubles psychotiques soient plus sensibles aux effets du médicament ayant des propriétés AC. Toutefois, ces résultats pourraient également s'expliquer par un biais résiduel d'indication lié à la classe thérapeutique. De plus, la gravité et la nature du dysfonctionnement cognitif menant à la prescription d'antipsychotiques peuvent varier d'un participant à l'autre (les indications des antipsychotiques sont hétérogènes).

Bien qu'aucun travail antérieur n'ait comparé les médicaments AC+ et AC-, certaines études ont considéré les médicaments AC+ dans leurs analyses comme traitements concomitants en plus des antipsychotiques. L'étude japonaise de Mori et al, réalisée sur 21 patients qui prenaient un médicament antiparkinsonien anticholinergique en plus de l'antipsychotique dans un hôpital psychiatrique, a montré une amélioration significative de la mémoire immédiate et de la mémoire du travail après une interruption de deux semaines du traitement AC+ chez des patients atteints de schizophrénie (191). Tandis qu'une autre étude, essai randomisé contrôlé réalisé sur 28 participants comparant l'effet à long termes du rispéridone vs halopéridol sur la mémoire verbale et l'attention chez les patients schizophréniques, n'a révélé aucune association significative entre l'usage concomitant des médicaments AC+ et les fonctions cognitives (192). De plus, les travaux de Hori et al, réalisés sur 67 patients schizophréniques et 92 témoins, ont montré que l'administration excessive d'antipsychotiques est associée à des performances cognitives basses (mémoire visuelle, rappel différé, et fonctions exécutives) (176).

Les conclusions divergentes de ces études suggèrent que l'effet sur les fonctions cognitives pourrait être davantage lié à la classe thérapeutique (particulièrement pour les antipsychotiques) qu'à l'activité AC du médicament. D'autres études comparant les antipsychotiques AC+ *versus* AC-, en prenant en compte les antipsychotiques typiques et atypiques, sont nécessaires pour confirmer cette conclusion.

Conclusion

Les résultats de notre étude suggèrent qu'il n'y a pas de lien substantiel entre l'activité AC des antidépresseurs et des anxiolytiques et les performances cognitives basses. Ainsi, pour ces deux classes thérapeutiques, le choix du médicament en fonction de son activité AC (AC- ou AC+) peut ne pas être cliniquement pertinent en termes de fonctionnement cognitif à moyen terme. Nos résultats sont moins clairs pour les antipsychotiques pour lesquels il pourrait exister un lien entre l'activité AC et les performances basses des fonctions exécutives. Des études longitudinales supplémentaires devraient être effectuées pour valider ces résultats et confirmer l'absence d'effets différés.

5 L'apport des analyses multidimensionnelles dans l'évaluation des fonctions cognitives : un critère de jugement innovant pour l'évaluation des médicaments

5.1 Introduction

Comme nous avons pu le voir dans les précédents chapitres, différents domaines tels que la mémoire, la fluence verbale, les fonctions exécutives, l'attention, ou encore le raisonnement constituent les fonctions cognitives. En fonction des individus et notamment de leurs caractéristiques démographiques, de leur mode de vie, de leur environnement social et professionnel, ou encore de leur état de santé, ces dernières peuvent varier significativement. Aussi, les nombreuses études qui se sont intéressées aux facteurs influençant les fonctions cognitives présentent des résultats qui diffèrent selon les populations étudiées et des tests neuropsychologiques utilisés (193–195). La variabilité des performances apparaît comme un concept multidimensionnel, ce qui nécessite des approches méthodologiques.

Afin d'explorer les facteurs influençant les fonctions cognitives les modèles statistiques classiques (régression linéaire et régression logistique) sont majoritairement utilisés (196–198). Les modèles de régression évaluent les associations entre la variable dépendante (test neuropsychologique) et la variable indépendante (facteur étudié) ainsi que la force de cette association. Cependant, ces modèles, en raison de leur nature, ne peuvent s'intéresser simultanément à plusieurs domaines cognitifs et exigent certaines conditions d'application.

Par ailleurs, l'utilisation de modèles non linéaire à variable latente pour données longitudinales a été choisi dans les travaux de (Cécile Proust, 2006) (199). Ce type de modèle se rapproche des modèles d'équations structurelles qui constituent des modèles statistiques complexes permettant de mettre en relation des concepts non observables. Le modèle non linéaire à variable latente suppose que la corrélation entre les tests neuropsychologiques est induite par l'existence d'un processus cognitif latent non mesurable directement.

D'autres outils statistiques, représentées par les techniques descriptives, permettent également l'exploration des données. L'objectif de ces méthodes est de comprendre la structure des données et de la synthétiser sous une forme intelligible. Il n'y a pas de variable à expliquer définie *a priori*, et cette approche est donc dite non-supervisée. Les modèles géométriques que sont les méthodes d'analyse factorielle et de classification sont majoritairement utilisées. Ces méthodes de statistiques exploratoires ne supposent aucun modèle sous-jacent de type probabiliste. Par exemple, lors d'une analyse des composantes principales (ACP), la distribution des variables quantitatives ne doit pas nécessairement suivre une loi normale. Ces outils analysent simultanément les relations entre plusieurs variables et offrent donc une solution multidimensionnelle intéressante pour appréhender les multiples aspects des fonctions

cognitives.

L'approche multidimensionnelle peut être utilisée en psychologie, pour représenter graphiquement les réponses des sujets à divers stimuli, et de telles méthodes ont déjà été utilisées pour l'étude des fonctions cognitives. En effet, afin d'étudier le vieillissement cognitif, Costa et al (2013) (200) ont utilisé une approche combinée de l'ACP et de l'analyse des correspondantes multiples (ACM) pour détecter et représenter les structures sous-jacentes dans une base de données regroupant 1051 participants portugais. Les fonctions cognitives étaient évaluées grâce à une batterie de tests neuropsychologiques. Cette étude a confirmé le lien entre les fonctions cognitives basses et un âge plus avancé, un nombre d'années de scolarité moins élevé, la présence de pathologies, et des indicateurs défavorables de mode de vie. Par ailleurs, Etindele et al (2016) ont employé ce même outil statistique pour étudier les relations entre les performances cognitives basses et les facteurs sociodémographiques, de mode de vie, et d'état de santé (201). Cette étude a montré que les jeunes adultes et les adultes d'âge mûr (*midlife*), hommes et femmes, ont presque le même profil cognitif. De plus, la combinaison des antécédents médicaux complexes avec les maladies familiales liées aux troubles cognitifs, montre un profil spécifique de sujet à risque de futurs troubles cognitifs. Toutefois, les paramètres cognitifs des hommes sont plus affectés par cette combinaison que ceux des femmes. L'apport de l'ACM dans cette étude portait sur l'évaluation simultanée de tous les principaux facteurs de risque connus pour leur influence importante sur les performances cognitives basses. Cependant, l'évaluation des fonctions cognitives à l'aide d'un seul score (échelle de plainte de mémoire de Mac Nair) recueilli par un auto-questionnaire constitue l'une des principales limites de cette étude. Enfin, l'étude de Marcucci et al (2017) visait à identifier les phénotypes du vieillissement en utilisant des approches multidimensionnelles (combinaison d'une classification hiérarchique ascendante avec une ACM) afin de reconnaître la fragilité des patients âgés hospitalisés. Cette étude a montré que l'identification des profils de patients peut aider à définir la meilleure stratégie de soins en fonction des besoins spécifiques des patients (202). La principale force de cette étude est la représentativité de l'ensemble des structures de médecine interne et de gériatrie, en Italie et en Espagne. Cependant, la limite principale est la grande quantité de données manquantes.

Des recherches menées au sein du département R&D de la société ClinSearch ont permis, en utilisant une approche non supervisée, de développer un référentiel pour mesurer un concept multidimensionnel : l'acceptabilité des médicaments dans les populations vulnérables (203–208). L'objectif de ces travaux était de développer un outil standardisé permettant d'évaluer

l'acceptabilité dans ses multiples dimensions. Tout comme les fonctions cognitives, l'acceptabilité ne peut être appréhendée par une mesure unique, car elle dépend des caractéristiques du patient mais aussi du médicament. L'utilisation d'une approche multidimensionnelle permet donc de créer, à partir de différentes mesures, un référentiel fournissant un cadre standardisé pour l'évaluation du concept d'intérêt. Cette approche multidimensionnelle a permis de fournir aux différents acteurs de santé un critère de jugement pertinent pour faciliter le choix des caractéristiques du produit qui assureront une bonne acceptabilité du médicament dans la population ciblée.

Développer un référentiel cognitif en utilisant l'approche décrite ci-dessus pourrait nous permettre d'accroître nos connaissances dans ce domaine. Un tel outil standardisé pourrait aussi permettre d'intégrer, lors d'une prise de décision clinique, l'influence potentielle d'un traitement sur les fonctions cognitives du patient à traiter et ce en fonction de ses caractéristiques individuelles. A une échelle plus large, nous pourrions imaginer que cet outil ainsi développé, puisse aussi servir d'aide pour orienter certaines prises de décision en santé publique selon les populations cibles. Nous proposons donc dans cette partie, de construire dans un premier temps un référentiel cognitif avec l'ensemble des tests neuropsychologiques des participants de CONSTANCES et d'en vérifier les propriétés. Puis, nous illustrerons dans un deuxième temps, l'exploitation possible du référentiel construit, en faisant un focus sur l'utilisation d'un type de traitement précédemment discuté. Nous avons ainsi choisi dans la classe des anxiolytiques les Benzodiazépines (BZD), dont l'usage a fait l'objet de recommandations de la HAS (209).

Les BZD ne doivent pas être banalisées puisqu'elles ne traitent pas les causes de l'anxiété ; sont efficaces sur une courte période ; et elles sont liées à plusieurs effets indésirables en cas d'exposition à long terme. Par conséquent, leur usage doit respecter certaines recommandations : (i) l'information du patient par le prescripteur sur l'intérêt des BZD, leurs risques, leurs modalités d'usage et d'arrêt. (ii) La dose minimum utile et la durée maximale d'une prescription (12 semaines) (209). (iii) La réévaluation de la situation du patient et des modalités d'arrêt, progressif, doit être anticipée dès la première prescription. Dans cette étude, nous comparerons l'impact de la durée des prescriptions de BZD sur les fonctions cognitives chez les participants qui respectent les recommandations de la HAS ainsi que chez ceux qui ne les respectent pas (mésusage de BZD).

5.2 Méthodes

Au cours de cette étude nous utiliserons des méthodes multidimensionnelles pour étudier les associations entre la durée de traitement et les fonctions cognitives en prenant en compte les facteurs de risque associés. La méthodologie de cette étude s'inspire des travaux réalisés par T. Vallet et F. Ruiz portant sur l'acceptabilité des médicaments (203–205).

5.2.1 Population étudiée

La population étudiée est constituée des participants âgés de 45 ans et plus de la cohorte CONSTANCES ayant passé les tests neuropsychologiques au moment de l'inclusion (n= 54187, base « gelé » septembre 2019). L'effectif est plus élevé que nos études précédentes puisque l'inclusion des sujets dans la cohorte s'est poursuivie en parallèle de nos premiers travaux.

5.2.2 Évaluation neuropsychologique

Nous avons pris en considération les mêmes scores neuropsychologiques analysés dans les deux études précédentes (rappel libre immédiat, rappel libre différé, fluence sémantique, fluence phonémique, Wechsler (WAIS-IV), et le Trail Making Test (A et B)) (chapitre 2.3).

5.2.3 Analyses statistiques

Les étapes suivantes ont été effectuées d'une part sur les scores neuropsychologiques bruts et d'autre part sur les scores ajustés « z-scores » (calcul des z-scores détaillé dans la partie 2.3.4 de la thèse). Le but de l'ajustement des scores est de s'affranchir des principaux facteurs de confusion comme l'âge, le sexe, et le niveau d'études (25).

Pour rester le plus simple possible dans l'approche des sept scores neuropsychologiques individuels, nous avons choisi de classer chaque score en deux classes, inférieur à la moyenne et supérieur ou égale à la moyenne des scores obtenus de l'ensemble des participants.

Construction du référentiel cognitif

La construction du référentiel cognitif à partir des scores neuropsychologiques binarisés se fait en deux grandes étapes, la cartographie puis l'analyse des clusters.

Première étape : cartographie « mapping »

Pour établir la cartographie des fonctions cognitives dans notre population étudiée, nous avons utilisé l'ACM. Cette présentation mathématique multidimensionnelle vise à réduire l'information contenu dans un grand nombre de variables afin de faciliter l'interprétation des

relations existantes entre ces différentes variables. Les dimensions de l'ACM qui expliquent la plus grande variance de l'ensemble des données sont sélectionnées pour concevoir la carte cognitive (210). Néanmoins, afin d'obtenir une lecture simplifiée de l'ACM, nous nous sommes limités à trois dimensions, comme expliqué plus loin.

L'un des principaux avantages de l'ACM est la représentation simultanée des modalités des variables ainsi que les évaluations. D'une part, les 14 modalités (deux modalités pour chacun des sept scores neuropsychologiques) sont représentées sur la carte cognitive par un barycentre, appelées variables actives. Ces variables actives déterminent les axes de l'ACM. De l'autre part, chaque participant est défini par une combinaison de modalités des 7 scores neuropsychologiques correspondantes que nous appelons évaluation. Les évaluations sont positionnées au barycentre de leurs modalités. De même, les modalités sont positionnées au barycentre de leurs évaluations.

L'interprétation de l'ACM est basée sur la proximité entre les éléments de la carte cognitive. La proximité entre les modalités des variables indique qu'elles sont fréquemment observées ensemble chez les participants concernés et inversement.

Deuxième étape : analyse des clusters « *clustering* »

La deuxième étape est représentée par l'analyse des clusters. Cette analyse consiste à regrouper les positions des évaluations de chaque volontaire sur la carte cognitive en fonction de leurs distances euclidiennes. Ce regroupement se fait à l'aide de la classification hiérarchique des composantes principales (HCPC) de l'ACM suivie d'une consolidation avec la méthode des k-means (211). La classification hiérarchique suggère le nombre optimal des clusters selon les données observées.

Pour obtenir un référentiel simple dans cette étude nous proposons de retenir deux clusters uniquement : « *cognitif (+)* » qui devrait rassembler les scores à valences supérieures et « *cognitif (-)* » qui devrait rassembler les scores à valences inférieures. Le premier sera représenté par une zone verte, tandis que le second sera représenté par une zone rouge.

Profil cognitif d'une sous-population

La position d'une sous-population sélectionnée sur la carte cognitive tridimensionnelle est définie par le barycentre des évaluations correspondantes à des participants qui la constitue. Le barycentre de la sous-population sera assigné au cluster ayant le barycentre le plus proche en utilisant la distance euclidienne, ce qui permettra de définir le profil cognitif de cette sous-population.

L'ellipse de confiance entourant le barycentre reflète la précision de l'estimation sur la carte, avec une probabilité de 95%. Ainsi, une grande ellipse indique une forte variabilité entre

les fonctions cognitives des participants et inversement. Les fonctions cognitives de deux sous-populations sont significativement différentes si leurs ellipses de confiance ne se chevauchent pas.

Test de permutation

Pour savoir si la relation entre les modalités des variables actives (scores neuropsychologiques) est indépendante nous effectuerons le test de permutation. Il s'agit d'un outil statistique non paramétrique utilisé pour construire les distributions d'échantillonnage en réarrangeant les données observées dans la base de données (212). Autrement dit, nous attribuons différentes valeurs de scores neuropsychologiques à chaque observation parmi l'ensemble des résultats réellement observés. Lorsque nous permutons les modalités des scores neuropsychologiques, nous verrons donc toutes les combinaisons alternatives possibles que nous aurions pu avoir. L'hypothèse nulle (H_0) à tester ici est que la relation entre les modalités est indépendante (due au hasard).

La somme des trois premières dimensions correspondantes a été prise en considération pour calculer l'inertie correspondante de chaque cycle de permutation. La valeur de l'inertie observée dans le référentiel cognitif sera positionnée par rapport à toutes les valeurs que nous aurions pu voir si la relation entre les scores neuropsychologiques était indépendante.

Comparaison des cartes (scores bruts vs z-scores)

Pour vérifier les propriétés psychométriques de l'outil que nous venons de décrire, nous avons réalisé deux types de cartes cognitives.

Dans un premier temps, nous avons créé des cartes basées sur les scores neuropsychologiques bruts afin d'observer l'impact sur les fonctions cognitives pour chaque facteur étudié. Puis dans un deuxième temps, nous avons réalisé des cartes basées sur les scores neuropsychologiques ajustés sur les principaux facteurs de confusion (âge, sexe, et niveau d'études). Nous nous attendons alors à observer un regroupement des modalités de variables concernées par l'ajustement au centre de la carte cognitive.

5.2.4 Focus sur l'usage des benzodiazépines

Nous avons envisagé de représenter les sous-populations étudiées sur le référentiel cognitif en fonction de leur usage des BZD. Pour parvenir à cela, nous avons d'abord identifié et classé les participants selon l'usage des BZD.

Identification de l'usage à long termes (mésusage) des benzodiazépines

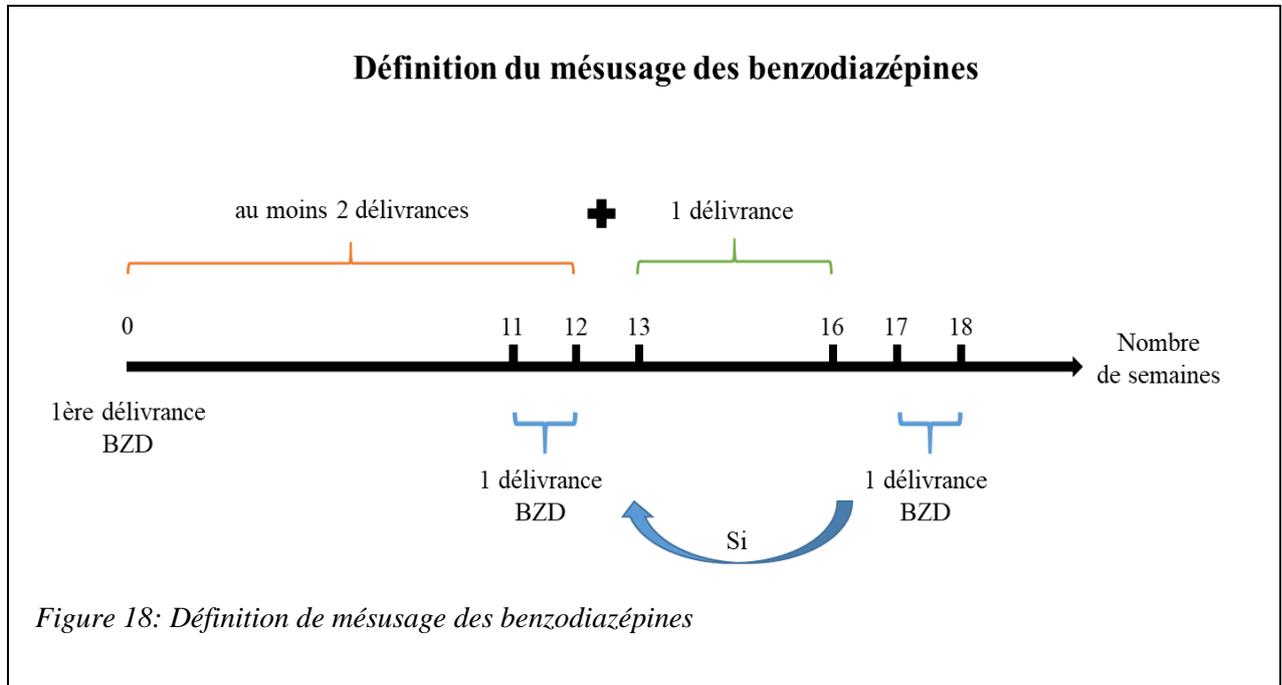
Les BZD étaient identifiées par les classes ATC (N05BA) et (N03AE01) à partir de la base de données SNDS. Le Tableau 21 liste les médicaments pris en considération dans notre évaluation de mésusage des BZD.

Tableau 21: Liste des benzodiazépines

Sous-groupe thérapeutique (ATC-3 ^{ème} niveau)	ATC-5 ^{ème} niveau	Nom du médicament DCI
Dérivés des benzodiazépines (N05BA)	N05BA01	Diazépam
	N05BA02	Chlordiazepoxide
	N05BA03	Medazepam
	N05BA04	Oxazepam
	N05BA05	Potassium Clorazébate
	N05BA06	Lorazepam
	N05BA07	Adinazolam
	N05BA08	Bromazepam
	N05BA09	Clobazam
	N05BA10	Ketazolam
	N05BA11	Prazepam
	N05BA12	Alprazolam
	N05BA13	Halazepam
	N05BA14	Pinazepam
	N05BA15	Camazepam
	N05BA16	Nordazepam
	N05BA17	Fludiazepam
	N05BA18	Ethyl loflazepate
	N05BA19	Etizolam
	N05BA21	Clotiazepam
	N05BA22	Cloazolam
	N05BA23	Tofisopam
	N05BA24	Bentazepam
N05BA56	Lorazepam, combinaison	
Antiépileptiques (N03AE)	N03AE01	Clonazepam

Dans la continuité de travaux réalisés par une autre équipe du laboratoire et pour nous rapprocher aux mieux de la notion de mésusage au regard des recommandations de l'HAS, nous avons retenu la définition de mésusage suivante : au moins deux délivrances dans les 12 semaines suivant la première délivrance ET soit une délivrance entre la 13^{ème} et la 16^{ème} semaine OU une délivrance entre la 17^{ème} et la 18^{ème} semaine s'il y avait une délivrance entre la 11^{ème} et la 12^{ème} semaine (Figure 18) (213). En revanche, le mésusage cesse lorsqu'il y a 6

semaines ou plus sans délivrance de benzodiazépines. Ainsi, la durée totale de la trajectoire du mésusage (depuis la première délivrance du médicament « benzodiazépines ») est calculée en nombre de semaines et précise si cette trajectoire est effectivement achevée ou si elle est censurée, c'est-à-dire si elle atteint la fin de la trajectoire (date de la passation des tests neuropsychologiques) avant que le mésusage soit arrêté.



La période étudiée de l'exposition aux BZD s'étend de 2009 jusqu'à la date de la passation des tests neuropsychologiques (de février 2012 à décembre 2018).

Après l'identification de l'usage à long terme des BZD, nous obtenons 3 groupes de participants : 1) le groupe « **BZD -** » qui représente les participants n'ayant pas eu de délivrance de BZD, 2) le groupe « **BZD +** » qui représente les participants ayant au moins une délivrance de BZD mais qui ne présentaient pas de mésusage, 3) le groupe « **BZD ++** » qui représente les participants en mésusage de BZD.

Pour comprendre si la durée de mésusage pouvait avoir un impact sur les fonctions cognitives nous nous sommes intéressés au groupe « **BZD ++** ». La durée de mésusage a été classée en plusieurs modalités : « 3 à 12 mois, 1 à 2 ans, 2 à 5 ans, et > 5 ans ».

Nous voulions également étudier si des modifications sur les fonctions cognitives pouvaient être observées après l'arrêt de mésusage. Pour ce faire, nous avons calculé le temps entre la fin de la dernière période de mésusage et la date de passation des tests neuropsychologiques, puis nous avons classé les participants « **BZD ++** » en plusieurs groupes (date d'arrêt de mésusage < 1an / 1-2 ans / 2-5 ans / > 5 ans) selon la durée calculée précédemment.

Score de propension

Afin d'étudier l'usage des BZD sur le plan cognitif indépendamment des autres facteurs (mode de vie et état de santé) nous avons utilisé la méthode du score de propension. La technique réalisée était l'appariement deux à deux sur le score de propension (« BZD – vs BZD+ », « BZD – vs BZD++ », et « BZD+ vs BZD++ »). Les groupes appariés seront affichés sur le référentiel cognitif.

Les variables de l'appariement prises en considération sont identiques à celles utilisées dans les études précédentes. Nous avons également apparié sur la durée du recul puisque la durée de la recherche de la délivrance de BZD varie selon la date d'inclusion (de 3 ans pour les premiers sujets inclus, à 10 ans pour les derniers sujets inclus).

Les variables de l'appariement sont réparties en 3 groupes :

- Facteurs sociodémographiques : âge, sexe, et niveau d'études.
- Facteurs du mode de vie : vie en couple, tabac, alcool, activité physique, IMC (indice de la masse corporelle), durée de sommeil (heures).
- Facteurs de l'état de santé : symptômes dépressifs, diabète, pathologies respiratoires, pathologies vasculaires, pathologies ostéoarticulaires, hypercholestérolémie, et cancer.

Le lien entre les variables citées précédemment et les fonctions cognitives a été décrit dans les chapitres précédents de la thèse (chapitre 1.1.2).

5.3 Résultats

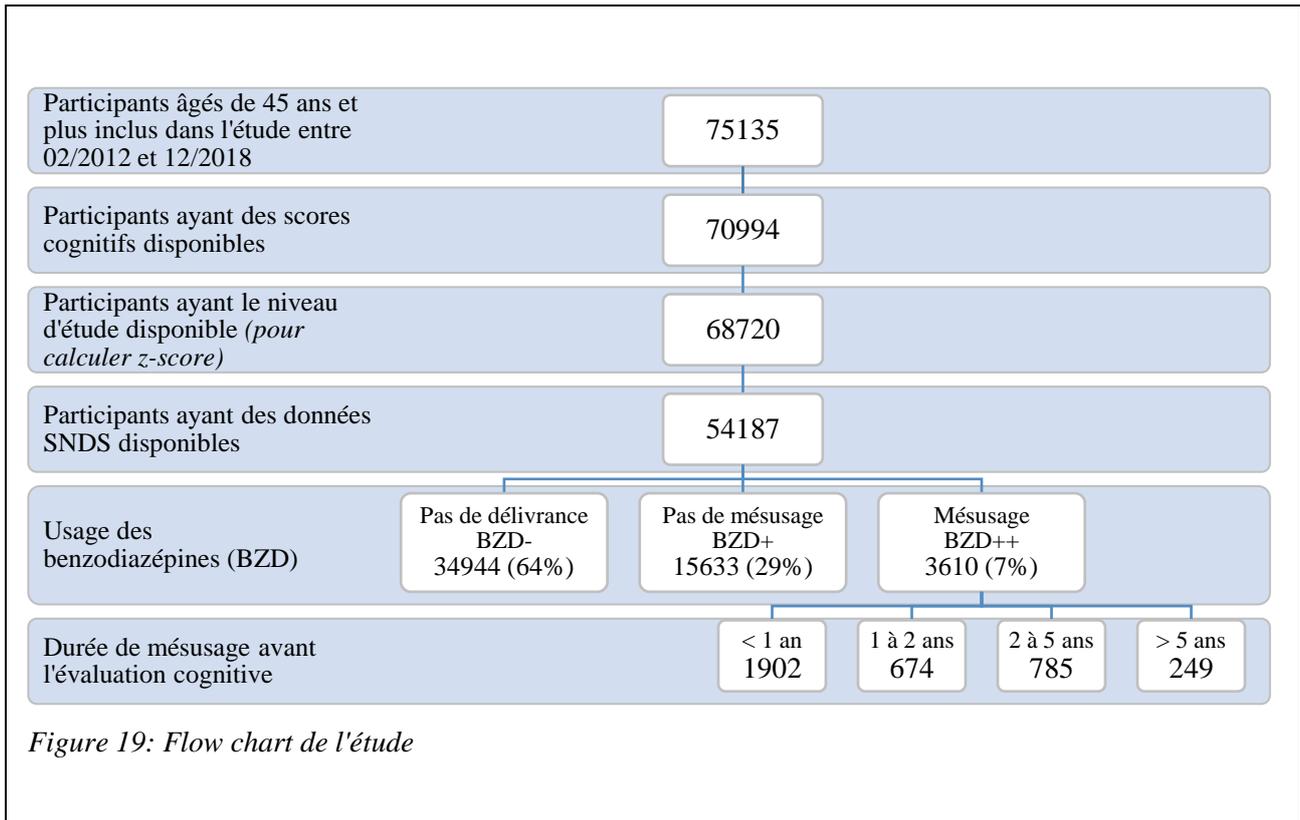
Dans cette partie nous décrivons la population étudiée, puis nous présentons les résultats de l'ACM et du clustering suivi des cartes cognitives liés aux principaux facteurs de confusion (âge, sexe, et niveau d'études) en scores bruts. Ensuite nous montrons l'intérêt de réaliser des cartes cognitives avec des z-scores. Enfin, nous présentons les analyses focalisées sur le mésusage des benzodiazépines.

5.3.1 Description de la population étudiée

75135 participants âgés de 45 ans et plus étaient inclus dans la cohorte CONSTANCES entre février 2012 et décembre 2018 et ont bénéficié d'une évaluation cognitive à l'aide d'une batterie de tests neuropsychologiques au moment de l'inclusion. Les participants ayant au moins un score cognitif manquant ou ayant des données manquantes concernant le niveau d'étude ont été exclus (avec l'âge et le sexe, le niveau d'études fait partie des principaux facteurs de confusion concernant les fonctions cognitives) Figure 19.

La présente analyse a porté sur 54187 participants dont les données étaient disponibles pour tous les tests neuropsychologiques étudiés ainsi que pour les données de remboursements (SNDS). L'exclusion de l'analyse des participants n'ayant pas de données du SNDS disponibles est expliquée par le décalage entre la livraison des données du SNDS par la CNAM et la remontée des données des tests neuropsychologiques.

Depuis 2009 jusqu'à l'évaluation cognitive (de 2012 à 2018), 64% (34944 / 54187) de la population étudiée n'avait pas eu de délivrance de benzodiazépines « BZD - », 29% (15633 / 54187) avait eu au moins une délivrance de benzodiazépines mais sans mésusage « BZD + », alors que 7% (3610 / 54187) étaient en mésusage de benzodiazépines « BZD ++ ». Au niveau du groupe « BZD ++ », plus que la moitié du groupe (53%) était en mésusage pendant une durée < 1 an, tandis que 7% des participants de ce groupe était en mésusage pendant plus de 5 ans (Figure 19).



Les caractéristiques de la population étudiée (N=54187 participants) sont détaillées dans le Tableau 22. On remarque que la moyenne d'âge des participants des 3 groupes est très proche. La répartition selon le sexe dans le groupe « BZD - » montre une légère prédominance masculine (54% hommes vs 46% de femmes), alors que dans les autres groupes « BZD + » et « BZD ++ » la prédominance féminine est plus marquée (62% dans chaque groupe). Selon le niveau d'études, le groupe « BZD ++ » comprend plus de participants n'ayant pas de diplôme ou ayant un diplôme inférieur au baccalauréat, par rapport aux deux autres groupes. Concernant les facteurs liés au mode de vie, le groupe « BZD ++ » comprend plus de fumeurs, plus de participants ayant une consommation d'alcool non-recommandée et qui sont en surpoids par rapport aux autres groupes. Enfin pour les facteurs liés à l'état de santé, le groupe « BZD ++ » représente toujours les pourcentages les plus élevés (mauvais état de santé), surtout concernant les symptômes dépressifs.

Tableau 22: Caractéristiques de la population étudiée selon l'usage des benzodiazépines (N=54187)

Variables	Pas de délivrance « BZD - » n (%) 34944 (64.5)	Pas de mésusage « BZD + » n (%) 15633 (28.9)	Mésusage « BZD ++ » n (%) 3610 (06.6)	p-value
Variables sociodémographiques				
Age	57.95 ± 7.3	57.68 ± 7.06	58.55 ± 6.88	<0.001
Homme	18939 (54.2)	5862 (37.5)	1343 (37.2)	<0.001
Niveau d'études				<0.001
Sans diplôme	893 (2.6)	556 (3.6)	235 (6.5)	
< Bac	10732 (30.7)	5245 (33.6)	1467 (40.6)	
Bac	5557 (15.9)	2581 (16.5)	618 (17.1)	
Bac +2/+3	8152 (23.3)	3574 (22.9)	732 (20.3)	
Bac +4	2934 (8.4)	1271 (8.1)	200 (5.5)	
Bac +5 ou plus	6676 (19.1)	2406 (15.4)	358 (9.9)	
Variables du mode de vie				
Vie en couple	27699 (79.3)	11230 (71.8)	2263 (62.7)	<0.001
Tabac				<0.001
Ex-fumeur	14796 (42.3)	6571 (42)	1390 (38.5)	
Fumeur	4101 (11.7)	2432 (15.6)	833 (23.1)	
Non-fumeur	16047 (45.9)	6630 (42.4)	1387 (38.4)	
Alcool				<0.001
Abstinence	4781 (13.7)	2494 (16)	802 (22.2)	
Consommation modérée	26195 (75)	11336 (72.5)	2283 (63.2)	
Consommation non-recommandée	3968 (11.4)	1803 (11.5)	525 (14.5)	
Activité physique	4.78 ± 1.53	4.63 ± 1.57	4.4 ± 1.66	<0.001
IMC	25.64 ± 4.27	25.67 ± 4.52	26.64 ± 5.04	<0.001
Durée de sommeil (heures)				<0.001
< 5 h	675 (1.9)	556 (3.6)	243 (6.7)	
5h - 6h	7395 (21.2)	4258 (27.2)	1096 (30.4)	
6h30 - 7h30	17865 (51.1)	7448 (47.6)	1382 (38.3)	
8 - 9h	8656 (24.8)	3178 (20.3)	780 (21.6)	
> 9 h	353 (1)	193 (1.2)	109 (3)	
Variables de l'état de santé				
Symptômes dépressifs (CES-D ≥19)	3201 (9.2)	3461 (22.1)	1538 (42.6)	<0.001
Diabète	4325 (12.4)	2054 (13.1)	731 (20.2)	<0.001
Pathologies respiratoires	3091 (8.8)	1753 (11.2)	526 (14.6)	<0.001
Pathologies vasculaires	6749 (19.3)	3424 (21.9)	1084 (30)	<0.001
Pathologies ostéoarticulaires	4546 (13)	2488 (15.9)	649 (18)	<0.001
Hypercholestérolémie	6883 (19.7)	3387 (21.7)	1168 (32.4)	<0.001
Cancer	2592 (7.4)	1602 (10.2)	414 (11.5)	<0.001

IMC : Indice de la masse corporelle. CES-D : Center for Epidemiologic Studies-Depression.

Les variables catégorielles sont décrites avec des pourcentages, alors que les variables continues sont décrites avec des moyennes ± écart-types.

5.3.2 Cartographie / clustering

Plusieurs méthodes existent pour déterminer le nombre minimal des dimensions de l'ACM à retenir. L'objectif restant d'expliquer avec les dimensions retenues la majeure partie de la variation des données. Parmi ces méthodes nous pouvons citer le critère de Kaiser, les critères AIC et BIC, le diagramme des valeurs propres, etc. (214)

Dans cette étude nous avons opté pour un arbitrage sur diagramme des valeurs propres.

Diagramme des valeurs propres

Ce diagramme trie les valeurs propres par ordre décroissant. Nous observons dans la Figure 20 que la courbe décrit d'abord une pente forte (entre la 1ère et la 2ème dimension), puis s'incurve avant de poursuivre en ligne droite. L'objectif est de conserver les dimensions correspondantes à la partie abrupte de la courbe, et de n'ajouter des facteurs à l'analyse que si le gain en inertie reste avantageux par rapport à la perte en parcimonie.

Nous pourrions alors retenir jusqu'à 4 dimensions, puisqu'au-delà le gain est inférieur à 1%. Néanmoins, nous souhaitons que notre modèle puisse rester intelligible visuellement nous avons choisi de ne retenir que les 3 premières dimensions. Ainsi, cet arbitrage nous permettra de représenter le modèle avec des cartes en 3D qui expliqueront 66.3% de la variabilité des données.

Dimension	%	% cumulé
1	36.2	36.2
2	16.8	53.0
3	13.3	66.3
4	10.0	76.3
5	9.1	85.4
6	7.8	93.2
7	6.8	100.0

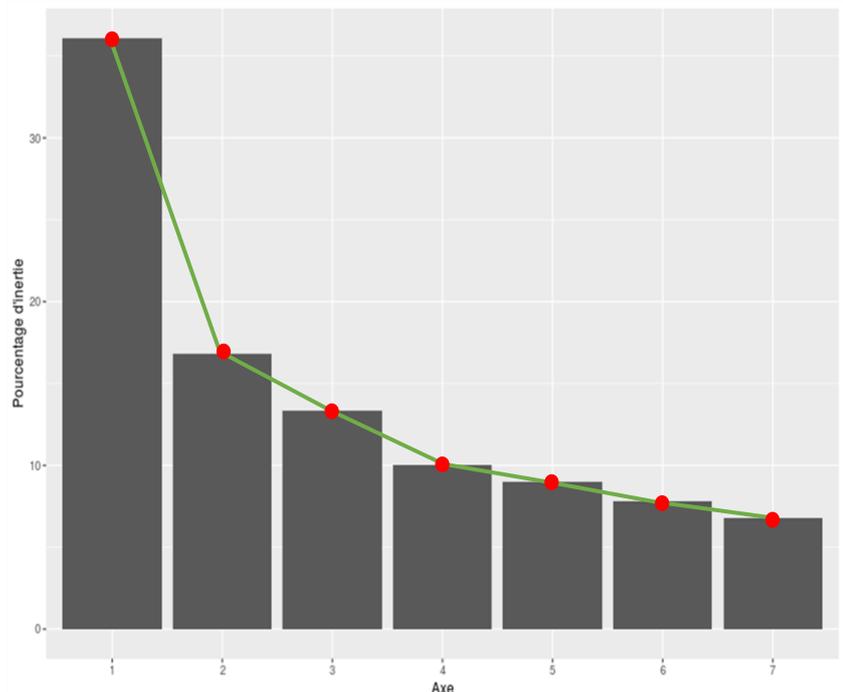
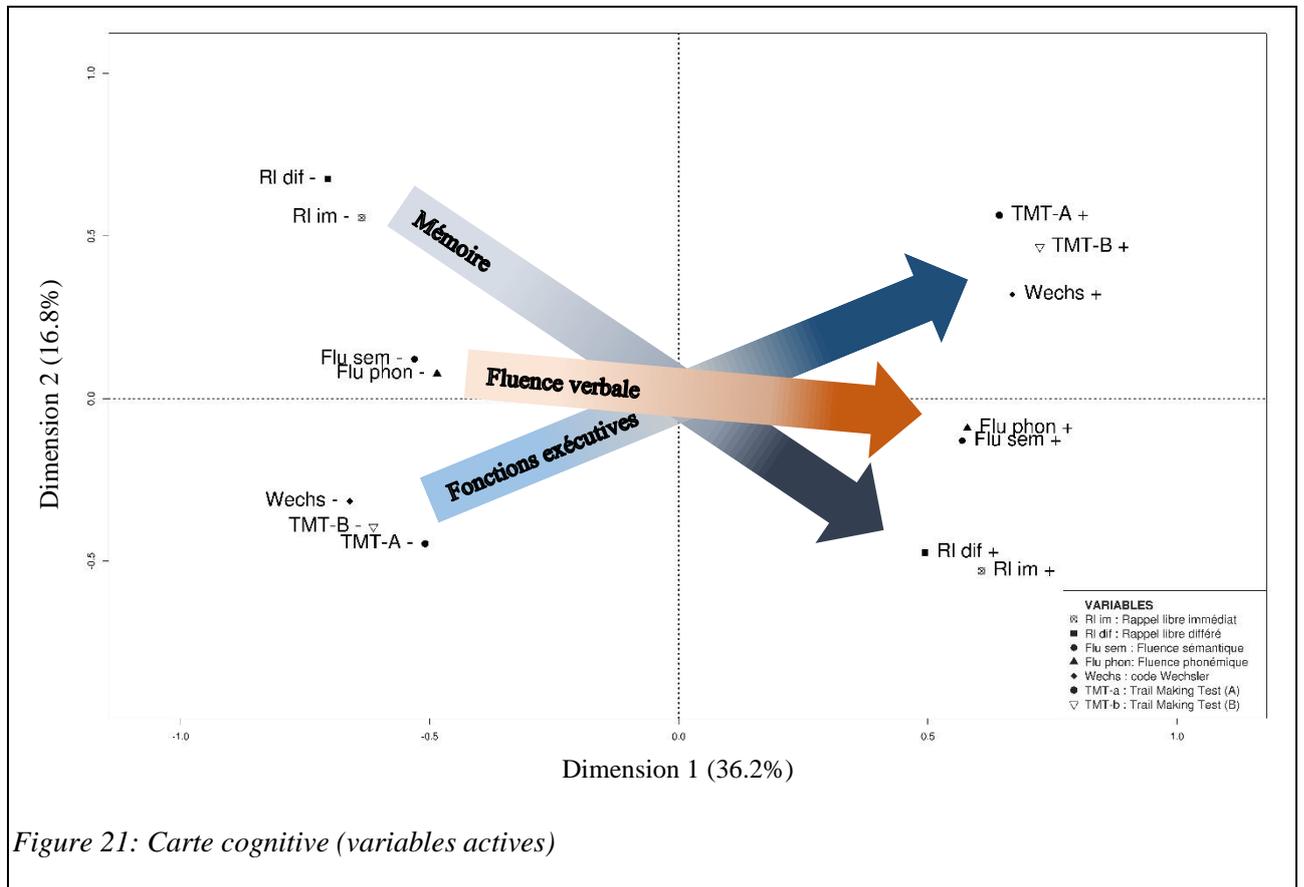


Figure 20: Diagramme des valeurs propres (Scree plot)

Afin de faciliter l'interprétation du référentiel cognitif et pour des raisons pratiques, nous

proposons de présenter la carte cognitive en utilisant les 2 premières dimensions.

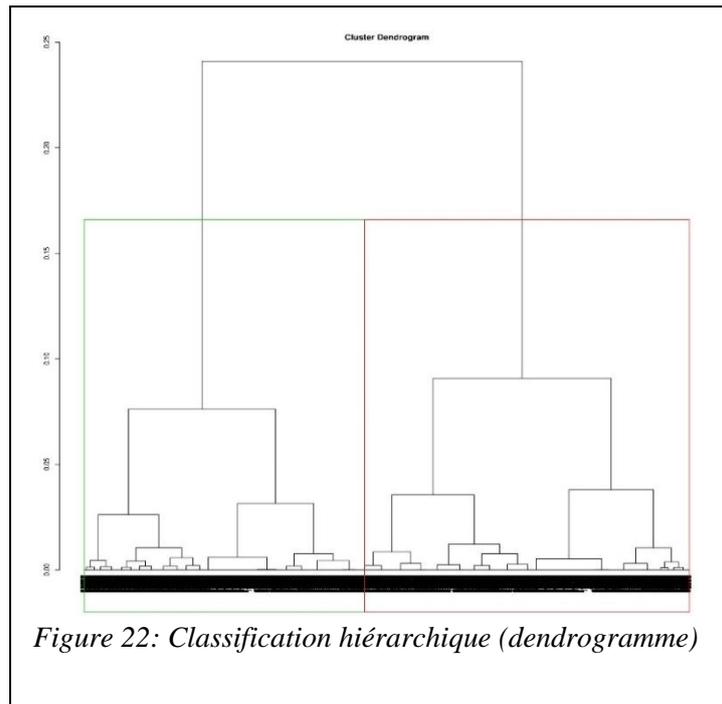
Les variables actives formaient 3 axes cognitifs : l'axe de la mémoire est représenté par le rappel libre immédiat et différé, l'axe de la fluence verbale est représenté par la fluence sémantique et phonémique, et enfin l'axe des fonctions exécutives représenté par Wechsler et TMT (A et B) (Figure 21).



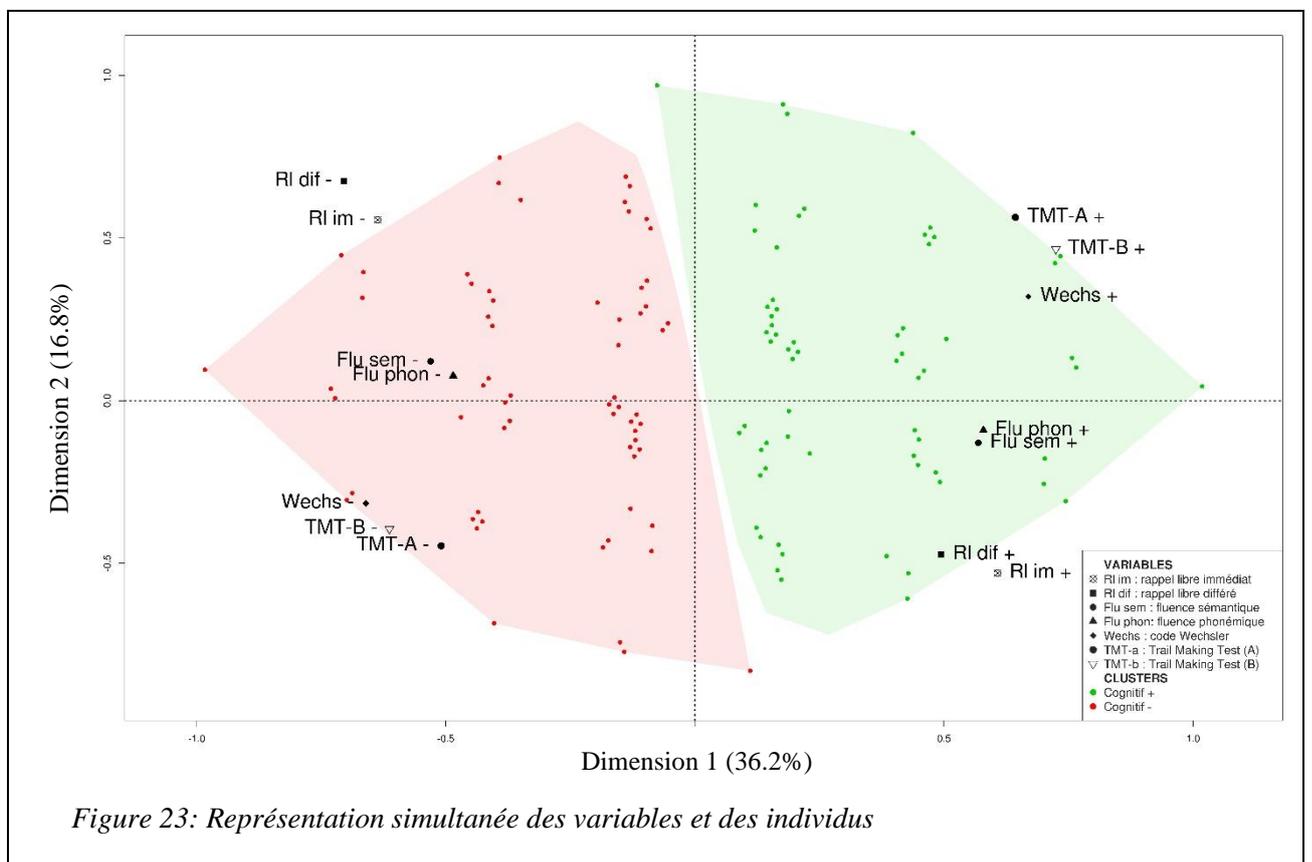
Classification hiérarchique sur les composantes principales de l'ACM

Le dendrogramme (Figure 22) est obtenu suite à la classification hiérarchique faite sur les coordonnées des individus sur les composantes principales de l'ACM. Nous pouvons distinguer le seuil horizontal qui sépare la population étudiée en deux clusters en fonction de la distance euclidienne.

Nous distinguons deux profils cognitifs : le côté gauche délimité en vert représente le profil « *cognitif (+)* » et le côté droit délimité en rouge représente le profil « *cognitif (-)* ». Ceci est valable pour les scores bruts et pour les z-scores. Les dendrogrammes des scores bruts et des z-scores sont très similaires, ainsi nous ne proposerons que celui des scores bruts.



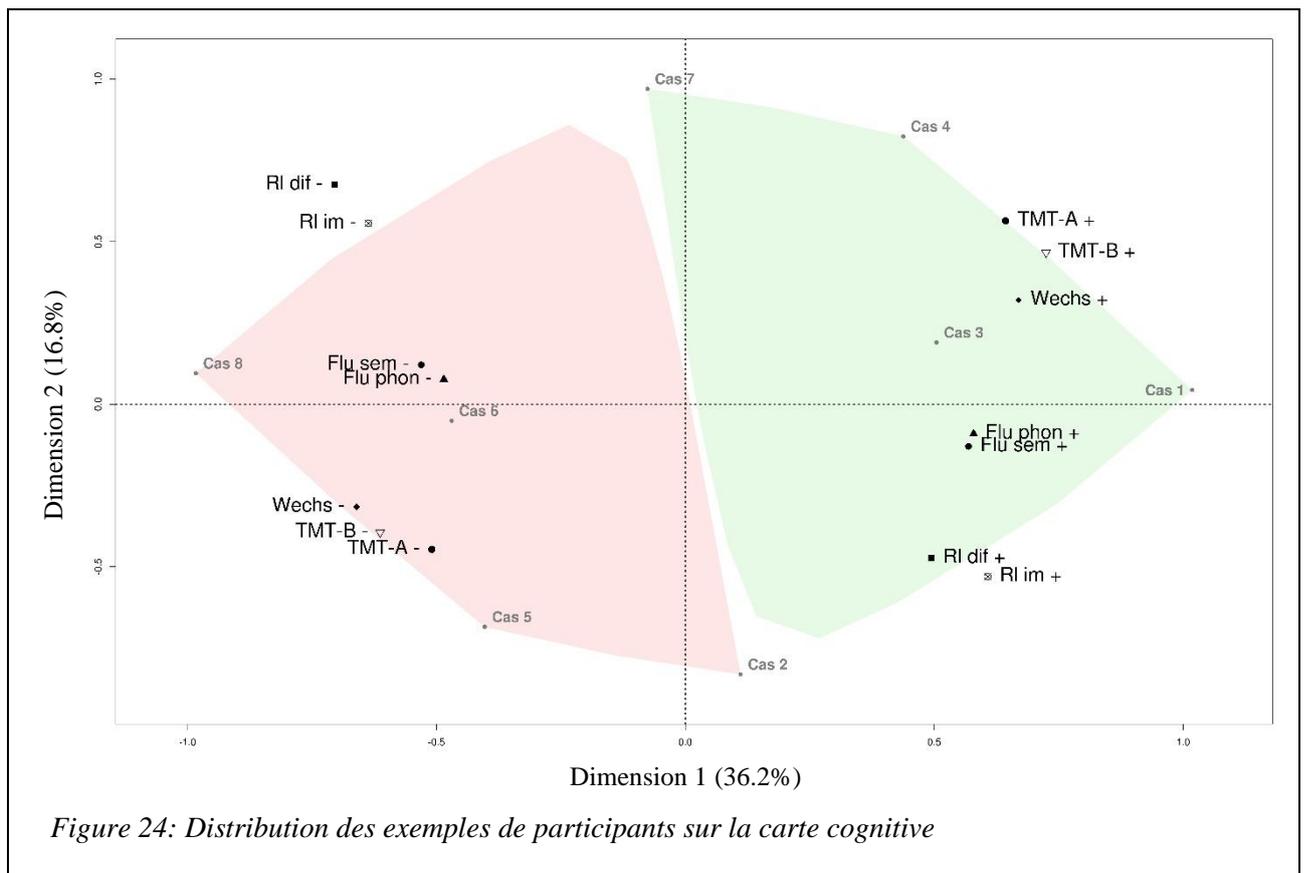
L'affichage simultané des variables actives et des évaluations sur le même graphique est l'un des avantages de l'ACM (Figure 23). Les barycentres des évaluations, représentées dans la figure ci-dessous par les points verts et rouges, traduisent les différentes combinaisons possibles des scores neuropsychologiques dans la population étudiée. Plusieurs participants peuvent présenter la même combinaison de scores.



Le tableau ci-dessous et la Figure 24 montrent quelques exemples d'emplacement des évaluations sur la carte cognitive selon leurs fonctions cognitives. Par exemple, le cas 1 qui présente des scores neuropsychologiques au-dessus de la moyenne dans les 3 domaines étudiés est positionné à l'extrême droite du cluster vert « *cognitif (+)* ».

Résumé des fonctions cognitives des 8 exemples (cas)

Exemples	Mémoire épisodique		Fluence verbale		Fonctions exécutives			Cluster
	RL immédiat	RL différé	Sémantique	Phonémique	Wechsler	TMT-A	TMT-B	
Cas 1	+	+	+	+	+	+	+	Vert
Cas 2	+	+	+	+	-	-	-	Vert
Cas 3	+	+	-	-	+	+	+	Vert
Cas 4	-	-	+	+	+	+	+	Vert
Cas 5	+	+	-	-	-	-	-	Rouge
Cas 6	-	-	+	+	-	-	-	Rouge
Cas 7	-	-	-	-	+	+	+	Rouge
Cas 8	-	-	-	-	-	-	-	Rouge



Interprétation des dimensions de l'ACM

Le lien entre les 3 premières dimensions de l'ACM et les scores neuropsychologiques ainsi que leurs modalités est décrit dans le Tableau 23. Cette description permet de savoir à quelles

variables les dimensions sont le plus liées et quelles sont les modalités qui décrivent le mieux chaque dimension.

Les coefficients affichés dans le Tableau 23 décrivant les 3 premières dimensions sont calculés via le package « FactomineR ». Pour chaque dimension, un modèle d'ANOVA à un facteur est réalisé. Les variables à expliquer sont les coordonnées des évaluations et la variable explicative est une des sept variables actives. Les tests T de Student sont réalisés modalité par modalité (Tableau 23). Cela montre l'existence ou non d'une différence significative entre les coordonnées des individus de la sous-population définie par une modalité et celles de l'ensemble de la population (i.e. différentes de 0).

D'après les données du Tableau 23, Figure 21 et Figure 24, nous pouvons déduire que :

La première dimension, qui représente à elle seule 36.2% de la variance totale expliquée par le référentiel cognitif, est caractérisée par des bonnes fonctions cognitives (+) au niveau de tous les domaines. Les modalités (TMT-A « haut », TMT-B « haut », Wechsler « haut », rappel libre immédiat « haut », rappel libre différé « haut », fluence sémantique « haut », fluence phonémique « haut ») ont des coordonnées positives sur cet axe alors que les modalités (TMT-A « bas », TMT-B « bas », Wechsler « bas », rappel libre immédiat « bas », rappel libre différé « bas », fluence sémantique « bas », fluence phonémique « bas ») ont des coordonnées négatives. Cela détermine la direction de l'axe, les évaluations dont les coordonnées sont élevées sur cet axe (à droite) auront tendance à présenter globalement des bonnes fonctions cognitives et inversement.

La deuxième dimension est caractérisée par des bonnes fonctions exécutives (+) (représentées par le test de Wechsler et les 2 parties du TMT) et de moins bonne mémoire épisodique (-). Les modalités (rappel libre différé « bas », rappel libre immédiat « bas », TMT-A « haut », TMT-B « haut », Wechsler « haut », Fluence sémantique « bas », Fluence phonémique « bas ») ont des coordonnées positives sur cet axe alors que les modalités (rappel libre différé « haut », rappel libre immédiat « haut », TMT-A « bas », TMT-B « bas », Wechsler « bas », Fluence sémantique « haut », Fluence phonémique « haut ») ont des coordonnées négatives. Les évaluations dont les coordonnées sont élevées sur cet axe (en haut) auront tendance à présenter des bonnes fonctions exécutives (+) et de moins bonne mémoire épisodique (-) et inversement.

Quant à la troisième dimension, elle se focalise principalement sur les fluences verbales (+). Les modalités liées à cette dimension (fluence sémantique « haut », fluence phonémique « haut », rappel libre différé « bas », rappel libre immédiat « bas », TMT-A « bas », Wechsler

« bas », TMT-B « bas ») ont des coordonnées positives. Les évaluations dont les coordonnées sont élevées sur cet axe auront tendances à présenter une bonne fluence verbale (+) mais de moins bonnes fonctions exécutives (-) et mémoire épisodique (-) et inversement.

Tableau 23: Description des dimensions de l'ACM

Dimension 1			Dimension 2			Dimension 3		
Test neuropsychologique	Modalité	Estimate*	Test neuropsychologique	Modalité	Estimate*	Test neuropsychologique	Modalité	Estimate*
TMT-B	Haut	0.402	Rappel libre différé	Bas	0.235	Fluence phonémique	Haut	0.227
Wechsler	Haut	0.400	Rappel libre immédiat	Bas	0.222	Fluence sémantique	Haut	0.200
Rappel libre immédiat	Haut	0.374	TMT-A	Haut	0.207	Rappel libre différé	Bas	0.117
Rappel libre différé	Haut	0.361	TMT-B	Haut	0.176	Rappel libre immédiat	Bas	0.095
TMT-A	Haut	0.347	Wechsler	Haut	0.130	TMT-A	Bas	0.085
Fluence sémantique	Haut	0.331	Fluence sémantique	Bas	0.051	Wechsler	Bas	0.041
Fluence phonémique	Haut	0.320	Fluence phonémique	Bas	0.034	TMT-B	Bas	0.041
Fluence phonémique	Bas	-0.320	Fluence phonémique	Haut	-0.034	TMT-B	Haut	-0.041
Fluence sémantique	Bas	-0.331	Fluence sémantique	Haut	-0.051	Wechsler	Haut	-0.041
TMT-A	Bas	-0.347	Wechsler	Bas	-0.130	TMT-A	Haut	-0.085
Rappel libre différé	Bas	-0.361	TMT-B	Bas	-0.176	Rappel libre immédiat	Haut	-0.095
Rappel libre immédiat	Bas	-0.374	TMT-A	Bas	-0.207	Rappel libre différé	Haut	-0.117
Wechsler	Bas	-0.400	Rappel libre immédiat	Haut	-0.222	Fluence sémantique	Bas	-0.200
TMT-B	Bas	-0.402	Rappel libre différé	Haut	-0.235	Fluence phonémique	Bas	-0.227

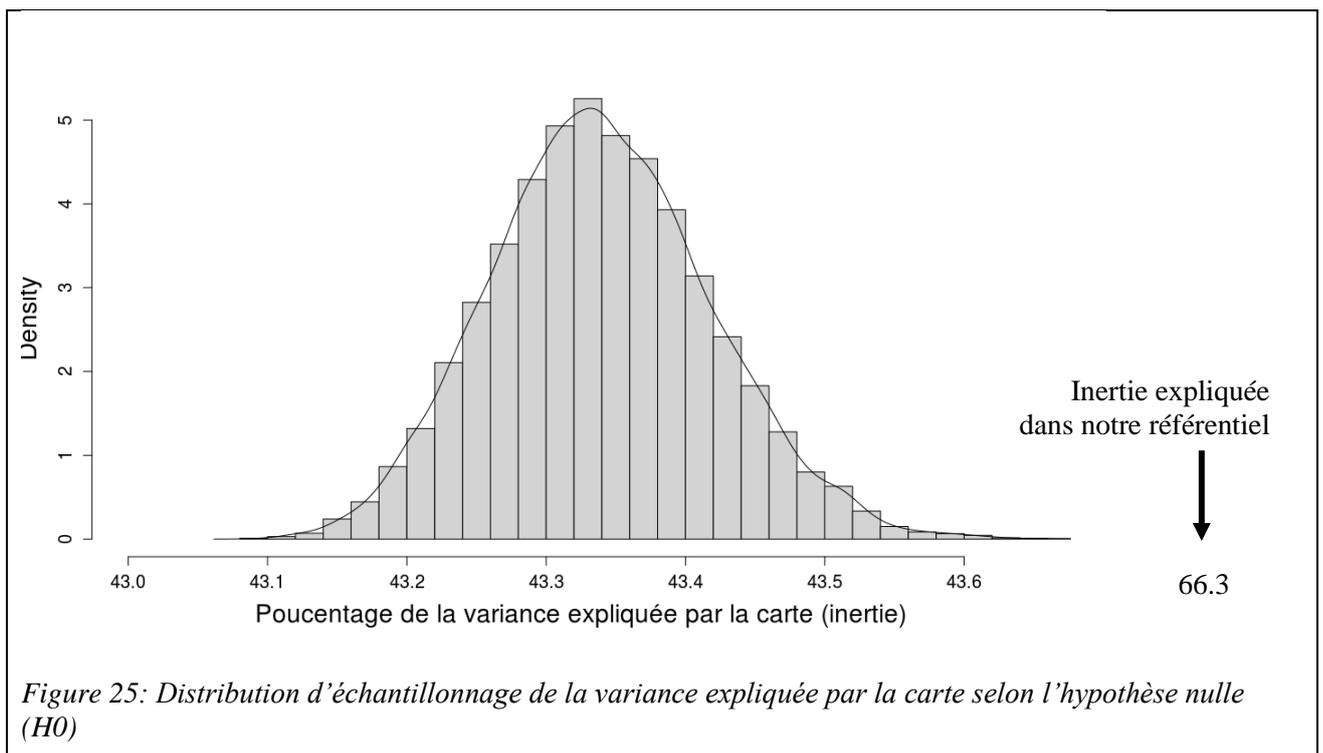
Estimate: Coefficients des tests T de Student pour évaluer le lien entre les modalités de la variable active et la dimension (la somme des coefficients du même score neuropsychologique =0).
TMT: Trail Making Test (parties A et B). *: tous les coefficients sont significatifs (p-value < 0.001).

Test de permutation :

La Figure 25 présente la distribution d'échantillonnage de la variance expliquée par la carte (inertie) sous l'hypothèse nulle (H_0 : la relation entre les modalités est due au hasard). Pour construire cette distribution d'échantillonnage, nous avons réalisé 10000 cycles de permutation. La valeur moyenne de l'inertie, des 10000 cycles de permutation, sous l'hypothèse nulle était 43.3% [43.2% – 43.5%] IC 95%.

La valeur observée de l'inertie dans notre référentiel (66.3%) est supérieure à toutes les valeurs de l'inertie issues des cycles permutation qui vont de 43.1% à 43.7%.

L'hypothèse nulle a pu être clairement rejetée selon la distribution de l'échantillonnage (Figure 25). Donc, les associations entre les modalités des variables actives, sur lesquelles se base la carte cognitive, n'étaient pas dues au hasard. Cela renforce la fiabilité de cet outil (référentiel cognitif).



5.3.3 Cartes cognitives « facteurs sociodémographiques »

a- L'âge :

Le positionnement des classes d'âge sur la carte cognitive montre un gradient. Plus on avance en âge moins les fonctions cognitives globales sont bonnes (Figure 26).

Les ellipses de confiances sont très petites puisque l'effectif de chacune des modalités est très grand, donc les estimations des barycentres sont précises. La classe d'âge (> 70 ans) comprend moins de participants puisqu'au moment du tirage au sort des sujets éligibles pour participer à Constances dans les bases de la CNAV la limite était de 69 ans ; le temps de traitement logistique entre le tirage au sort et la venue dans le centre pour passer les tests a fait que certaines personnes avaient atteint l'âge de 70 ans ou plus au moment de l'examen cognitif, ce qui a créé cette classe supplémentaire.

On remarque aussi que la courbe du gradient selon l'âge est légèrement inclinée vers l'axe des fonctions exécutives. Ceci pourrait être expliqué par le poids des 3 variables actives (Wechsler et les 2 parties du TMT) par rapport aux autres variables actives.

Cette première carte montre que le modèle considère bien que l'âge est significativement associé aux fonctions cognitives.

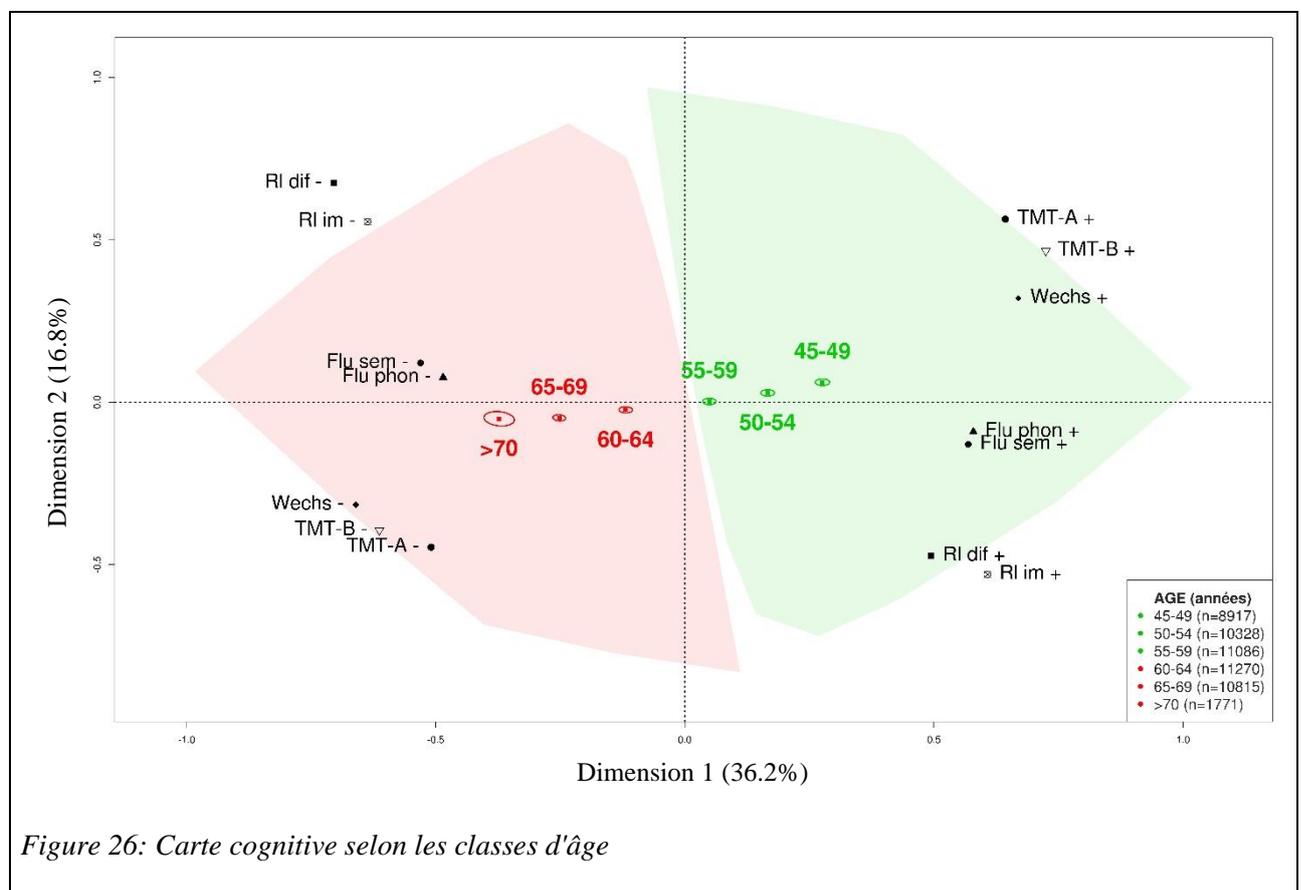


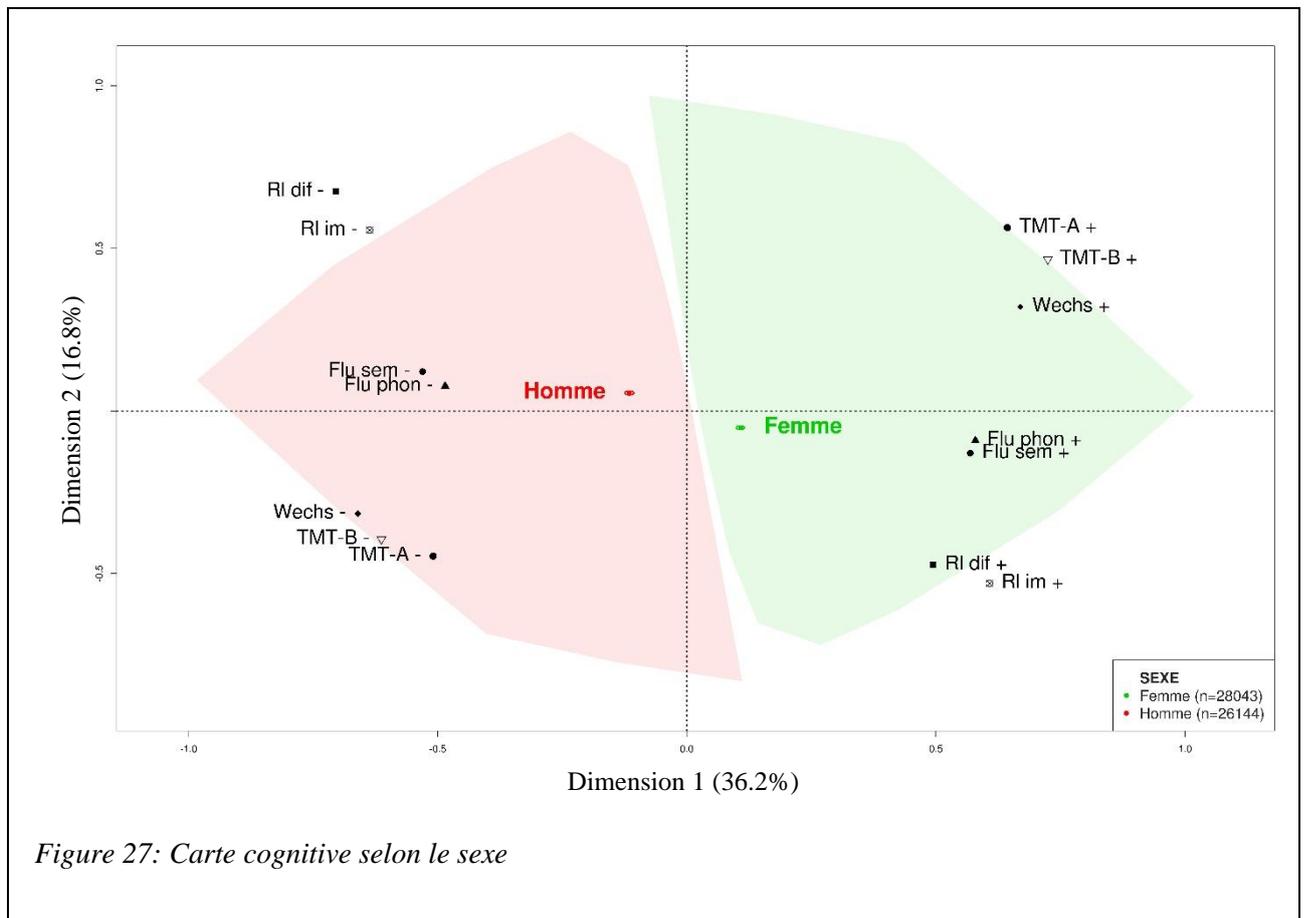
Figure 26: Carte cognitive selon les classes d'âge

b- Le sexe :

En se basant sur la 1^{ère} dimension, les femmes présentent des fonctions cognitives globales meilleures que les hommes (Figure 27). Le barycentre des femmes appartient au cluster vert « *cognitif (+)* » alors que le barycentre des hommes appartient au cluster rouge « *cognitif (-)* ».

Si l'on considère la dimension 2, nous pouvons remarquer que la modalité « femme » est orienté vers les valences positives de la Fluence verbale et de la mémoire.

Nous confirmons ici qu'avec cet outil le sexe est également associé aux fonctions cognitives.



c- Le niveau d'études :

D'après la Figure 28, on remarque que les fonctions cognitives sont meilleures chez les participants ayant un niveau d'études élevé. Les modalités du niveau d'études sont réparties le long de la 1^{ère} dimension et forment un gradient net. Ce qui signifie que le niveau d'études influence d'une façon globale les fonctions cognitives et non pas des domaines cognitifs particuliers.

Les barycentres des participants ayant un niveau d'études supérieur au Bac sont très proches les uns des autres mais reste significativement différents. Pour ces 3 groupes, la différence au

correspondante (Figure 29). Cela confirme la bonne construction du référentiel cognitif.

Carte cognitive globale des facteurs étudiés

Nous avons mentionné précédemment que l'avantage de l'ACM est d'explorer les relations entre les différentes modalités des variables actives (scores neuropsychologiques) et supplémentaires (facteurs étudiés). La Figure 30 donne une idée à propos de ces relations.

Par exemple, les modalités des participants diabétiques, obèses, et fumeurs (> 20 paquets-année) sont regroupées ensemble et forment un profil typique. Nous pouvons également observer un autre profil de participants qui comprend les sujets âgés de 60-64 ans, qui ne vivent pas en couple, et qui présentent des symptômes dépressifs. Le regroupement des modalités décrites dans les 2 exemples précédents est assez logique et cela reflète des associations que nous observons dans la vie réelle (215,216). Les profils de participants décrits précédemment sont affiliés au cluster « *cognitif (-)* ».

Pour éviter l'encombrement de l'affichage nous avons choisi de présenter cette carte sans les barycentres et les ellipses de confiance autour des modalités.

Figure 29: Validation psychométrique de l'outil (cartes basées sur des z-scores)

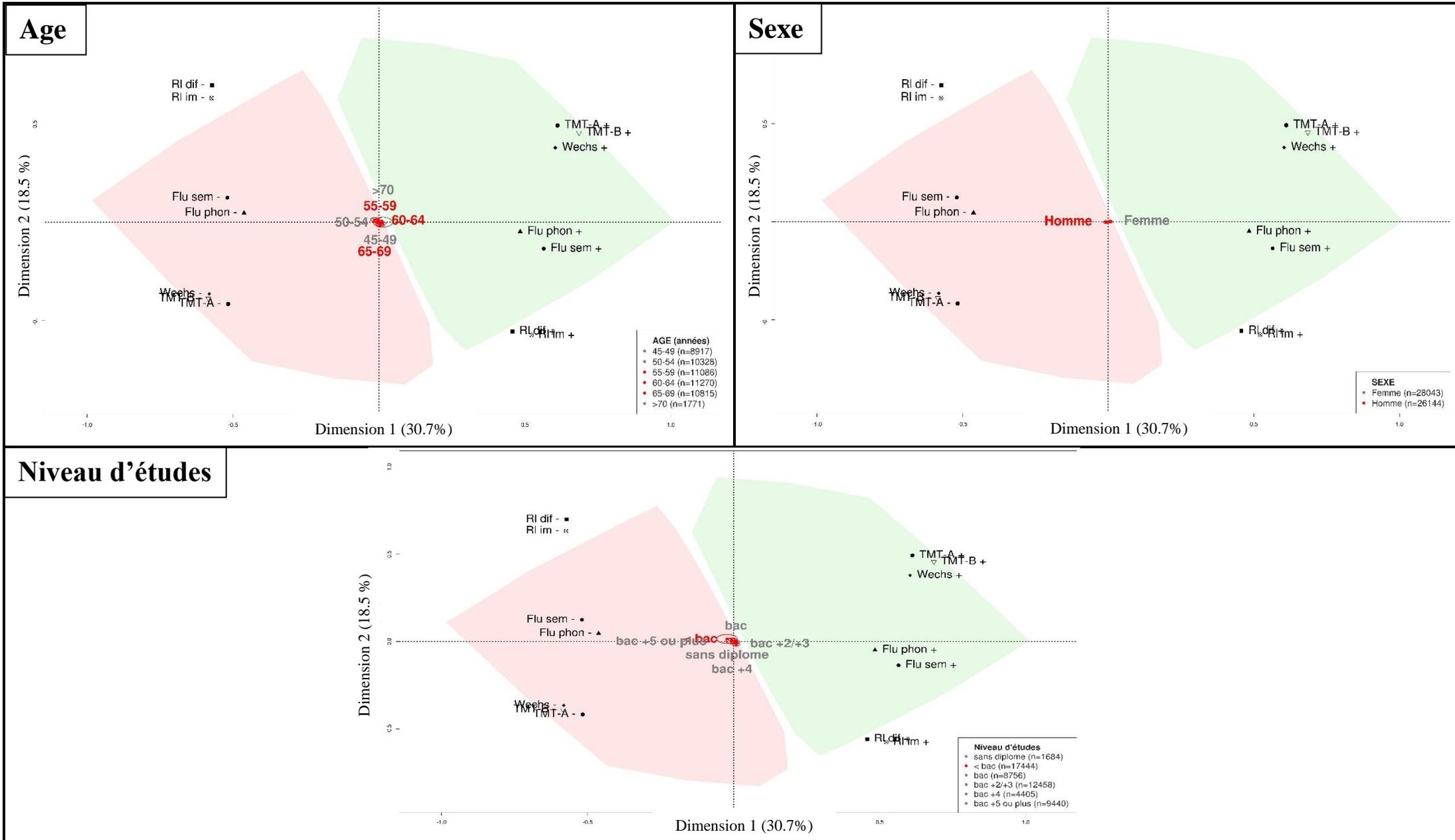
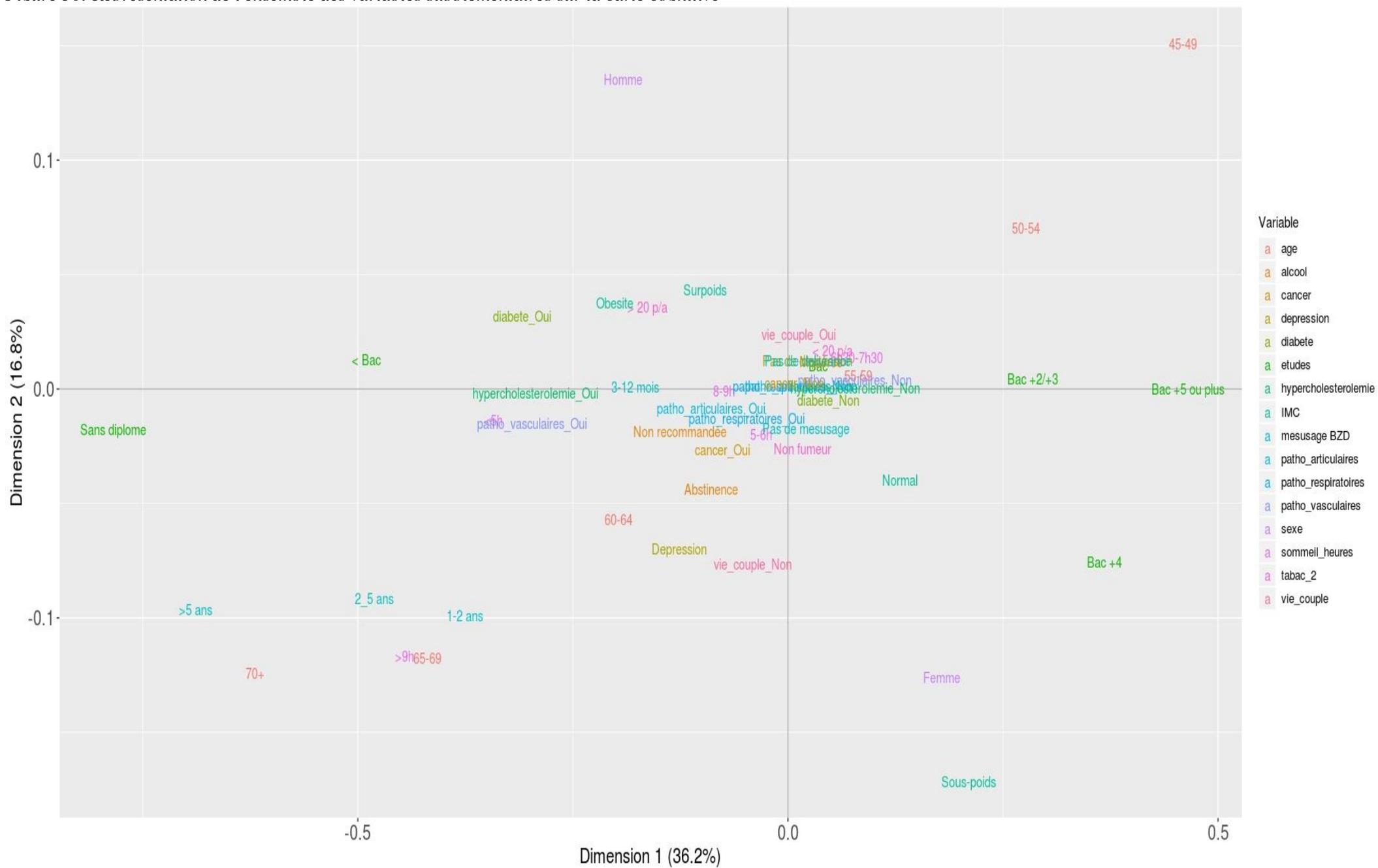


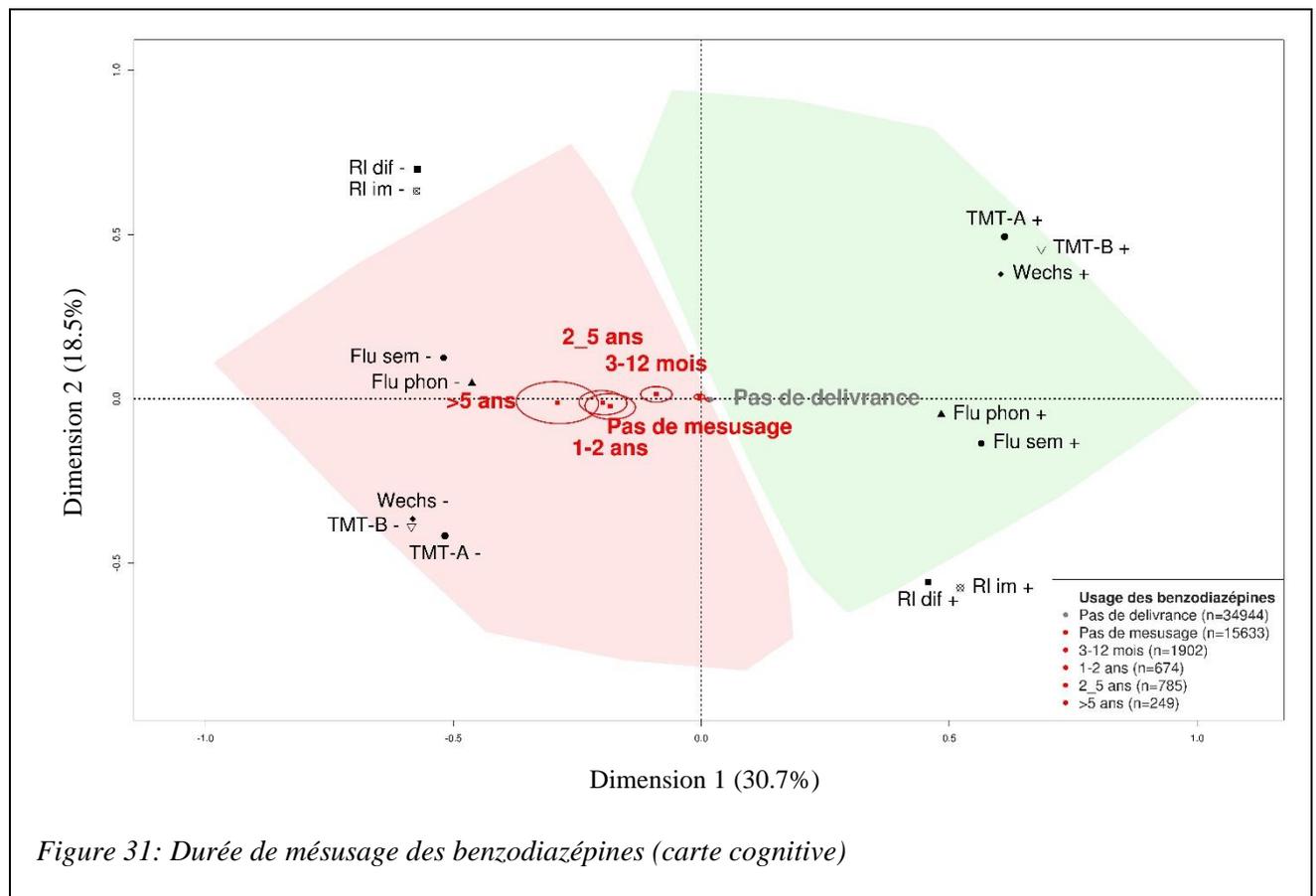
Figure 30: Représentation de l'ensemble des variables supplémentaires sur la carte cognitive



5.3.4 Résultats liés à l'usage des benzodiazépines

NB : Les cartes cognitives qui seront affichées par la suite sont réalisées à partir des z-scores ce qui permet de nous affranchir des facteurs de confusion que sont l'âge le sexe et le niveau d'éducation.

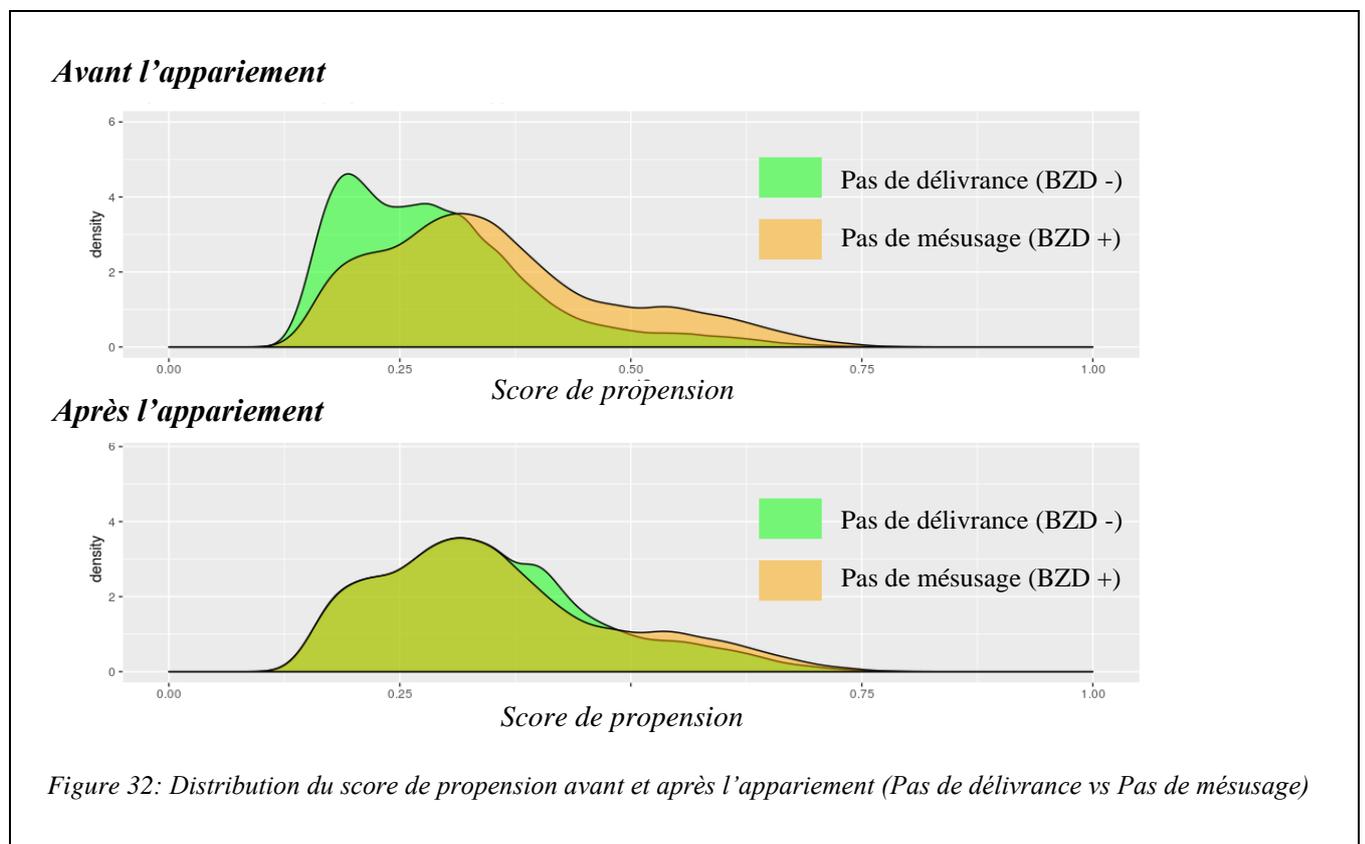
Selon la Figure 31 qui nous montre la distribution de la durée de mésusage des benzodiazépines, nous observons d'abord que les participants n'ayant pas eu de délivrance de benzodiazépines « BZD -» sont positionnés au centre de la carte puisqu'ils représentent environ les 2/3 de la population étudiée. Ensuite, le barycentre des participants qui n'étaient pas en mésusage avant l'évaluation cognitive « BZD +» est presque au même positionnement de celui du groupe « BZD -». Enfin, la position des barycentres des participants du groupe « BZD ++» diffère selon la durée de mésusage : plus la durée de mésusage est longue moins les fonctions cognitives sont bonnes.



Appariement sur le score de propension

Évaluation de la qualité de l'appariement

La qualité de l'appariement a été évaluée statistiquement (Tableau 24) et graphiquement (Figure 32, Figure 33, Figure 34). Le Tableau 24 montre la description des groupes appariés sur le score de propension (deux à deux). Nous avons remarqué qu'il n'y quasiment pas différence significative entre les groupes appariés ce qui traduit la bonne qualité de l'appariement. En plus, les distributions des scores de propensions des groupes appariés sont quasiment superposables, autrement dit, comparables. Ci-dessous les distributions des scores de propension selon les groupes comparés.



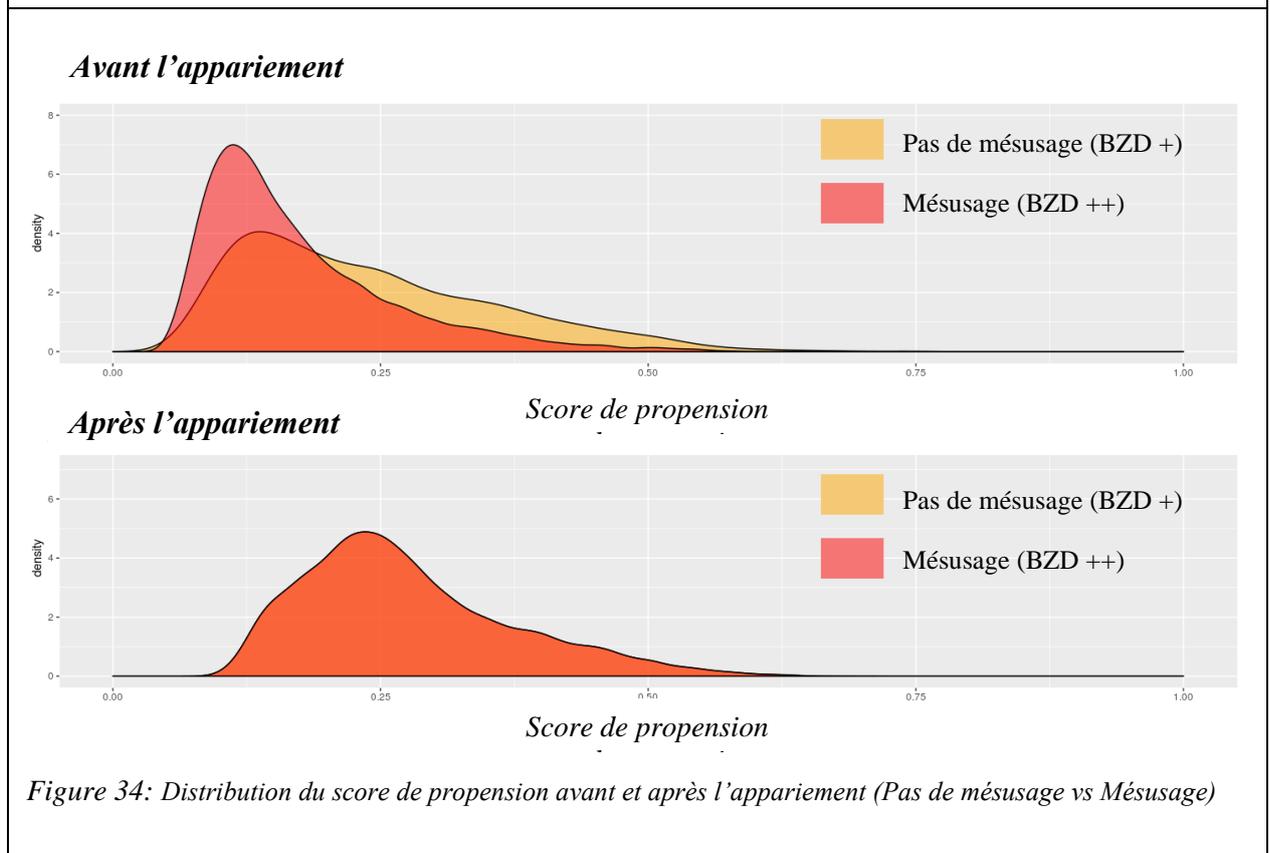
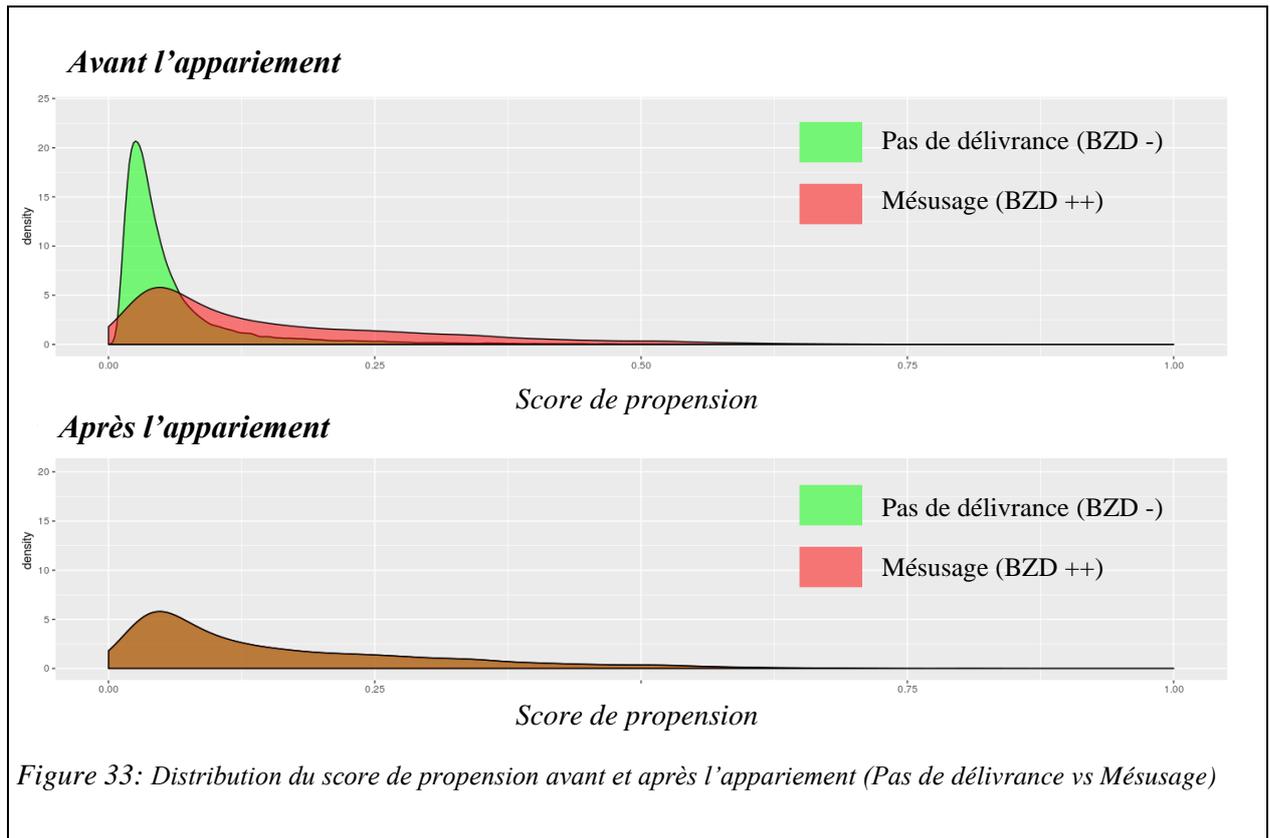


Tableau 24: Caractéristiques des populations appariées sur le *SP* **Support des analyses multidimensionnelles dans l'évaluation des fonctions cognitives | 154**

Variables	Pas de délivrance 15633	Pas de mésusage 15633	p	Pas de délivrance 3610	Mésusage 3610	p	Pas de mésusage 3610	Mésusage 3610	p
Variables sociodémographiques									
Age	57.74 ± 7.29	57.68 ± 7.06	0.404	58.67 ± 7.27	58.55 ± 6.88	0.454	58.75 ± 6.94	58.55 ± 6.88	0.214
Homme	5833 (37.3)	5862 (37.5)	0.743	1339 (37.1)	1343 (37.2)	0.942	1314 (36.4)	1343 (37.2)	0.494
Niveau d'études			0.652			0.779			0.979
Sans diplôme	518 (3.3)	556 (3.6)		219 (6.1)	235 (6.5)		228 (6.3)	235 (6.5)	
< Bac	5163 (33)	5245 (33.6)		1490 (41.3)	1467 (40.6)		1493 (41.4)	1467 (40.6)	
Bac	2582 (16.5)	2581 (16.5)		609 (16.9)	618 (17.1)		615 (17)	618 (17.1)	
Bac +2/+3	3662 (23.4)	3574 (22.9)		704 (19.5)	732 (20.3)		737 (20.4)	732 (20.3)	
Bac +4	1296 (8.3)	1271 (8.1)		201 (5.6)	200 (5.5)		193 (5.3)	200 (5.5)	
Bac +5 ou plus	2412 (15.4)	2406 (15.4)		387 (10.7)	358 (9.9)		344 (9.5)	358 (9.9)	
Variables du mode de vie									
Vie en couple	11295 (72.3)	11230 (71.8)	0.42	2257 (62.5)	2263 (62.7)	0.903	2248 (62.3)	2263 (62.7)	0.734
Tabac			0.706			0.637			0.377
Ex-fumeur	6557 (41.9)	6571 (42)		1424 (39.4)	1390 (38.5)		1337 (37)	1390 (38.5)	
Fumeur	2387 (15.3)	2432 (15.6)		805 (22.3)	833 (23.1)		835 (23.1)	833 (23.1)	
Non-fumeur	6689 (42.8)	6630 (42.4)		1381 (38.3)	1387 (38.4)		1438 (39.8)	1387 (38.4)	
Alcool			0.672			0.594			0.754
Abstinence	6557 (41.9)	6571 (42)		780 (21.6)	802 (22.2)		812 (22.5)	802 (22.2)	
Consommation modérée	2387 (15.3)	2432 (15.6)		2277 (63.1)	2283 (63.2)		2295 (63.6)	2283 (63.2)	
Consommation non-recommandée	6689 (42.8)	6630 (42.4)		553 (15.3)	525 (14.5)		503 (13.9)	525 (14.5)	
Activité physique	4.66 ± 1.56	4.63 ± 1.57	0.068	4.42 ± 1.63	4.4 ± 1.66	0.484	4.43 ± 1.64	4.4 ± 1.66	0.392
IMC	25.66 ± 4.61	25.67 ± 4.52	0.859	26.66 ± 5.12	26.64 ± 5.04	0.888	26.58 ± 4.97	26.64 ± 5.04	0.591
Durée de sommeil (heures)			0.217			0.77			0.763
< 5 h	485 (3.1)	556 (3.6)		222 (6.1)	243 (6.7)		241 (6.7)	243 (6.7)	
5 - 6 h	4233 (27.1)	4258 (27.2)		1125 (31.2)	1096 (30.4)		1090 (30.2)	1096 (30.4)	
6h30 - 7h30	7557 (48.3)	7448 (47.6)		1363 (37.8)	1382 (38.3)		1431 (39.6)	1382 (38.3)	
8 - 9 h	3162 (20.2)	3178 (20.3)		797 (22.1)	780 (21.6)		743 (20.6)	780 (21.6)	
> 9 h	196 (1.3)	193 (1.2)		103 (2.9)	109 (3)		105 (2.9)	109 (3)	
Variables de l'état de santé									
Symptômes dépressifs (CES-D ≥19)	12670 (81)	12172 (77.9)	<0.001	2082 (57.7)	2072 (57.4)	0.83	2096 (58.1)	2072 (57.4)	0.584
Diabète	2005 (12.8)	2054 (13.1)	0.419	647 (17.9)	731 (20.2)	0.013	637 (17.6)	731 (20.2)	0.005
Pathologies respiratoires	1696 (10.8)	1753 (11.2)	0.312	496 (13.7)	526 (14.6)	0.328	533 (14.8)	526 (14.6)	0.842
Pathologies vasculaires	3440 (22)	3424 (21.9)	0.838	1070 (29.6)	1084 (30)	0.738	1104 (30.6)	1084 (30)	0.627
Pathologies ostéoarticulaires	2539 (16.2)	2488 (15.9)	0.441	639 (17.7)	649 (18)	0.782	645 (17.9)	649 (18)	0.927
Hypercholestérolémie	3372 (21.6)	3387 (21.7)	0.847	1161 (32.2)	1168 (32.4)	0.88	1193 (33)	1168 (32.4)	0.547
Cancer	1613 (10.3)	1602 (10.2)	0.852	409 (11.3)	414 (11.5)	0.882	405 (11.2)	414 (11.5)	0.767

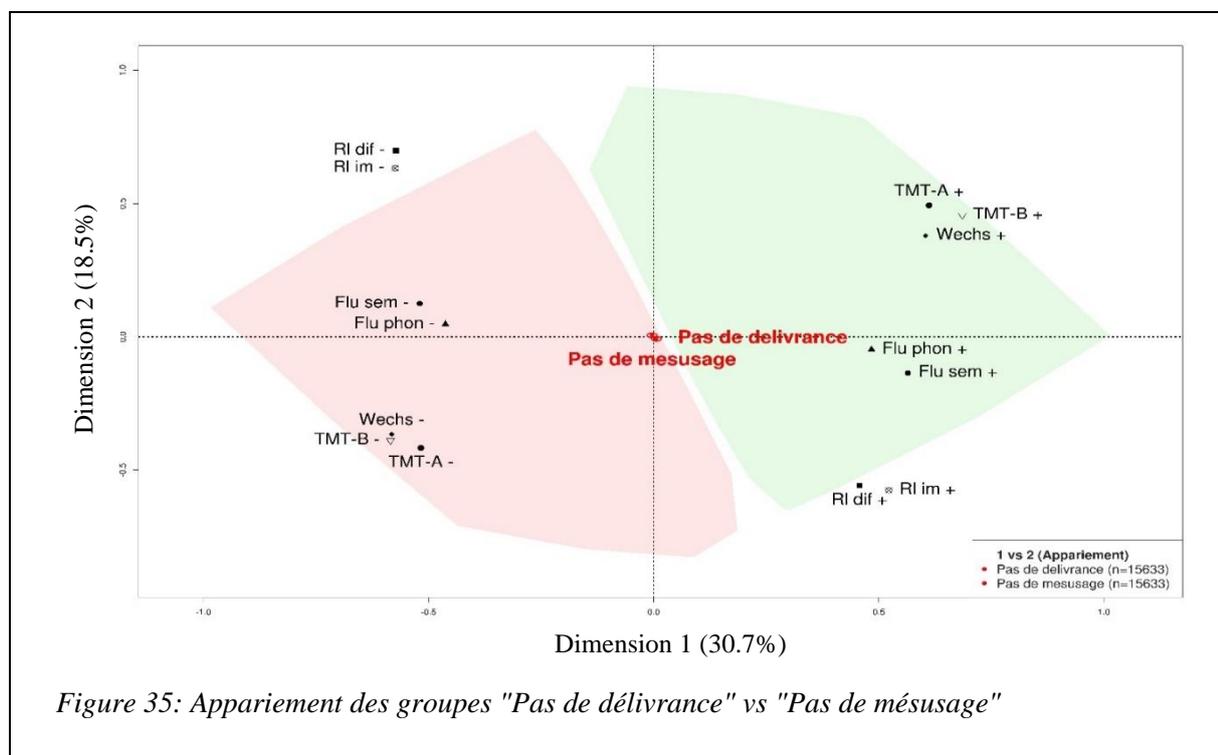
IMC : Indice de la masse corporelle. CES-D : Center for Epidemiologic Studies-Depression.

Les variables catégorielles sont décrites avec des pourcentages, alors que les variables continues sont décrites avec des moyennes ± écart-types.

Cartes cognitives des groupes appariés

Les 3 figures suivantes (Figure 35, Figure 36, Figure 37) concernent les groupes appariés (deux à deux) sur le score de propension, c-à-d que ces résultats sont ajustés sur les facteurs sociodémographiques, mode de vie et état de santé.

La Figure 35 montre que les barycentres des groupes « BZD - » et « BZD + » sont presque superposés. Cela veut dire qu'après la prise en considération des différents facteurs de confusion les deux groupes présentent des fonctions cognitives semblables. Le barycentre du groupe « BZD - » de la Figure 31 diffère un peu de celui de la Figure 35 puisque en raison des appariements ce ne sont pas les mêmes populations.



Les groupes appariés (« BZD - » vs « BZD ++ ») et (« BZD + » vs « BZD ++ ») sont représentés respectivement par la Figure 36 et la Figure 37. Ces figures montrent que les participants en mésusage présentent des fonctions cognitives globales significativement inférieures puisque les ellipses de confiances ne se chevauchent pas.

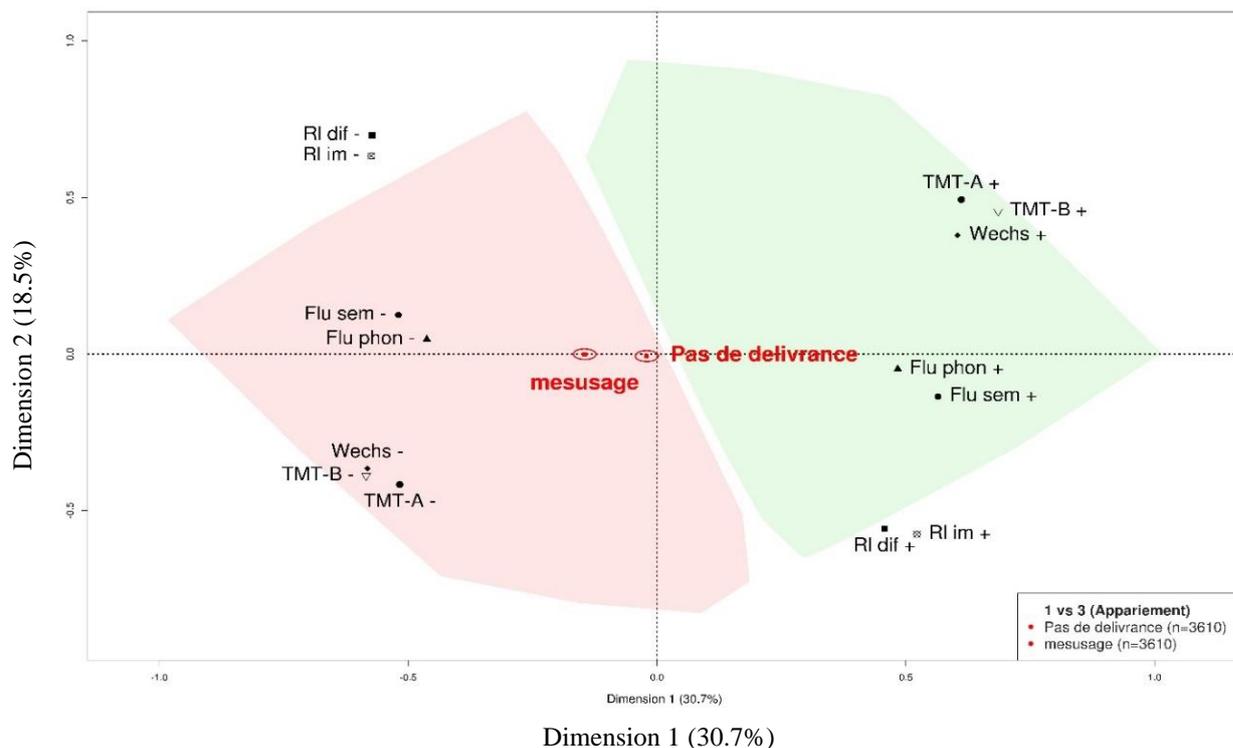


Figure 36: Appariement des groupes "Pas de délivrance" vs "Mésusage"

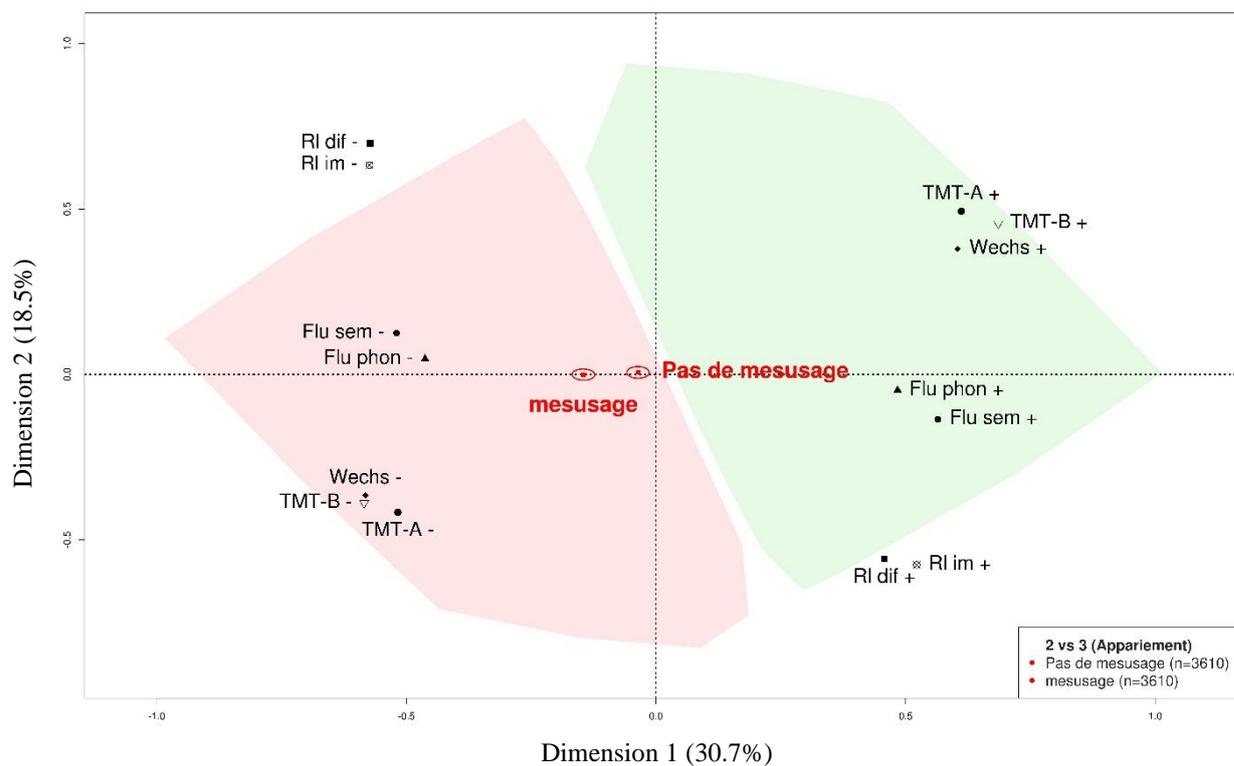
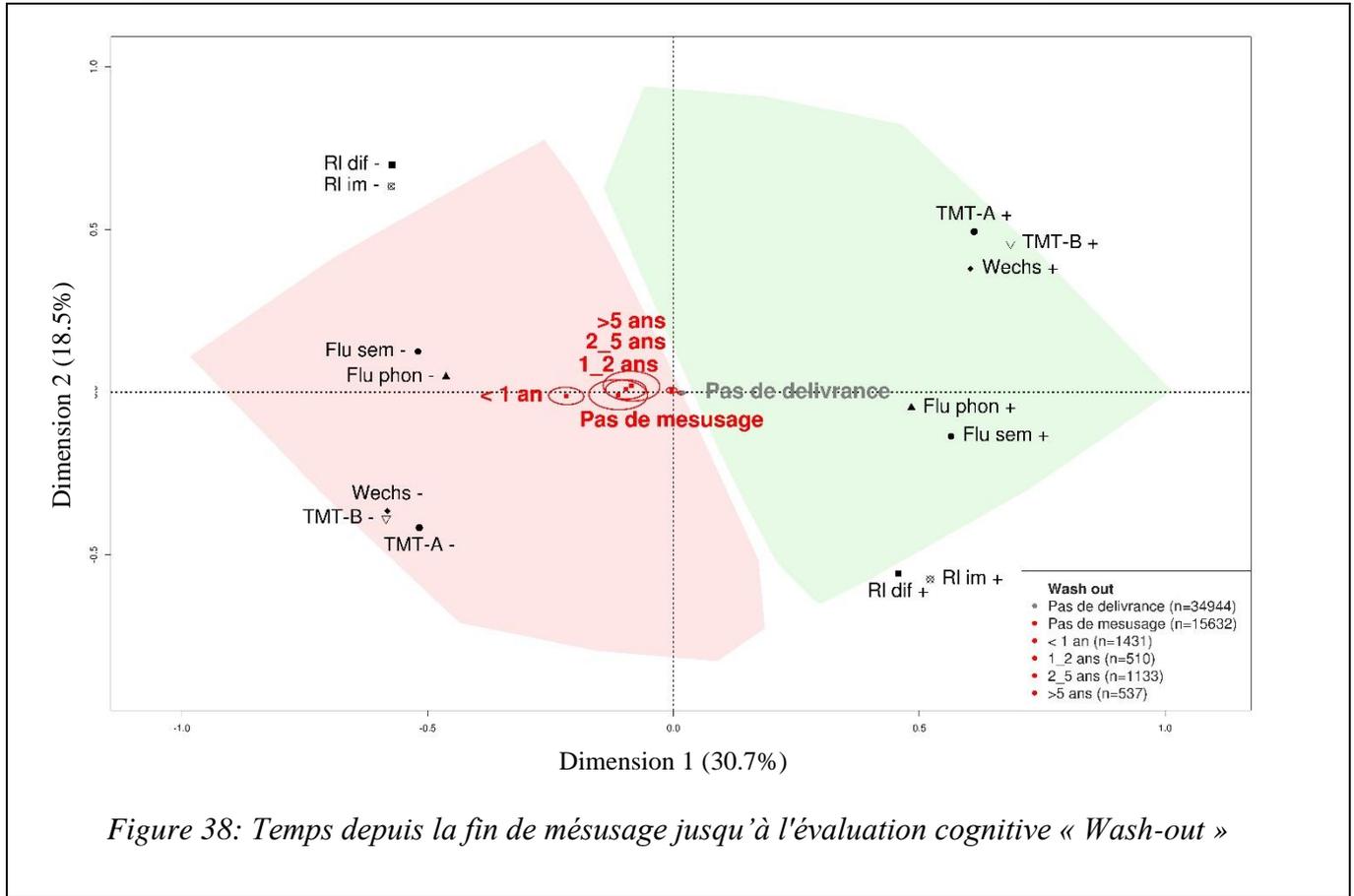


Figure 37: Appariement des groupes "Pas de mésusage" vs "Mésusage"

Enfin, d'après la Figure 38, nous avons observé des performances cognitives plus basses chez les mésuseurs. Ces performances basses sont particulièrement importantes pour les <1 an, et persistent même 5 ans après l'arrêt de mésusage des BZD.



5.4 Discussion et conclusion

Dans cette étude nous avons développé un outil standardisé permettant d'évaluer les fonctions cognitives dans ses multiples dimensions. Ces travaux ont été réalisés à partir des données de 54187 participants âgés de 45 ans et plus de la cohorte CONSTANCES. La représentation de la population étudiée sur les cartes cognitives selon les différents facteurs a montré (i) : après l'appariement sur le score de propension, le mésusage des BZD est significativement associé à des fonctions cognitives basses; (ii) : la durée de mésusage des BZD est associée négativement aux fonctions cognitives ; (iii) : et finalement, la baisse des fonctions cognitives suite au mésusage des BZD ne semble pas être différent si les sujets ont arrêté le traitement BZD depuis plus de 5 ans.

L'hétérogénéité des performances cognitives, selon les principaux facteurs sociodémographiques, observée sur les cartes produites à l'aide des scores neuropsychologiques bruts est cohérente avec les résultats des études précédentes (25). C'est pourquoi nous avons utilisé les z-scores pour s'affranchir de ces facteurs qui influencent largement les performances cognitives.

Notre étude a également montré qu'au niveau des participants qui respectent les recommandations de l'usage des BZD (c-à-d des délivrances qui ne dépassent pas 12 semaines), les fonctions cognitives sont presque identiques au groupe « BZD- ». Cependant les fonctions cognitives au niveau du groupe « BZD++ » suivent un gradient, c-à-d, plus la durée de mésusage est longue plus les scores cognitifs sont bas. La diminution des scores porte sur la part commune à l'ensemble des tests cognitifs et pas que sur un domaine particulier, comme le montre le fait que les barycentres de la durée de mésusage sont répartis horizontalement le long de la 1^{ère} dimension qui résume les fonctions cognitives globales.

5.4.1 Forces de l'étude

La présente étude comporte plusieurs points forts. Premièrement, notre population étudiée (45 ans et plus) est relativement jeune par rapport aux autres études portant sur le domaine cognitif (en général à partir de 60 ou 65 ans) ce qui nous a permis d'étudier l'effet potentiel des médicaments BZD sur les premières étapes du vieillissement cognitif. Deuxièmement, l'évaluation des fonctions cognitives est réalisée grâce à une batterie de tests neuropsychologiques standardisée, effectuée par des neuropsychologues formés, ce qui limite les erreurs due à l'autoévaluation. Troisièmement, contrairement à la majorité des études qui se basent sur les déclarations des individus concernant l'usage des BZD, l'évaluation de mésusage de BZD a été réalisée à l'aide d'une base de données médico-administrative qui permet de calculer le nombre et la durée de délivrance des BZD depuis l'année 2009, et de déduire si le

participant était en mésusage ou non. Cette longue période de suivi, qui peut atteindre jusqu'à 9 ans, nous donne la possibilité de vérifier si l'exposition aux BZD entraîne des effets indésirables différés sur les fonctions cognitives.

Quatrièmement, nous avons pris en considération dans ces analyses les différents facteurs de confusion (sociodémographiques, mode de vie, et état de santé) recueillis au moment de l'inclusion de la cohorte. Ainsi la combinaison des données de la cohorte CONSTANCES et les données de SNDS nous a permis d'avoir une certaine fiabilité et robustesse concernant la qualité des données recueillies. Cinquièmement, nous avons effectué toutes ces analyses sur un grand échantillon de participants ce qui nous a permis d'avoir une bonne puissance statistique qui se traduit dans cette étude par l'étroitesse des ellipses de confiance. En plus, malgré l'augmentation du nombre de participants (de 34267 à 54187), la stabilité de notre référentiel n'a pas été affectée. L'une des principales limites des analyses multidimensionnelles est la non prise en compte des facteurs de confusion. Afin de dépasser cette limite, nous avons effectué un appariement sur le score de propension qui nous a permis de s'affranchir de ces facteurs. Par conséquent, les résultats obtenus (cartes cognitives) concernant les participants appariés sont en effet ajustés sur l'ensemble des facteurs de confusion. Enfin, contrairement à la plupart des modèles statistiques supervisés, il n'y a pas de conditions d'application préalables pour la procédure de l'ACM.

5.4.2 Limites de l'étude

Notre étude comprend également quelques limites. D'abord, on note le design transversal de l'étude qui ne permet pas de suivre l'évolution des fonctions cognitives de nos participants (les données longitudinales ont commencé à être recueillies 4 à 5 ans après l'inclusion mais ne sont pas encore disponibles pour cette analyse). En effet, dans les études épidémiologiques transversales, il est difficile de confirmer si l'exposition précède la survenue du critère de jugement, on parle d'un biais protopathique (par exemple : parmi les principales indications des BZD on note l'anxiété et l'insomnie qui sont également des signes cliniques qui peuvent précéder les performances cognitives basses (prodromes)) (217,218). Ensuite, la délivrance des BZD aux participants ne traduit pas forcément leur consommation. Cependant les délivrances répétées (à caractère chronique) supposent que l'individu consomme régulièrement son traitement. Enfin, comme l'ACM est réalisée à l'aide de variables qualitatives, il faut aussi relever la perte de l'information liée à la binarisation des scores neuropsychologiques.

5.4.3 Fonctions cognitives et analyses multidimensionnelles

Dans la littérature, plusieurs études ont utilisé des méthodes multidimensionnelles afin d'explorer les fonctions cognitives. Parmi elles on note l'étude de (Buffon et al, 2006), réalisée sur 42 sujets (35-73 ans), portant sur les associations entre les fonctions cognitives et l'AVC chez

les individus qui présentent une artériopathie cérébrale autosomique dominante avec infarctus sous-cortical et leuco-encéphalopathie (219). Les principaux résultats de cette étude montrent que le déclin cognitif normal est dominé par une altération précoce des fonctions exécutives. Les compétences dans d'autres domaines cognitifs se détériorent avec l'âge et s'avèrent affectées de manière diffuse chez les patients atteints de démence. Cette étude avait pris en considération une batterie de tests neuropsychologiques assez complète. Cependant, l'effectif très réduit et la présence de données manquantes constituent les principales limites de cette étude. Les modèles statistiques de l'étude de Buffon sont réalisés séparément pour chaque score neuropsychologique et pour chaque domaine cognitif sans prendre en considération les résultats des autres scores. Le référentiel cognitif de notre étude prend en compte simultanément tous les scores neuropsychologiques.

De son côté, l'étude de (Marcucci et al, 2016) qui portait sur la définition des phénotypes de vieillissement pour reconnaître la fragilité des patients âgés hospitalisés a aussi utilisé l'ACM (202). Cette étude réalisée sur 2841 sujets a pu distinguer différents phénotypes de fragilité, associés différemment aux événements indésirables. Parmi les limites de cette étude, on note les données manquantes générées lors de l'évaluation des échelles gériatriques qui n'était pas obligatoire à l'admission à l'hôpital. En plus, certaines variables potentiellement pertinentes n'ont pas été considérées, comme les données sur la situation économique, les symptômes dépressifs, la démence, et les chutes. Cela représente certainement une limite importante dans la caractérisation d'un phénomène aussi complexe. La méthodologie de l'étude de (Marcucci et al, 2016) est assez similaire à la nôtre puisque les auteurs ont combiné l'ACM avec la classification hiérarchique ascendante (CHA) pour identifier les clusters. Cependant, l'association entre les clusters identifiés et les critères de jugements était évaluée via une régression logistique multivariée (modèle supervisé). Alors que dans notre étude nous nous sommes basés sur les ellipses de confiance (modèles non supervisés).

Également, l'étude de (Etindele, 2016) a employé l'ACM pour étudier la relation entre les performances cognitives basses et les facteurs de mode de vie, de l'état de santé, ainsi que les facteurs sociodémographiques (201). Cette étude, réalisée sur 1344 sujets (18-40 ans), a montré que les jeunes individus et ceux d'âge mûr, hommes et femmes, ont presque le même profil cognitif, mais les paramètres cognitifs des hommes sont plus affectés par cette combinaison que ceux des femmes. La principale limite de cette étude est l'autoévaluation des paramètres cognitifs (avec l'échelle subjective de Mc Nair). L'avantage de notre étude par rapport à celle d'Etindele porte sur la batterie des tests neuropsychologiques utilisés ainsi que sur l'objectivité de l'évaluation cognitive.

Enfin, l'étude de (Rockwood et al, 2014), réalisée sur 2922 sujets, qui porte sur les clusters de symptômes neuropsychiatriques ciblés pour suivre l'évolution de la démence en fonction du

stade (stade précoce vs stade avancé) (220). Les clusters de symptômes ont été détectés à l'aide d'une ACM et d'une analyse du graphique de connectivité. Les principaux résultats de cette étude montrent que dans les stades précoces de la démence, les symptômes cibles étaient le plus souvent l'agitation et la diminution de l'initiative. Tandis que dans les stades avancés de la démence, en plus des symptômes cibles du stade précoce, les symptômes psychotiques étaient proportionnellement plus fréquents. Cependant, cette étude comprend certaines limites comme l'auto-déclaration des symptômes neuropsychiatriques (données subjectives) et le faible taux d'inertie de l'ensemble des deux premières dimensions de l'ACM (26%). Contrairement à l'étude de (Rockwood et al, 2014), le référentiel cognitif de notre étude s'appuie sur des données objectives standardisées et explique, par les 2 premières dimensions, 49.2% de la variance totale.

Au total, notre référentiel cognitif se distingue des études précédentes puisqu'il : s'appuie sur une batterie de tests neuropsychologiques objectifs ; prend en considération simultanément tous les scores neuropsychologiques ; et il n'est pas limité par des conditions d'application comparé aux modèles de régressions linéaires et logistiques.

5.4.4 Comparaison avec les autres études « BZD et fonctions cognitives »

La comparaison de nos résultats avec les autres études est confrontée à plusieurs limites représentées par la grande variété des caractéristiques des populations étudiées (population générale ou en hôpital, différentes tranches d'âge et effectifs), la conception des études (transversale, cohorte, cas-témoins, essais randomisés), les méthodes d'évaluation de l'exposition (déclaratif, bases de données médico-administratives) et des critères de jugement (autoévaluation, batterie de tests neuropsychologiques standardisée) ainsi que les variables d'ajustement.

Globalement, le suivi était plus long et la taille des échantillons était plus grande dans les études qui présentaient des résultats significatifs. La méta-analyse de Barker et al avait montré une association significative négative entre l'usage des BZD et les modifications au niveau des domaines cognitifs (221). Néanmoins, cette association peut être biaisée par certains facteurs comme les troubles psychiatriques et/ou cognitifs préexistants (221,222), les effets cognitifs différés après l'usage des BZD (223), ainsi que l'éventuel lien entre l'usage à long terme des BZD et les démences (164).

L'étude cas-témoins de (Lagnaoui et al, 2008), réalisée sur 510 femmes québécoises (≥ 65 ans), n'avaient pas mis en évidence de lien entre l'usage des BZD et les performances cognitives basses (224). Cependant, la méthode d'évaluation cognitive utilisée dans cette étude ainsi que la petite taille de l'effectif (manque de puissance) peuvent expliquer la divergence des résultats. De même, l'étude de (Yuhai Zhang et al, 2017), réalisée sur 5423 participants, n'a pas mis en évidence l'association entre les BZD et la rapidité de la baisse des performances cognitives chez

L'apport des analyses multidimensionnelles dans l'évaluation des fonctions cognitives | 162
les participants ayant déclaré avoir consommé des BZD par rapport à ceux n'ayant pas déclaré avoir consommé des BZD (225).

Malgré les recommandations de la Haute Autorité de la Santé (HAS) qui visent à diminuer l'usage des BZD (209), ces médicaments sont fréquemment prescrits contre l'anxiété et l'insomnie. Afin de diminuer l'usage des BZD, les chercheurs de l'étude EMPOWER avaient proposé une stratégie d'éducation thérapeutique en améliorant les échanges entre le patient et l'équipe soignante (226). Cette étude a été réalisée sur 303 participants (65-95 ans) utilisateurs de longue durée de médicaments à base de BZD. Les résultats de cette étude montrent que le groupe informé des risques associés à la classe des BZD a réduit de 27% l'usage des BZD contre 5% pour les participants du groupe témoin. Dans ce but, les cartes éditées avec notre outil pourraient offrir un support adapté à des campagnes de communication auprès des professionnels de santé que ceux-ci pourraient relayer aux patients lors de séances d'éducation thérapeutique avec un message qui nous semble simple et clair.

Le référentiel cognitif, basé sur des méthodes multidimensionnelles, que nous avons développé fournit des évaluations standardisées des fonctions cognitives et permet ainsi de comparer les fonctions cognitives de différentes sous-populations. Dans cette étude nous avons travaillé sur un exemple en présentant l'usage des BZD, mais cet outil permettrait aussi de positionner le barycentre d'autres sous-populations quel que soit le critère à étudier (délivrance d'une classe thérapeutique donnée, consultation médicale, hospitalisation, etc.) sur le même référentiel cognitif et d'en explorer les impacts dans le cadre d'études épidémiologiques.

5.4.5 Conclusion

Dans cette étude nous avons conçu un outil multidimensionnel (référentiel cognitif) pour évaluer les fonctions cognitives quelles que soient les sous-populations ciblées. Cet outil, basé sur l'association de deux méthodes (la cartographie et le clustering), a permis de montrer qu'après la prise en compte de multiples facteurs de risque, les participants en mésusage des BZD présentent des fonctions cognitives globales basses. Ces résultats sont cohérents avec les recommandations de la HAS qui indique une durée maximale de prescription de 12 semaines. En outre, le plus bas niveau de performances cognitives suite au mésusage des BZD semble persister quelle que soit la durée après le sevrage. Ces résultats sont cohérents avec ceux de l'étude de (Barker et al, 2005) qui a montré que les troubles cognitifs persistent bien au-delà de l'arrêt de mésusage des BZD (223). La prise en considération de la balance bénéfique / risque avant la prescription des BZD est nécessaire afin de limiter les retentissements neuropsychologiques chez les patients. Dans les futures études, l'utilisation de cet outil standardisé pourrait aider à avoir une vision multidimensionnelle de l'association entre le facteur étudié et les fonctions cognitives.

6 Synthèse, perspectives et conclusion

6.1 Rappel des principaux résultats

Les présents travaux ont montré que l'usage global des médicaments ayant des propriétés AC est associé, avec un effet dose, à des fonctions cognitives basses (fonctions exécutives et mémoire épisodique) chez les participants âgés de 45-70 ans. Ces résultats sont cohérents avec les travaux antérieurs souvent réalisés chez les sujets > 65 ans.

Pratiquement tous les travaux portant sur l'usage des médicaments ayant des propriétés AC ont étudié les médicaments en tant que groupe homogène, indépendamment de leur potentiel AC et de leur effet pharmacologique spécifique à la classe thérapeutique. Cependant, les analyses selon les classes thérapeutiques ont montré que la taille d'effet et le sens de l'association sont très variables d'une classe thérapeutique à une autre et que les antipsychotiques contribuent largement à cette association. La majorité des études précédentes n'ont pas pris en considération le potentiel AC des médicaments étudiés ou ce sont focalisées que sur les médicaments ayant un fort potentiel AC (ACB-3). Les analyses selon le potentiel AC ont montré que l'exposition cumulée aux médicaments ayant un possible effet AC (ACB-1), qui sont les médicaments les plus prescrits, est associée à une diminution des fonctions exécutives.

D'un autre côté, l'analyse selon les groupes d'âge, comparant les participants < 65 ans *versus* > 65 ans, a montré que chez les sujets < 65 ans la diminution des fonctions cognitives concerne les 3 domaines (les fonctions exécutives, la mémoire épisodique, et la fluence verbale), contrairement aux sujets > 65 ans où la diminution concerne exclusivement les fonctions exécutives.

La deuxième étude, qui compare les psychotropes ayant des propriétés AC avec les psychotropes n'en ayant pas, a montré une légère augmentation du risque de performances basses concernant la mémoire épisodique au niveau du groupe des antidépresseurs d'une part, et d'autre part concernant les fonctions exécutives au niveau des antipsychotiques (avec une taille d'effet plus grande). Après l'appariement sur le score de propension, l'analyse de sensibilité réalisée sur les participants exposés plus d'un an aux psychotropes ayant des propriétés anticholinergiques (antidépresseurs et anxiolytiques) n'a montré aucune augmentation significative du risque de performances cognitives basses.

Par ailleurs, l'analyse de sensibilité limitée aux participants susceptibles d'être sous psychotropes la veille de l'évaluation cognitive a montré un risque accru de performances basses concernant les fonctions exécutives (TMT-B) et la fluence phonémique au niveau du groupe des antidépresseurs. Alors qu'au niveau du groupe des anxiolytiques, les analyses n'ont montré aucune augmentation significative du risque de performances cognitives basses.

Les travaux de la 3ème partie, étude exploratoire de preuve de concept, correspondent aux attentes de la partie industrielle de la thèse. Cette étude n'a pas pour objectif de classer des sujets mais des combinaisons d'évaluation cognitives, dans le but de tester la faisabilité de créer un référentiel cognitif. Ainsi, avec un score dichotomisé et le traitement par l'ACM cela nous permet d'amplifier les réponses pour tester notre modélisation. Pour tester la faisabilité de cette preuve de concept : dans un premier temps, nous avons vérifié le comportement de notre modèle par rapport aux scores bruts puis aux z-scores.

Le référentiel cognitif a montré des résultats cohérents avec ceux issus des méthodes conventionnelles. Les performances cognitives sont associées aux facteurs sociodémographiques : âge (plus nous avançons en âge moins bonnes seront les performances cognitives), sexe (les femmes présentent des performances cognitives globalement meilleures que les hommes) et niveau d'études (plus le niveau d'études est élevé mieux seront les performances cognitives).

Par la suite, nous avons vérifié que pour une population d'intérêt (mésusage des BZD) nous pouvions retrouver des résultats similaires à ceux de la littérature y compris en termes de persistance des performances basses après l'arrêt du mésusage des BZD (Barker et al). Les résultats de cette preuve de concept nous encouragent à poursuivre notre recherche et développement sur ce référentiel.

6.2 Forces et limites

Les points forts des travaux de cette thèse se résument comme suit : premièrement, la population étudiée est relativement jeune (45-70 ans) comparée aux populations des études antérieures (> 65 ans) portant sur les fonctions cognitives. Cela nous a permis de mieux étudier les facteurs liés au vieillissement cognitif. Deuxièmement, les données de haute qualité extraites de la base de données médico-administrative SNDS ainsi que l'évaluation objective des fonctions cognitives réalisée par les neuropsychologues nous ont permis d'avoir des informations plus précises concernant l'exposition aux médicaments et les fonctions cognitives des participants de notre étude. Troisièmement, la grande taille de l'échantillon nous a permis d'étudier l'exposition des participants aux médicaments selon leurs classes thérapeutiques et leur potentiel AC, ainsi que de réaliser des analyses en sous-groupes AC- versus AC+ au sein de la même classe thérapeutique. Quatrièmement, l'approche que nous avons utilisée pour calculer la durée d'exposition, basée sur les doses thérapeutiques (DDD) définies par l'OMS, nous a permis d'étudier la relation effet-dose entre l'exposition aux médicaments ayant des propriétés AC et les fonctions cognitives. Cinquièmement, la complémentarité entre la base de données de la cohorte CONSTANCES (contenant des données socio-démographiques, du mode de vie et de l'état de santé) et la base de données SNDS (contenant des données sur les délivrances des médicaments, les ALD, les hospitalisations, ...etc.) nous a permis d'ajuster nos analyses sur un ensemble assez complet de facteurs de confusion. Finalement, nous avons utilisé la méthode de l'appariement sur le SP des participants pour assurer une meilleure comparabilité des sous-groupes AC- versus AC+ dans chaque classe thérapeutique.

Les limites principales de ces travaux de thèse sont les suivantes : premièrement, les médicaments non remboursables ainsi que les médicaments n'ayant pas de DDD sont exclus de nos analyses puisque les informations nécessaires pour le calcul de la durée d'exposition ne sont pas disponibles pour ces médicaments. Deuxièmement, l'exposition étudiée est basée sur la délivrance des médicaments, or la délivrance ne veut pas dire que le médicament a été consommé par le participant (non observance de médicament). Troisièmement, la dose quotidienne (DDD) définie par les experts de l'OMS est valable pour l'indication principale de la molécule. Toutefois, pour un même médicament, plusieurs indications peuvent exister et la dose du médicament prescrit diffère selon l'indication. Quatrièmement, malgré la grande taille de l'échantillon de notre étude, le nombre des participants ayant des délivrances d'antipsychotiques reste relativement petit pour comparer les sous-groupes AC- vs AC+ ainsi que les antipsychotiques typiques vs antipsychotiques atypiques. Enfin, Les résultats de la 2^{ème} étude, après l'appariement sur le score de propension, ne sont valables que pour les participants appariés.

6.3 Perspectives

Les travaux de cette thèse sont réalisés sur des données transversales (données de la phase d'inclusion de la cohorte CONSTANCES). De ce fait, ça sera intéressant de réaliser des études longitudinales afin de suivre l'évolution dans le temps des fonctions cognitives des participants, relativement jeunes, de la cohorte CONSTANCES. Les futures études devraient examiner plus en détail l'implication des médicaments ayant des propriétés AC sur les fonctions cognitives dans une base de données plus grande avec plus d'années de recul concernant l'exposition afin de confirmer les présents résultats (par exemple, la base de données SNDS (65 millions bénéficiaires) en utilisant comme critère de jugement la démence et la maladie d'Alzheimer).

Puisque l'association entre l'usage des médicaments ayant des propriétés AC et les fonctions cognitives était plus marquée au niveau des antipsychotiques, ça serait intéressant aussi d'avoir plus de participants ayant des délivrances d'antipsychotiques afin de mieux les comparer en prenant en compte les antipsychotiques typiques *versus* les antipsychotiques atypiques. En outre, la mise à disposition de l'information concernant l'indication de la prescription des médicaments (surtout pour les antipsychotiques) permettra de mieux ajuster les analyses.

Suite aux résultats positifs à propos de la faisabilité de notre référentiel cognitif, nous pourrions continuer nos travaux de développement à partir de cet outil qui nous permettra d'automatiser le « screening » des sous-populations d'intérêt afin de mieux les étudier avec les méthodes conventionnelles. Par exemple, en travaillant sur des classes ATC dont le barycentre de leurs évaluations se situerait dans la zone « Cognitif (-) ».

6.4 Conclusion

L'association entre l'exposition aux médicaments ayant des propriétés AC et les fonctions cognitives est étudiée le plus souvent chez les personnes ayant 65 ans et plus. Les travaux de cette thèse, réalisés chez les participants âgés de 45-70 ans de la cohorte CONSTANCES, montrent que l'usage des médicaments ayant des propriétés AC est également associé à des fonctions cognitives basses. Cependant, cette association était hétérogène selon les classes thérapeutiques, le potentiel AC, les domaines cognitifs et les scores neuropsychologiques utilisés dans le même domaine cognitif. Les antipsychotiques représentent la classe thérapeutique qui a contribué le plus dans cette association.

Les analyses de la deuxième étude, comparant les psychotropes ayant des propriétés AC *versus* les psychotropes n'en ayant pas, suggèrent qu'il n'y a pas de lien concret entre l'activité AC des antidépresseurs et des anxiolytiques et les performances cognitives basses. Par conséquent, le choix d'un antidépresseur ou d'un anxiolytique en fonction de son activité AC (AC- ou AC+) pourrait ne pas avoir d'effet cliniquement pertinent à moyen terme sur les fonctions cognitives. Notre étude n'exclut pas l'association entre l'activité AC des antipsychotiques et les performances basses des fonctions exécutives mais les résultats de nos analyses sont moins clairs concernant cette classe thérapeutique.

Les résultats de l'étude exploratoire de preuve de concept sont cohérents avec les travaux basés sur des méthodes conventionnelles (représentés généralement par les régressions linéaires et les régressions logistiques). Ceci soutient la faisabilité du concept multidimensionnel. La cohérence des résultats concerne les analyses des principaux facteurs sociodémographiques (âge, sexe et niveau d'études) qui influencent les fonctions cognitives ainsi que l'exemple de l'application du référentiel (mésusage des benzodiazépines). Ces résultats nous encouragent à poursuivre nos recherches et développements sur cet outil.

7 Références

Références

1. Espérance de vie - Mortalité – Tableaux de l'économie française | Insee [Internet]. Available from: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/3676610?sommaire=3696937#documentation>
2. Association AP. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®). American Psychiatric Pub; 2013. 1520 p.
3. fiche_1_troubles_cognitifs_et_trouble_neurocognitifs.pdf [Internet]. [cited 2019 Jul 18]. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-05/fiche_1_troubles_cognitifs_et_trouble_neurocognitifs.pdf
4. Maladie d'Alzheimer et autres démences [Internet]. Santé Publique France. 2019. Available from: </maladies-et-traumatismes/maladies-neurodegeneratives/maladie-d-alzheimer-et-autres-demences>
5. Dementia [Internet]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
6. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 2017 Dec 16;390(10113):2673–734.
7. Ancelin ML, Artero S, Portet F, Dupuy A-M, Touchon J, Ritchie K. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ*. 2006 Feb 25;332(7539):455–9.
8. 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.
9. Tulving E. Organization of memory: Quo vadis? In: *The cognitive neurosciences*. Cambridge, MA, US: The MIT Press; 1995. p. 839–53.
10. Tulving E. Episodic and semantic memory. In: *Organization of memory*. Oxford, England: Academic Press; 1972. p. xiii, 423–xiii, 423.
11. Clayton NS, Salwiczek LH, Dickinson A. Episodic memory. *Current Biology*. 2007 Mar 20;17(6):R189–91.
12. Tromp D, Dufour A, Lithfous S, Pebayle T, Després O. Episodic memory in normal aging and Alzheimer disease: Insights from imaging and behavioral studies. *Ageing Res Rev*. 2015 Nov;24(Pt B):232–62.
13. Brédart S, Van der Linden M. Mémoire. 1999; Available from: <https://orbi.uliege.be/handle/2268/13817>
14. A G, P P, GUYARD A. Les faux souvenirs : à la frontière du normal et du pathologique. *PSYCHOLOGIE & NEUROPSYCHIATRIE DU VIEILLISSEMENT*. 2006;2 vol 4:127–34.

15. Newman EJ, Lindsay DS. False memories: What the hell are they for? *Applied Cognitive Psychology*. 2009;23(8):1105–21.
16. McGaugh JL. Memory--a century of consolidation. *Science*. 2000 Jan 14;287(5451):248–51.
17. Bermudez-Rattoni F. Is memory consolidation a multiple-circuit system? *PNAS*. 2010 May 4;107(18):8051–2.
18. Sterpenich V, Albouy G, Boly M, Vandewalle G, Darsaud A, Balteau E, et al. Sleep-Related Hippocampo-Cortical Interplay during Emotional Memory Recollection. *PLOS Biology*. 2007 Oct 23;5(11):e282.
19. Diekelmann S, Landolt H-P, Lahl O, Born J, Wagner U. Sleep Loss Produces False Memories. *PLOS ONE*. 2008 Oct 23;3(10):e3512.
20. Diamond A. Executive functions. *Annu Rev Psychol*. 2013;64:135–68.
21. Chan RCK, Shum D, Touloupoulou T, Chen EYH. Assessment of executive functions: Review of instruments and identification of critical issues. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2008 Mar 1;23(2):201–16.
22. Petersen RC, Smith G, Kokmen E, Ivnik RJ, Tangalos EG. Memory function in normal aging. *Neurology*. 1992 Feb;42(2):396–401.
23. Carr DB, Gray S, Baty J, Morris JC. The value of informant versus individual's complaints of memory impairment in early dementia. *Neurology*. 2000 Dec 12;55(11):1724–6.
24. Longitudinal cohort studies in neurodegeneration research. 2013;92.
25. Mura T, Amieva H, Goldberg M, Dartigues J-F, Ankri J, Zins M, et al. Effect size for the main cognitive function determinants in a large cross-sectional study. *Eur J Neurol*. 2016 Jul 20;
26. Pike CJ. Sex and the development of Alzheimer's disease. *J Neurosci Res*. 2017 02;95(1–2):671–80.
27. Artero S, Ancelin M-L, Portet F, Dupuy A, Berr C, Dartigues J-F, et al. Risk profiles for mild cognitive impairment and progression to dementia are gender specific. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Sep;79(9):979–84.
28. Crimmins EM, Saito Y, Kim JK, Zhang YS, Sasson I, Hayward MD. Educational Differences in the Prevalence of Dementia and Life Expectancy with Dementia: Changes from 2000 to 2010. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2018 16;73(suppl_1):S20–8.
29. Tsuang D, Leverenz JB, Lopez OL, Hamilton RL, Bennett DA, Schneider JA, et al. APOE ϵ 4 Increases Risk for Dementia in Pure Synucleinopathies. *JAMA Neurol*. 2013 Feb 1;70(2):223–8.
30. Chuang Y-F, Hayden KM, Norton MC, Tschanz J, Breitner JCS, Welsh-Bohmer KA, et al. Association between APOE ϵ 4 Allele and Vascular Dementia: The Cache County Study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010 Apr;29(3):248–53.

31. Yin Y-W, Li J-C, Wang J-Z, Li B-H, Pi Y, Yang Q-W, et al. Association between apolipoprotein E gene polymorphism and the risk of vascular dementia: A meta-analysis. *Neuroscience Letters*. 2012 Apr 11;514(1):6–11.
32. Srinivasan R, Davidson Y, Gibbons L, Payton A, Richardson AMT, Varma A, et al. The apolipoprotein E ϵ 4 allele selectively increases the risk of frontotemporal lobar degeneration in males. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Feb;77(2):154–8.
33. Wu L, Zhao L. ApoE2 and Alzheimer's disease: time to take a closer look. *Neural Regen Res*. 2016 Mar;11(3):412–3.
34. Beydoun MA, Beydoun HA, Gamaldo AA, Teel A, Zonderman AB, Wang Y. Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2014 Jun 24;14:643.
35. Plassman BL. Systematic Review: Factors Associated With Risk for and Possible Prevention of Cognitive Decline in Later Life. *Annals of Internal Medicine*. 2010 Aug 3;153(3):182.
36. Prince MJ. World Alzheimer Report 2014: Dementia and Risk Reduction [Internet]. 2014. Available from: <https://www.alz.co.uk/research/world-report-2014>
37. Cataldo JK, Prochaska JJ, Glantz SA. Cigarette Smoking is a Risk Factor for Alzheimer's Disease: An Analysis Controlling for Tobacco Industry Affiliation. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2010 Jan 1;19(2):465–80.
38. Mc Kenzie J. WHO | Tobacco use knowledge summaries: tobacco use and dementia [Internet]. WHO. Available from: https://www.who.int/tobacco/publications/mental_health/dementia_tks_14_1/en/
39. Zhong G, Wang Y, Zhang Y, Guo JJ, Zhao Y. Smoking Is Associated with an Increased Risk of Dementia: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies with Investigation of Potential Effect Modifiers. *PLOS ONE*. 2015 Mar 12;10(3):e0118333.
40. Rusanen M, Kivipelto M, Quesenberry CP, Zhou J, Whitmer RA. Heavy Smoking in Midlife and Long-term Risk of Alzheimer Disease and Vascular Dementia. *Arch Intern Med*. 2011 Feb 28;171(4):333–9.
41. Sabia S, Elbaz A, Dugravot A, Head J, Shipley M, Hagger-Johnson G, et al. Impact of smoking on cognitive decline in early old age: the Whitehall II cohort study. *Arch Gen Psychiatry*. 2012 Jun;69(6):627–35.
42. Hagger-Johnson G, Sabia S, Brunner EJ, Shipley M, Bobak M, Marmot M, et al. Combined impact of smoking and heavy alcohol use on cognitive decline in early old age: Whitehall II prospective cohort study. *Br J Psychiatry*. 2013 Aug;203(2):120–5.
43. Anstey KJ, Mack HA, Cherbuin N. Alcohol Consumption as a Risk Factor for Dementia and Cognitive Decline: Meta-Analysis of Prospective Studies. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2009 Jul 1;17(7):542–55.
44. Peters R, Peters J, Warner J, Beckett N, Bulpitt C. Alcohol, dementia and cognitive decline in the elderly: a systematic review. *Age Ageing*. 2008 Sep 1;37(5):505–12.

45. Neafsey EJ, Collins MA. Moderate alcohol consumption and cognitive risk [Internet]. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2011. Available from: <https://www.dovepress.com/moderate-alcohol-consumption-and-cognitive-risk-peer-reviewed-article-NDT>
46. Mukamal KJ, Mittleman MA, Longstreth WT, Newman AB, Fried LP, Siscovick DS. Self-Reported Alcohol Consumption and Falls in Older Adults: Cross-Sectional and Longitudinal Analyses of the Cardiovascular Health Study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2004;52(7):1174–9.
47. Stahre M, Roeber J, Kanny D, Brewer RD, Zhang X. Contribution of Excessive Alcohol Consumption to Deaths and Years of Potential Life Lost in the United States. *Prev Chronic Dis* [Internet]. 2014 Jun 26;11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4075492/>
48. Profenno LA, Porsteinsson AP, Faraone SV. Meta-Analysis of Alzheimer’s Disease Risk with Obesity, Diabetes, and Related Disorders. *Biological Psychiatry*. 2010 Mar 15;67(6):505–12.
49. Sellbom KS, Gunstad J. Cognitive Function and Decline in Obesity. *Journal of Alzheimer’s Disease*. 2012 Jan 1;30(s2):S89–95.
50. Loef M, Walach H. Midlife obesity and dementia: Meta-analysis and adjusted forecast of dementia prevalence in the united states and china. *Obesity*. 2013;21(1):E51–5.
51. 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. *Obesity Reviews*. 2011;12(5):e426–37.
52. Gustafson DR, Bäckman K, Joas E, Waern M, Östling S, Guo X, et al. 37 Years of Body Mass Index and Dementia: Observations from the Prospective Population Study of Women in Gothenburg, Sweden. *Journal of Alzheimer’s Disease*. 2012 Jan 1;28(1):163–71.
53. Fitzpatrick AL, Kuller LH, Lopez OL, Diehr P, O’Meara ES, Longstreth WT, et al. Mid- and Late-Life Obesity: Risk of Dementia in the Cardiovascular Health Cognition Study. *Arch Neurol*. 2009 Mar;66(3):336–42.
54. Barnes DE, Covinsky KE, Whitmer RA, Kuller LH, Lopez OL, Yaffe K. Predicting risk of dementia in older adults. *Neurology*. 2009 Jul 21;73(3):173–9.
55. Gustafson DR, Luchsinger JA. High adiposity: risk factor for dementia and Alzheimer’s disease? *Alzheimer’s Research & Therapy*. 2013 Nov 18;5(6):57.
56. Lee Y, Back JH, Kim J, Kim S-H, Na DL, Cheong H-K, et al. Systematic review of health behavioral risks and cognitive health in older adults. *International Psychogeriatrics*. 2010 Mar;22(2):174–87.
57. 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. *Journal of Internal Medicine*. 2011;269(1):107–17.
58. Blondell SJ, Hammersley-Mather R, Veerman JL. Does physical activity prevent cognitive decline and dementia?: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *BMC Public Health*. 2014 May 27;14:510.

59. Ahlskog JE, Geda YE, Graff-Radford NR, Petersen RC. Physical Exercise as a Preventive or Disease-Modifying Treatment of Dementia and Brain Aging. *Mayo Clinic Proceedings*. 2011 Sep 1;86(9):876–84.
60. Smith P, Blumenthal J, Hoffman B, Cooper H, Strauman T, Welsh-Bohmer K, et al. Aerobic Exercise and Neurocognitive Performance: A Meta-Analytic Review of Randomized Controlled Trials. *Psychosomatic Medicine*. 2010 Apr 1;72(3):239–52.
61. Bherer L, Erickson KI, Liu-Ambrose T. A Review of the Effects of Physical Activity and Exercise on Cognitive and Brain Functions in Older Adults. *J Aging Res [Internet]*. 2013;2013. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3786463/>
62. Angevaren M, Aufdemkampe G, Verhaar HJJ, Aleman A, Vanhees L. Physical activity and enhanced fitness to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jul 16;(3):CD005381.
63. Barnes DE, Santos-Modesitt W, Poelke G, Kramer AF, Castro C, Middleton LE, et al. The Mental Activity and eXercise (MAX) Trial: A Randomized Controlled Trial to Enhance Cognitive Function in Older Adults. *JAMA Intern Med*. 2013 May 13;173(9):797–804.
64. Paterson DH, Warburton DE. Physical activity and functional limitations in older adults: a systematic review related to Canada's Physical Activity Guidelines. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*. 2010 May 11;7(1):38.
65. Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, Foster JK, Bockxmeer FM van, Xiao J, et al. Effect of Physical Activity on Cognitive Function in Older Adults at Risk for Alzheimer Disease: A Randomized Trial. *JAMA*. 2008 Sep 3;300(9):1027–37.
66. Abell JG, Kivimäki M, Dugravot A, Tabak AG, Fayosse A, Shipley M, et al. Association between systolic blood pressure and dementia in the Whitehall II cohort study: role of age, duration, and threshold used to define hypertension. *Eur Heart J*. 2018 01;39(33):3119–25.
67. Cheng G, Huang C, Deng H, Wang H. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Internal Medicine Journal*. 2012;42(5):484–91.
68. Gudala K, Bansal D, Schifano F, Bhansali A. Diabetes mellitus and risk of dementia: A meta-analysis of prospective observational studies. *Journal of Diabetes Investigation*. 2013;4(6):640–50.
69. Roberts RO, Knopman DS, Cha RH, Mielke MM, Pankratz VS, Boeve BF, et al. Diabetes and Elevated Hemoglobin A1c Levels Are Associated with Brain Hypometabolism but Not Amyloid Accumulation. *J Nucl Med*. 2014 May 1;55(5):759–64.
70. Cooper C, Sommerlad A, Lyketsos CG, Livingston G. Modifiable Predictors of Dementia in Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJP*. 2015 Feb 20;172(4):323–34.
71. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jan 4;(1):CD003160.

72. Bettermann K, Arnold AM, Williamson J, Rapp S, Sink K, Toole JF, et al. Statins, risk of dementia, and cognitive function: secondary analysis of the ginkgo evaluation of memory study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2012 Aug;21(6):436–44.
73. Barnes DE, Kaup A, Kirby KA, Byers AL, Diaz-Arrastia R, Yaffe K. Traumatic brain injury and risk of dementia in older veterans. *Neurology*. 2014 Jul 22;83(4):312–9.
74. Gardner RC, Yaffe K. Traumatic brain injury may increase risk of young onset dementia. *Annals of Neurology*. 2014;75(3):339–41.
75. Shively S, Scher AI, Perl DP, Diaz-Arrastia R. Dementia Resulting From Traumatic Brain Injury. *Arch Neurol*. 2012 Oct;69(10):1245–51.
76. Smith DH, Johnson VE, Stewart W. Chronic neuropathologies of single and repetitive TBI: substrates of dementia? *Nature Reviews Neurology*. 2013 Apr;9(4):211–21.
77. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and Risk for Alzheimer Disease: Systematic Review, Meta-analysis, and Metaregression Analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 May 1;63(5):530–8.
78. Diniz BS, Butters MA, Albert SM, Dew MA, Reynolds CF. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer’s disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *The British Journal of Psychiatry*. 2013 May;202(5):329–35.
79. Barnes DE, Yaffe K, Byers AL, McCormick M, Schaefer C, Whitmer RA. Mid-life versus late-life depressive symptoms and risk of dementia: Differential effects for Alzheimer’s disease and vascular dementia. *Arch Gen Psychiatry*. 2012 May;69(5):493–8.
80. Dotson VM, Beydoun MA, Zonderman AB. Recurrent depressive symptoms and the incidence of dementia and mild cognitive impairment. *Neurology*. 2010 Jul 6;75(1):27–34.
81. Panza F, Frisardi V, Capurso C, D’Introno A, Colacicco AM, Imbimbo BP, et al. Late-Life Depression, Mild Cognitive Impairment, and Dementia: Possible Continuum? *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2010 Feb;18(2):98–116.
82. Chang W-P, Liu M-E, Chang W-C, Yang AC, Ku Y-C, Pai J-T, et al. Sleep Apnea and the Risk of Dementia: A Population-Based 5-Year Follow-Up Study in Taiwan. *PLOS ONE*. 2013 Oct 24;8(10):e78655.
83. Sterniczuk R, Theou O, Rusak B, Rockwood K. Sleep disturbance is associated with incident dementia and mortality. *Curr Alzheimer Res*. 2013 Sep;10(7):767–75.
84. Lim ASP, Kowgier M, Yu L, Buchman AS, Bennett DA. Sleep Fragmentation and the Risk of Incident Alzheimer’s Disease and Cognitive Decline in Older Persons. *Sleep*. 2013 Jul 1;36(7):1027–32.
85. Osorio RS, Gumb T, Pirraglia E, Varga AW, Lu S, Lim J, et al. Sleep-disordered breathing advances cognitive decline in the elderly. *Neurology*. 2015 May 12;84(19):1964–71.
86. Vytal KE, Cornwell BR, Arkin NE, Letkiewicz AM, Grillon C. The complex interaction between anxiety and cognition: insight from spatial and verbal working memory. *Front Hum Neurosci* [Internet]. 2013;7. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnhum.2013.00093/full>

87. Köhler S, Allardyce J, Verhey FRJ, McKeith IG, Matthews F, Brayne C, et al. Cognitive Decline and Dementia Risk in Older Adults With Psychotic Symptoms: A Prospective Cohort Study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2013 Feb 1;21(2):119–28.
88. Ismail Z, Agüera-Ortiz L, Brodaty H, Cieslak A, Cummings J, Fischer CE, et al. The Mild Behavioral Impairment Checklist (MBI-C): A rating scale for neuropsychiatric symptoms in pre-dementia populations. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2017;56(3):929.
89. Hersi M, Irvine B, Gupta P, Gomes J, Birkett N, Krewski D. Risk factors associated with the onset and progression of Alzheimer's disease: A systematic review of the evidence. *Neurotoxicology*. 2017 Jul;61:143–87.
90. Malouf R, Areosa Sastre A. Vitamin B12 for cognition. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD004326.
91. Farina N, Isaac MGEKN, Clark AR, Rusted J, Tabet N. Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Nov 14;11:CD002854.
92. Woods B, Aguirre E, Spector AE, Orrell M. Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Feb 15;(2):CD005562.
93. Iversen L, Iversen S, E. Bloom F, H. Roth R. *Introduction to Neuropsychopharmacology*. Oxford, New York: Oxford University Press; 2009. 576 p.
94. Besheer J, Bevins RA. CHAPTER 2 . 4 Acetylcholine : II . Nicotinic Receptors. In 2018.
95. Mufson EJ, Counts SE, Perez SE, Ginsberg SD. Cholinergic system during the progression of Alzheimer's disease: therapeutic implications. *Expert Rev Neurother*. 2008 Nov;8(11):1703–18.
96. Pákáski M, Kálmán J. Interactions between the amyloid and cholinergic mechanisms in Alzheimer's disease. *Neurochem Int*. 2008 Nov;53(5):103–11.
97. Rangel-Gomez M, Meeter M. Neurotransmitters and Novelty: A Systematic Review. *J Psychopharmacol (Oxford)*. 2016 Jan;30(1):3–12.
98. 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 01;73(6):721–32.
99. Sarter M, Gehring WJ, Kozak R. More attention must be paid: the neurobiology of attentional effort. *Brain Res Rev*. 2006 Aug;51(2):145–60.
100. Bentley P, Vuilleumier P, Thiel CM, Driver J, Dolan RJ. Cholinergic enhancement modulates neural correlates of selective attention and emotional processing. *Neuroimage*. 2003 Sep;20(1):58–70.
101. Terry AV, Buccafusco JJ. The cholinergic hypothesis of age and Alzheimer's disease-related cognitive deficits: recent challenges and their implications for novel drug development. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003 Sep;306(3):821–7.

102. Feinberg M. The problems of anticholinergic adverse effects in older patients. *Drugs Aging*. 1993 Aug;3(4):335–48.
103. Tune LE. Anticholinergic Effects of Medication in Elderly Patients. *J Clin Psychiatry*. 2001 Jan 7;62(suppl 21):11–4.
104. 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.
105. Salahudeen MS, Nishtala PS, Duffull SB. The Influence of Patient Characteristics on Anticholinergic Events in Older People. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2015 Dec;5(3):530–41.
106. Lechevallier-Michel N, Molimard M, Dartigues J-F, Fabrigoule C, Fourrier-Réglat 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.
107. Ness J, Hoth A, Barnett MJ, Shorr RI, Kaboli PJ. Anticholinergic medications in community-dwelling older veterans: prevalence of anticholinergic symptoms, symptom burden, and adverse drug events. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2006 Mar;4(1):42–51.
108. Tune L, Coyle JT. Serum levels of anticholinergic drugs in treatment of acute extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry*. 1980 Mar;37(3):293–7.
109. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG. A critical appraisal of the utility of the serum anticholinergic activity assay in research and clinical practice. *Psychopharmacol Bull*. 2002;36(2):24–39.
110. 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.
111. 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.
112. 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. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2006;46(12):1481–6.
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. 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.
115. Boustani M, Baker MS, Campbell N, Munger S, Hui SL, Castelluccio P, et al. Impact and Recognition of Cognitive Impairment among Hospitalized Elders. *J Hosp Med*. 2010 Feb;5(2):69–75.
116. Kersten H, Wyller TB. Anticholinergic Drug Burden in Older People's Brain – How well is it Measured? *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2014;114(2):151–9.

117. 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 Jun 1;4(3):311–20.
118. Durán CE, Azermai M, Vander Stichele RH. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013 Jul;69(7):1485–96.
119. Carrière I, Fourrier-Reglat A, Dartigues J-F, 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;169(14):1317–24.
120. 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.
121. 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.
122. Cao Y-J, 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.
123. 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.
124. Uusvaara J, Pitkala KH, Tienari PJ, Kautiainen H, Tilvis RS, Strandberg TE. Association between anticholinergic drugs and apolipoprotein E epsilon4 allele and poorer cognitive function in older cardiovascular patients: a cross-sectional study. *J Am Geriatr Soc*. 2009 Mar;57(3):427–31.
125. Shah RC, Janos AL, Kline JE, Yu L, Leurgans SE, Wilson RS, et al. Cognitive Decline in Older Persons Initiating Anticholinergic Medications. *PLoS ONE* [Internet]. 2013;8(5). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gate2.inist.fr/pmc/articles/PMC3669362/>
126. 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.
127. Low L-F, 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.
128. Dauphinot V, Mouchoux C, Veillard S, Delphin-Combe F, Krolak-Salmon P. Anticholinergic drugs and functional, cognitive impairment and behavioral disturbances in patients from a memory clinic with subjective cognitive decline or neurocognitive disorders. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2017 Aug 1;9(1):58.
129. Drag LL, Wright SL, Bieliauskas LA. Prescribing Practices of Anticholinergic Medications and Their Association With Cognition in an Extended Care Setting. *J Appl Gerontol*. 2012 Apr 1;31(2):239–59.

130. 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.
131. 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.
132. 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.
133. Gnjdjic 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.
134. Arevalo-Rodriguez I, Smailagic N, Roqué i Figuls M, Ciapponi A, Sanchez-Perez E, Giannakou A, et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of Alzheimer's disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2015 [cited 2015 Oct 14]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/gate2.inist.fr/doi/10.1002/14651858.CD010783.pub2/abstract>
135. Sittironnarit G, Ames D, Bush AI, Faux N, Flicker L, Foster J, et al. Effects of anticholinergic drugs on cognitive function in older Australians: results from the AIBL study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011;31(3):173–8.
136. 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.
137. Montastruc F, Benevent J, Touafchia A, Chebane L, Araujo M, Guitton-Bondon E, et al. Atropinic (anticholinergic) burden in antipsychotic-treated patients. *Fundam Clin Pharmacol*. 2017 Sep 9;
138. Harrison SL, Kouladjian O'Donnell L, Bradley CE, Milte R, Dyer SM, Gnanamanickam ES, et al. Associations between the Drug Burden Index, Potentially Inappropriate Medications and Quality of Life in Residential Aged Care. *Drugs Aging*. 2018 Jan 1;35(1):83–91.
139. Zins M, Goldberg M, CONSTANCES team. The French CONSTANCES population-based cohort: design, inclusion and follow-up. *Eur J Epidemiol*. 2015 Dec;30(12):1317–28.
140. Ruiz F, Goldberg M, Lemonnier S, Ozguler A, Boos E, Brigand A, et al. High quality standards for a large-scale prospective population-based observational cohort: Constances. *BMC Public Health*. 2016 Aug 25;16(1):877.
141. Bezin J, Duong M, Lassalle R, Droz C, Pariente A, Blin P, et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017 Aug;26(8):954–62.
142. ameli.fr - Sniiram [Internet]. Available from: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/sniiram/finalites-du-sniiram.php>

143. Notre environnement : la Sécurité sociale [Internet]. Available from: <https://assurance-maladie.ameli.fr/qui-sommes-nous/fonctionnement/securite-sociale/securite-sociale>
144. SNDS : Système National des Données de Santé | CNIL [Internet]. CNIL. 2017. Available from: <https://www.cnil.fr/fr/snds-systeme-national-des-donnees-de-sante>
145. WHOCC - ATC/DDD Index [Internet]. Available from: https://www.whooc.no/atc_ddd_index/
146. Hanlon JT, Boudreau RM, Roumani YF, Newman AB, Ruby CM, Wright RM, et al. Number and dosage of central nervous system medications on recurrent falls in community elders: the Health, Aging and Body Composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009 Apr;64(4):492–8.
147. Grober E, Buschke H, Crystal H, Bang S, Dresner R. Screening for dementia by memory testing. *Neurology*. 1988 Jun;38(6):900–3.
148. Borkowski JG, Benton AL, Spreen O. Word fluency and brain damage. *Neuropsychologia*. 1967 May;5(2):135–40.
149. Cardebat D, Doyon B, Puel M, Goulet P, Joannette Y. [Formal and semantic lexical evocation in normal subjects. Performance and dynamics of production as a function of sex, age and educational level]. *Acta Neurol Belg*. 1990;90(4):207–17.
150. Wechsler. D. Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised. Psychological Corporation. 1981;
151. The Fundamentals of Clinical Neuropsychiatry [Internet]. Available from: <https://global.oup.com/academic/product/the-fundamentals-of-clinical-neuropsychiatry-9780195130379>
152. Boll TJ, Reitan RM. Effect of age on performance of the Trail Making Test. *Percept Mot Skills*. 1973 Jun;36(3):691–4.
153. Miner T, Ferraro FR. The role of speed of processing, inhibitory mechanisms, and presentation order in trail-making test performance. *Brain Cogn*. 1998 Nov;38(2):246–53.
154. Barona A, Reynolds CR, Chastain R. A demographically based index of premorbid intelligence for the WAIS—R. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 1984;52(5):885–7.
155. Dion M, Potvin O, Belleville S, Ferland G, Renaud M, Bherer L, et al. Normative data for the Rappel libre/Rappel indicé à 16 items (16-item Free and Cued Recall) in the elderly Quebec-French population. *Clin Neuropsychol*. 2015;28 Suppl 1:S1-19.
156. Karimi S, Dharia SP, Flora DS, Slattum PW. Anticholinergic burden: clinical implications for seniors and strategies for clinicians. *Consult Pharm*. 2012 Aug;27(8):564–82.
157. Gerretsen P, Pollock BG. Drugs with anticholinergic properties: a current perspective on use and safety. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2011 Sep 1;10(5):751–65.
158. Voss B, Thienel R, Reske M, Kellermann T, Sheldrick AJ, Halfter S, et al. Cholinergic blockade under working memory demands encountered by increased rehearsal strategies:

- evidence from fMRI in healthy subjects. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2012 Jun;262(4):329–39.
159. 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.
 160. Montastruc F, Retailleau E, Rousseau V, Bagheri H, Montastruc J-L. Atropinic burden of prescription forms in France: a study in community pharmacies in 2013. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014 Sep;70(9):1147–8.
 161. Campbell NL, Perkins AJ, Bradt P, Perk S, Wielage RC, Boustani MA, et al. Association of Anticholinergic Burden with Cognitive Impairment and Health Care Utilization Among a Diverse Ambulatory Older Adult Population. *Pharmacotherapy*. 2016 Nov;36(11):1123–31.
 162. de la Torre JC. Pathophysiology of neuronal energy crisis in Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis*. 2008;5(3–4):126–32.
 163. Mebarki S, Trivalle C. Évaluation de la charge anticholinergique en gériatrie à l'aide de 3 échelles. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie*. 2014 Apr;14(80):81–7.
 164. Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M, et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ*. 2014 Sep 9;349:g5205.
 165. Sawilowsky SS. New Effect Size Rules of Thumb. *Journal of Modern Applied Statistical Methods*. 2009 Nov 1;8(2):597–9.
 166. Papenberg G, Bäckman L, Fratiglioni L, Laukka EJ, Fastbom J, Johnell K. Anticholinergic drug use is associated with episodic memory decline in older adults without dementia. *Neurobiol Aging*. 2017 Jul;55:27–32.
 167. Bender R, Lange S. Adjusting for multiple testing—when and how? *Journal of Clinical Epidemiology*. 2001 Apr 1;54(4):343–9.
 168. 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.
 169. 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.
 170. Désaméricq G, Schurhoff F, Meary A, Szöke A, Macquin-Mavier I, Bachoud-Lévi AC, et al. Long-term neurocognitive effects of antipsychotics in schizophrenia: a network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014 Feb;70(2):127–34.
 171. Dublin S, Walker RL, Gray SL, Hubbard RA, Anderson ML, Yu O, et al. Prescription Opioids and Risk of Dementia or Cognitive Decline: A Prospective Cohort Study. *J Am Geriatr Soc*. 2015 Aug;63(8):1519–26.
 172. Ellis JR, Ellis KA, Bartholomeusz CF, Harrison BJ, Wesnes KA, Erskine FF, et al. Muscarinic and nicotinic receptors synergistically modulate working memory and attention in humans. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2006;9(2):175–89.

173. Ziad A, Olekhnovitch R, Ruiz F, Berr C, Bégau B, Goldberg M, et al. Anticholinergic drug use and cognitive performances in middle age: findings from the CONSTANCES cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Sep 8;
174. Richardson K, Fox C, Maidment I, Steel N, Loke YK, Arthur A, et al. Anticholinergic drugs and risk of dementia: case-control study. *BMJ*. 2018 Apr 25;361:k1315.
175. Trivedi MH, Greer TL. Cognitive dysfunction in unipolar depression: Implications for treatment. *Journal of Affective Disorders*. 2014 Jan 1;152:19–27.
176. Hori H, Noguchi H, Hashimoto R, Nakabayashi T, Omori M, Takahashi S, et al. Anti-psychotic medication and cognitive function in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2006 Sep 1;86(1):138–46.
177. Vulser H, Wiernik E, Hoertel N, Melchior M, Thibault M, Olekhnovitch R, et al. Depression, Cognitive Functions, and Impaired Functioning in Middle-Aged Adults From the CONSTANCES Cohort. *J Clin Psychiatry*. 2018 Nov 13;79(6).
178. Lagnaoui R, Depont F, Fourrier A, Abouelfath A, Bégau B, Verdoux H, et al. Patterns and correlates of benzodiazepine use in the French general population. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004 Sep;60(7):523–9.
179. médicale (Inserm) I national de la santé et de la recherche. Médicaments psychotropes : Consommations et pharmacodépendances [Internet]. Les éditions Inserm; 2012. 38–43 p. Available from: <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/2072>
180. 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.
181. Rockwood K, Walsh R, Martin E, Darvesh S. Potentially procholinergic effects of medications commonly used in older adults. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2011 Feb;9(1):80–7.
182. Kaup AR, Byers AL, Falvey C, Simonsick EM, Satterfield S, Ayonayon HN, et al. Trajectories of Depressive Symptoms in Older Adults and Risk of Dementia. *JAMA Psychiatry*. 2016 01;73(5):525–31.
183. Greenblatt HK, Greenblatt DJ. Use of Antipsychotics for the Treatment of Behavioral Symptoms of Dementia. *J Clin Pharmacol*. 2016;56(9):1048–57.
184. Busse A, Hensel A, Gühne U, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG. Mild cognitive impairment: Long-term course of four clinical subtypes. *Neurology*. 2006 Dec 26;67(12):2176–85.
185. Morin AJS, Moullec G, Maïano C, Layet L, Just J-L, Ninot G. Psychometric properties of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) in French clinical and nonclinical adults. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2011 Oct;59(5):327–40.
186. Tammenmaa-Aho I, Asher R, Soares-Weiser K, Bergman H. Cholinergic medication for antipsychotic-induced tardive dyskinesia. Cochrane Schizophrenia Group, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2018 [cited 2018 Aug 13]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000207.pub2>
187. Rosenbaum PR, Rubin DB. The Central Role of the Propensity Score in Observational Studies for Causal Effects. 1983; Available from: <https://dash.harvard.edu/handle/1/3382855>

188. Robin Mitra, Jerome P Reiter. A comparison of two methods of estimating propensity scores after multiple imputation. *Stat Methods Med Res.* 2016 Feb 1;25(1):188–204.
189. Raghunathan K, Layton JB, Ohnuma T, Shaw AD. Observational Research Using Propensity Scores. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2016 Nov;23(6):367–72.
190. Sarazin M, Berr C, De Rotrou J, Fabrigoule C, Pasquier F, Legrain S, et al. Amnestic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: a longitudinal study. *Neurology.* 2007 Nov 6;69(19):1859–67.
191. Mori K, Yamashita H, Nagao M, Horiguchi J, Yamawaki S. Effects of anticholinergic drug withdrawal on memory, regional cerebral blood flow and extrapyramidal side effects in schizophrenic patients. *Pharmacopsychiatry.* 2002 Jan;35(1):6–11.
192. Rémillard S, Pourcher E, Cohen H. Long-term effects of risperidone versus haloperidol on verbal memory, attention, and symptomatology in schizophrenia. *Journal of the International Neuropsychological Society.* 2008 Jan;14(1):110–8.
193. Zaninotto P, Batty GD, Allerhand M, Deary IJ. Cognitive function trajectories and their determinants in older people: 8 years of follow-up in the English Longitudinal Study of Ageing. *J Epidemiol Community Health.* 2018 Aug;72(8):685–94.
194. Lipnicki DM, Makkar SR, Crawford JD, Thalamuthu A, Kochan NA, Lima-Costa MF, et al. Determinants of cognitive performance and decline in 20 diverse ethno-regional groups: A COSMIC collaboration cohort study. *PLoS Med.* 2019;16(7):e1002853.
195. Lipnicki DM, Sachdev PS, Crawford J, Reppermund S, Kochan NA, Trollor JN, et al. Risk Factors for Late-Life Cognitive Decline and Variation with Age and Sex in the Sydney Memory and Ageing Study. *PLoS One* [Internet]. 2013 Jun 14;8(6). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3683032/>
196. Britton A, Shipley M, Singh-Manoux A, Marmot MG. Successful aging: the contribution of early-life and midlife risk factors. *J Am Geriatr Soc.* 2008 Jun;56(6):1098–105.
197. Evans IEM, Llewellyn DJ, Matthews FE, Woods RT, Brayne C, Clare L. Social isolation, cognitive reserve, and cognition in healthy older people. *PLoS One* [Internet]. 2018 Aug 17;13(8). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6097646/>
198. Williams JW, Plassman BL, Burke J, Benjamin S. Preventing Alzheimer’s disease and cognitive decline. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* 2010 Apr;(193):1–727.
199. Proust C, Jacqmin-Gadda H, Taylor JMG, Ganiayre J, Commenges D. A nonlinear model with latent process for cognitive evolution using multivariate longitudinal data. *Biometrics.* 2006 Dec;62(4):1014–24.
200. Costa PS, Santos NC, Cunha P, Cotter J, Sousa N. The Use of Multiple Correspondence Analysis to Explore Associations between Categories of Qualitative Variables in Healthy Ageing. *J Aging Res.* 2013;2013:302163.
201. Etindele Sosso FA. Brain Disorders: Correlation between Cognitive Impairment and Complex Combination. *Ment Health Fam Med* [Internet]. 2016 Jun 30;12(02). Available from: <http://www.mhfmjournal.com/open-access/brain-disorders-correlation-between-cognitive-impairment-and-complex-combination.pdf>

202. Marcucci M, Franchi C, Nobili A, Mannucci PM, Ardoino I. Defining Aging Phenotypes and Related Outcomes: Clues to Recognize Frailty in Hospitalized Older Patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017 Mar 1;72(3):395–402.
203. Ruiz F, Vallet T, Pensé-Lhéritier A, Aoussat A. Standardized method to assess medicines' acceptability: focus on paediatric population. *J Pharm Pharmacol*. 2017 Apr;69(4):406–16.
204. Vallet T, Ruiz F, Lavarde M, Pensé-Lhéritier A-M, Aoussat A. Standardised evaluation of medicine acceptability in paediatric population: reliability of a model. *J Pharm Pharmacol*. 2018 Jan;70(1):42–50.
205. Vallet T, Belissa E, Laribe-Caget S, Chevallier A, Chedhomme F-X, Leglise P, et al. A Decision Support Tool Facilitating Medicine Design for Optimal Acceptability in The Older Population. *Pharm Res*. 2018 May 7;35(7):136.
206. Ruiz F, Vallet T, Dufaj Wojcicki A, Belissa É, Fontan J-E, de Pontual L, et al. Dosage form suitability in vulnerable populations: A focus on paracetamol acceptability from infants to centenarians. *PLoS One* [Internet]. 2019 Aug 20;14(8). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6701828/>
207. Ruiz F, Keeley A, Léglise P, Tuleu C, Lachuer C, Rwabihama J-P, et al. Sex Differences in Medicine Acceptability: A New Factor to Be Considered in Medicine Formulation. *Pharmaceutics* [Internet]. 2019 Aug 1;11(8). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6723034/>
208. Belissa E, Vallet T, Laribe-Caget S, Chevallier A, Chedhomme F-X, Abdallah F, et al. Acceptability of oral liquid pharmaceutical products in older adults: palatability and swallowability issues. *BMC Geriatr* [Internet]. 2019 Dec 7;19. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6898963/>
209. HAS. Quelle place pour les benzodiazépines dans l'anxiété ? [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2018. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2863043/fr/quelle-place-pour-les-benzodiazepines-dans-l-anxiete
210. Cattell RB. The Meaning and Strategic Use of Factor Analysis. In: Nesselroade JR, Cattell RB, editors. *Handbook of Multivariate Experimental Psychology* [Internet]. Boston, MA: Springer US; 1988. p. 131–203. (Perspectives on Individual Differences). Available from: https://doi.org/10.1007/978-1-4613-0893-5_4
211. Josse J. Principal component methods - hierarchical clustering - partitional clustering: why would we need to choose for visualizing data? In 2010.
212. Good P. *Permutation Tests: A Practical Guide to Resampling Methods for Testing Hypotheses* [Internet]. 2nd ed. New York: Springer-Verlag; 2000. (Springer Series in Statistics). Available from: <https://www.springer.com/gp/book/9781475732351>
213. Airagnes G, Lemogne C, Renuy A, Goldberg M, Hoertel N, Roquelaure Y, et al. Prevalence of prescribed benzodiazepine long-term use in the French general population according to sociodemographic and clinical factors: findings from the CONSTANCES cohort. *BMC Public Health* [Internet]. 2019 May 14;19. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6518636/>
214. Pearson R, Mundfrom D, Piccone A. A Comparison of Ten Methods for Determining the Number of Factors in Exploratory Factor Analysis. 2013;39:15.

215. Yun JE, Kimm H, Choi YJ, Jee SH, Huh KB. Smoking Is Associated With Abdominal Obesity, Not Overall Obesity, in Men With Type 2 Diabetes. *J Prev Med Public Health*. 2012 Sep;45(5):316–22.
216. Wang J, Mann F, Lloyd-Evans B, Ma R, Johnson S. Associations between loneliness and perceived social support and outcomes of mental health problems: a systematic review. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2018 May 29;18. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5975705/>
217. Gage SB de, Bégaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues J-F, Pérès K, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *The BMJ* [Internet]. 2012;345. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3460255/>
218. Gulpers B, Ramakers I, Hamel R, Köhler S, Oude Voshaar R, Verhey F. Anxiety as a Predictor for Cognitive Decline and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2016 Oct 1;24(10):823–42.
219. Buffon F, Porcher R, Hernandez K, Kurtz A, Pointeau S, Vahedi K, et al. Cognitive profile in CADASIL. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2006 Feb 1;77(2):175–80.
220. Rockwood K, Mitnitski A, Richard M, Kurth M, Kesslak P, Abushakra S. Neuropsychiatric symptom clusters targeted for treatment at earlier versus later stages of dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2015;30(4):357–67.
221. 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.
222. Stewart SA. The effects of benzodiazepines on cognition. *J Clin Psychiatry*. 2005;66 Suppl 2:9–13.
223. 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.
224. Lagnaoui R, Tournier M, Moride Y, Wolfson C, Ducruet T, Bégaud B, et al. The risk of cognitive impairment in older community-dwelling women after benzodiazepine use. *Age Ageing*. 2009 Mar;38(2):226–8.
225. Zhang Y, Zhou X, Meranus DH, Wang L, Kukull WA. Benzodiazepine use and cognitive decline in elderly with normal cognition. *Alzheimer disease and associated disorders*. 2016 Jun;30(2):113.
226. Tannenbaum C, Martin P, Tamblyn R, Benedetti A, Ahmed S. Reduction of inappropriate benzodiazepine prescriptions among older adults through direct patient education: the EMPOWER cluster randomized trial. *JAMA Intern Med*. 2014 Jun;174(6):890–8.
227. 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.
228. Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM, Ling SM, Windham BG, Harris TB, et al. Drug burden index score and functional decline in older people. *Am J Med*. 2009 Dec;122(12):1142-1149.e1-2.

229. Merchant RA, Li B, Yap K-B, Ng T-P. Use of drugs with anticholinergic effects and cognitive impairment in community-living older persons. *Age Ageing*. 2009 Jan;38(1):105–8.
230. 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.
231. Geller EJ, Crane AK, Wells EC, Robinson BL, Jannelli ML, Khandelwa CM, et al. Effect of Anticholinergic Use for the Treatment of Overactive Bladder on Cognitive Function in Postmenopausal Women. *Clin Drug Investig*. 2012 Oct 1;32(10):697–705.
232. Rehse M, Bartolovic M, Baum K, Richter D, Weisbrod M, Roesch-Ely D. Influence of Antipsychotic and Anticholinergic Loads on Cognitive Functions in Patients with Schizophrenia [Internet]. *Schizophrenia Research and Treatment*. 2016. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/schizort/2016/8213165/>
233. Yeh Y-C, Liu C-L, Peng L-N, Lin M-H, Chen L-K. 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.
234. Coupland CAC, Hill T, Denning T, Morriss R, Moore M, Hippisley-Cox J. Anticholinergic Drug Exposure and the Risk of Dementia: A Nested Case-Control Study. *JAMA Intern Med*. 2019 Aug 1;179(8):1084–93.
235. Harvey PD, Green MF, McGurk SR, Meltzer HY. Changes in cognitive functioning with risperidone and olanzapine treatment: a large-scale, double-blind, randomized study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003 Sep;169(3–4):404–11.
236. Lipton RB, Kolodner K, Wesnes K. Assessment of cognitive function of the elderly population: effects of darifenacin. *J Urol*. 2005 Feb;173(2):493–8.
237. Kay G, Crook T, Rekedal L, Lima R, Ebinger U, Arguinzoniz M, et al. Differential effects of the antimuscarinic agents darifenacin and oxybutynin ER on memory in older subjects. *Eur Urol*. 2006 Aug;50(2):317–26.
238. Wesnes KA, Edgar C, Tretter RN, Bolodeoku J. Exploratory pilot study assessing the risk of cognitive impairment or sedation in the elderly following single doses of solifenacin 10 mg. *Expert Opin Drug Saf*. 2009 Nov;8(6):615–26.
239. Wagg. 689 Solifenacin and cognitive function in elderly people with mild cognitive impairment: The SENIOR study. *European Urology Supplements*. 2012 Feb 1;11(1):e689–e689a.
240. Cruce R, Vosoughi R, Freedman MS. Cognitive impact of anticholinergic medication in MS: Adding insult to injury? *Mult Scler Relat Disord*. 2012 Oct;1(4):156–61.
241. Eum S, Hill SK, Rubin LH, Carnahan RM, Reilly JL, Ivleva EI, et al. Cognitive burden of anticholinergic medications in psychotic disorders. *Schizophrenia research*. 2017 Dec;190:129.

8 Annexes

Tableau 25: Description des principales études épidémiologiques portant sur les médicaments ayant des propriétés AC et la cognition (déclin cognitif, déficience cognitive, et démences).

Étude (réf) Année Pays	Effectif (âge)	Population	Exposition aux médicaments AC	Outcome	Modèle d'analyse	Résultats	Forces	Limites
ETUDES LONGITUDINALES (COHORTES)								
Ancelin (7) « Eugéria » 2006 France	372 (> 60 ans)	Participants sans démence (DSM-III-R) à l'inclusion. Suivi une fois /an pendant 2 ans. Réévaluation des fonctions cognitives après 8 ans. Population	Liste établie par les auteurs contenant des médicaments avec un effet AC modéré et fort. Durée d'exposition d'au moins 1 an.	Examen cognitif par ordinateur (ECO). Déficience cognitive (seuil < 1.5 DS) et démence	Régression logistique.	OR _{MCI} = 5.12 [1.94-13.51]	Utilisation de plusieurs tests neuropsychologiques variés. Ajustement sur plusieurs facteurs de risque.	Les résultats ne sont pas représentatifs (ville de Montpellier)." Pas de prise en compte du dosage des médicaments. Pas d'analyse selon le potentiel AC des médicaments ou les classes thérapeutiques.
Boustani (227) 2007 USA	1558 (> 65 ans)	Participants sans déficience cognitive légère à l'inclusion. Durée de suivi de 5 ans. Population	Antihistaminique s (H2A) et inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) ayant des propriétés AC.	CSI-D (Community Screening Interview for Dementia) Fonctions cognitives basses, MCI, et démence.	Régression logistique.	Association significative entre les antihistaminiques AC et les fonctions cognitives basses. OR=2.42[1.17-5.04]	Suivi de 5 ans. Ajustements sur les facteurs de confusion.	Consommation des médicaments (déclaratif). Peu de participants exposés à des antihistaminiques (n=203). Population étudiée afro-américaine Biais de sélection. Pas d'information sur les doses des médicaments.
Han (126) « Connecticut Veterans Longitudinal Cohort » 2008 USA	544 (≥ 65 ans)	Participants (hommes) recrutés dans un établissement de soins primaires du ministère des anciens combattants avec un diagnostic d'hypertension. Durée de suivi 2 ans. Population	Liste établie par les auteurs. Durée d'exposition d'au moins 1 an.	HVRT, IADL Fonctions cognitives	Régression linéaire à effet mixte	Mémoire 0.29 [0.01-0.56] Fonctions exécutives 0.08 [0.02-0.15]	Observance des médicaments Prise en compte de l'exposition cumulée et des indications des médicaments AC. Ajustement sur les facteurs de confusion.	Non prise en compte des données provenant d'autres sources hors les dossiers médicaux de soins primaires. Absence de la durée réelle des traitements. Liste d'évaluation de l'exposition établie par les auteurs. Pas de signification clinique des déficits fonctionnels détectés (résultats quantitatifs). Certains facteurs de risque non mesurés. Les résultats ne sont pas représentatifs (hommes ayant un accès médical régulier et une comorbidité partagée (hypertension))

Étude (réf) Année Pays	Effectif (âge)	Population	Exposition aux médicaments AC	Outcome	Modèle d'analyse	Résultats	Forces	Limites
Carrière (119) « 3 Cités » 2009 France	6912 (> 65 ans)	Participants inclus depuis les listes électorales de 3 villes française (3 cités). L'évaluation cognitive, le diagnostic clinique de démence et l'usage des anticholinergiques ont été évalués à l'inclusion, 2 et 4 ans plus tard. Durée de suivi 4 ans. Population	Liste établie par les auteurs contenant des médicaments avec un possible effet AC, effet AC modéré et fort effet AC.	MMSE, BVRT, TMT, IST, Déclin cognitif et démence (DSM-IV-R)	Régression logistique.	Femmes : OR _{fluence v} =1.41[1.11-1.79] Hommes : OR _{mémoire} =1.63[1.08-2.47] <i>Démence</i> HR _{Continue} = 1.65 [1.00–2.73] HR _{Discontinue} = 1.28 [0.59-2.76] <i>Alzheimer</i> HR _{Continue} = 1.94 [1.01-3.72] HR _{Discontinue} = 1.72 [0.74-3.99]	Vérification des ordonnances et des médicaments AC lors des entrevues. Prise en compte de l'automédication. Ajustement sur les covariables sociodémographiques, génétiques, de santé et du mode de vie.	Certaines covariables sont auto-déclarées. Plusieurs méthodes d'évaluer la charge AC. Absence des données sur la durée de l'usage de médicaments.
Hilmer (228) « Health ABC » 2009 USA	2172 (70-79 ans)	Participants n'ayant aucune difficulté à marcher 0,25 mille, à monter 10 marches ou à effectuer des activités de la vie quotidienne à l'inclusion. Durée de suivi 6 ans. Population	DBI	SPPB score, HGT (Hand Grip Test) Performances physiques.	Régression linéaire.	Association significative entre l'augmentation de l'exposition aux médicaments AC et la diminution de la fonction physique objective.	Recueil objectif des données de consommation des médicaments (au cours des visites à la clinique) Ajustement minutieux pour les maladies physiques et mentales concomitantes.	Absence de la durée de l'exposition aux médicaments avant l'inclusion. Analyse limitée à 71 % des participants qui avaient des données sur l'outcome.
Low (127) « PATH » 2009 Australie	2058 (60-64 ans)	Participants choisis au hasard depuis les listes électorales. PATH: Personality And Total Health. Durée de suivi 4 ans. Population	ADS Durée d'exposition 4 ans.	CVLT, DSST. Déclin cognitif	Modèle à effets mixtes	Pas d'association significative avec la déficience cognitive	Grand nombre de participants. Ajustement sur quelques facteurs de confusion.	Auto-déclaration concernant l'usage des médicaments (fréquence, dose, durée).
Merchant (229) « SLAS » 2009 Singapour	2804 (> 55 ans)	Participants inclus dans l'étude longitudinale du vieillissement de Singapour (Singapore Longitudinal Aging Study). Population	Liste établie par les auteurs.	Déficience cognitive	Régression logistique.	OR=2.66 [1.06–6.68]	Ajustement sur les facteurs de confusion. Population étudiée relativement jeune > 55 ans.	Liste établie par les auteurs.

Étude (réf) Année Pays	Effectif (âge)	Population	Exposition aux médicaments AC	Outcome	Modèle d'analyse	Résultats	Forces	Limites
Campbell (120) « IIDP » 2010 USA	1652 (> 70 ans)	Participants ayant une fonction cognitive normale à l'inclusion et étaient inscrits à l'Indianapolis-Ibadan Dementia Project entre 2001 et 2007. Durée de suivi 6 ans. Population	Échelle ACB.	CSID. Fonctions cognitives basses, MCI, et démence.	Régression logistique.	OR _{ACB-1} = 0.96[0.85-1.09] OR _{ACB-2/3} = 1.46[1.07- 1.99] Pas d'association significative avec la démence.	Considération du potentiel AC des médicaments. Prise en compte de la déficience cognitive incidente uniquement. Usage continu ou non des médicaments AC. Collecte des données génétiques (APOE). Ajustement sur les principaux facteurs de confusion. Recueil des données transversales précises suite à l'évaluation à domicile de l'exposition. Dépistage cognitif validé par des experts.	Étude limitée aux Afro-Américains d'Indianapolis (biais de sélection). Pas d'observance des traitements. Pas de prise en compte de la dose des médicaments. Taille d'échantillon insuffisante pour évaluer l'usage continu de certains médicaments. Biais protopathique.
Fox (121) « MRC CFAS » 2011 UK	12423 (> 65 ans)	Participants inclus dans l'étude « Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study ». Durée de suivi 2 ans. Population	Échelle ACB. Durée d'exposition 2 ans.	MMSE. Déficience cognitive	Régression logistique.	OR _{ACB-1} = 0.02[-0.14- 0.11] OR _{ACB-2/3} = 0.33[0.03- 0.64]	Effectif très important et représentatif. Collecte transversale précise des médicaments y compris les produits en vente libre et les produits à base de plantes médicinales. Détermination de nombreux facteurs sociodémographiques et ceux liés à la santé pendant l'entrevue.	L'observance des médicaments. La non prise en compte de la durée et le dosage des traitements. Absence d'ajustement sur les facteurs de l'état de santé. Biais protopathique.
Fox (230) 2011 UK	224 (> 55 ans)	Participants présentant un diagnostic de démence, satisfaisant aux critères de la maladie d'Alzheimer. Fonctions cognitives mesurées 6 et 18 mois après l'inclusion. Durée de suivi 18 mois. Population	Échelle ABS.	MMSE, SIB, ADAS-COG (Alzheimer's Disease Assessment battery, Cognitive subsection). Déficience cognitive. Maladie d'Alzheimer	ANOVA	rho = 0.44; P < 0.01	Utilisation de 3 instruments différents pour mesurer la cognition.	Données manquantes du score ABS pour certains participants. Absence des facteurs de confusion : institutionnalisation, le diabète, l'hypertension, le tabagisme et la consommation d'alcool. Non prise en compte de l'ampleur de la charge anticholinergique. Durée du suivi (18 mois) relativement courte. Pas d'observance du traitement et non prise en compte de la durée d'usage des médicaments AC avant le début de l'étude. L'échelle ABS peut manquer de sensibilité. Petite taille de l'échantillon Absence de données complètes sur les doses de médicaments AC.

Étude (réf) Année Pays	Effectif (âge)	Population	Exposition aux médicaments AC	Outcome	Modèle d'analyse	Résultats	Forces	Limites
Geller (231) 2012 USA	35 (> 55 ans)	Participant ménopausées cherchant un traitement pour une vessie hyperactive et optant pour un traitement AC. Durée de suivi 12 semaines. Hôpital	Médicaments AC pour le traitement de l'hyperactivité vésicale	HVLT-R Changement du score HVLT-R 4 semaines après le début du traitement.	T-test apparié	Amélioration du score HVLT-R (p=0.02)	Utilisation d'un seul médicament AC pour tous les sujets afin d'éviter toute variation pharmacocinétique. Période de Wash-out avant l'évaluation cognitive pour un groupe de participants.	Effectif très petit (n= 35, manque de puissance). Absence d'un groupe témoin (étude pilote). La faible sensibilité des tests neuropsychologiques utilisés.
Gnijidic (133) « CHAMP » 2012 Australie	1705 (> 70 ans)	Participants (hommes) nés dans des pays anglophones ou ayant appris l'anglais avant l'âge de 12 ans. CHAMP: Concord Health and Ageing in Men Project Population	DBI	ACE, TMT Déficiência cognitive Démence (DSM-IV)	Régression logistique.	OR=1.34[0.83-2.16]	Grand échantillon. Batterie de tests neuropsychologiques validés cliniquement. L'inventaire des médicaments a été effectué en vérifiant tous les médicaments (minimisation du biais de classement).	Étude non représentative car limitée aux participants de l'ESG (English Speaking Group). Résultats non appliqués aux femmes âgées (non évaluées). Absence de l'indication des médicaments AC. Auto-déclaration des problèmes de santé (biais de rappel). Évaluation cognitive faite par du personnel de recherche et pas des neuropsych.
Whalley (136) 2012 UK	281 (77-88 ans)	Participants qui ont participé en 1932 à l'étude Scottish Mental Survey n'ayant pas un handicap sensoriel majeur. Réévaluation cognitive 15 mois après l'inclusion. Durée de suivi 10 ans. Population	Liste établie par les auteurs. Durée d'exposition d'au moins 3 mois.	MMSE, IRM, SPECT, CT Déficiência cognitive et progression de la démence	Modèle à effets mixtes Régression logistique.	$\beta = -0.416$ (SEM=0.269) Association significative	Fonctions cognitives pas compromises par des troubles physiques intercurrents. Ajustement sur quelques facteurs de confusion.	Pas de mesure de la charge AC avec des tests sériques (ex : SAA) Liste de médicaments établie par les auteurs. Peu de participants exposés à long terme à des médicaments.
Cai (131) « IDSD » 2013 USA	3690 (> 65 ans)	Participants de la cohorte IDSD (Indianapolis Dementia Screening and Diagnosis) qui ont subi une évaluation cognitive à l'inclusion et qui avaient un dossier d'un an de délivrance de médicaments. Population	Échelle ACB. Durée d'exposition continue d'au moins 3 mois.	CSID. Déficiência cognitive. Démence	Régression logistique.	OR=2.73[1.27-5.87]	Grand nombre de participants (n=3690). Utilisation des bases de données de remboursement pour mesurer l'exposition. Ajustement sur les variables de l'état de santé. Prise en compte du potentiel AC et la durée d'exposition.	Pas d'observance du traitement (un médicament délivré n'est pas systématiquement consommé). Automédication et médicaments non remboursables non considérés. Absence des données sur le niveau d'études, le niveau socioéconomique et du mode de vie. Biais protopathique. Petit effectif des participants ayant MCI ou démence.

Étude (réf) Année Pays	Effectif (âge)	Population	Exposition aux médicaments AC	Outcome	Modèle d'analyse	Résultats	Forces	Limites
Lampela (111) « GeMS » 2013 Finlande	621 (≥ 75 ans)	Participants choisis au hasard à partir de données d'inclusion de l'étude (GeMS : Geriatric Multidisciplinary Strategy for the Good Care of the Elderly). Population	SAA, ADS, ARS	AC Adverse Drug events	ANOVA	Pas de lien entre le SAA et les événements indésirables liés aux AC. Association entre le SAA et le déclin cognitif.	Effectif relativement élevé. Données détaillées sur la consommation de médicaments et les paramètres cliniques. Évaluations cliniques effectuées par des infirmières qualifiées. Prélèvement des échantillons de sang pour chaque participant.	Évaluation ponctuelle (prévalence) de la consommation de médicaments. Faible nombre de participants atteints de démence.
Shah (125) 2013 USA	896 ()	Participants étaient des membres âgés du clergé, sans démence, qui participaient à l'étude sur les ordres religieux (étude longitudinale du vieillissement avec une évaluation chaque année pendant 10 ans en moyenne). Suivi moyen 10 ans. Population	ACB. Durée d'exposition de 10 ans.	Déclin des fonctions cognitives	Modèle à effets mixtes	Difference _{z-score} = -0.034 (SE=0.008, p<0.001)	Utilisation d'une batterie de tests neuropsychologiques variée. Suivi moyen de 10 ans chez des participants sans démence.	Pas d'extrapolation des résultats « membres du clergé catholique » (biais de sélection). Pas de mesure de la charge AC totale. Les doses des médicaments n'étaient pas prises en compte.
Gray (8) « ACT » 2015 USA	3434 (≥ 65 ans)	Participants indemnes de démence à l'inclusion. Étude limitée aux participants ayant des données de remboursement d'au moins 10 ans avant l'inclusion. Suivi moyen 7.3 ans. Population	Échelle ACB Médicaments ACB-3.	CASI Démence et Alzheimer	Modèle de Cox	HR _{démence} = 1.54[1.21- 1.96] HR _{Alzheimer} = 1.63[1.24- 2.14]	Utilisation des données de remboursement pour déterminer l'exposition. Durée d'exposition étudiée de 10 ans avant l'inclusion. Prise en considération de la dose des médicaments. Étude de la relation effet dose. Étude selon les classes thérapeutiques. Grand échantillon. Utilisation de définitions normalisées pour la démence et la maladie d'Alzheimer.	Étude focalisée sur les médicaments de fort potentiel AC (ACB-3). Automédication n'est pas considérée. Pas d'observance. Ajustement sur peu de facteurs de confusion.

Étude (réf) Année Pays	Effectif (âge)	Population	Exposition aux médicaments AC	Outcome	Modèle d'analyse	Résultats	Forces	Limites
Rehse (232) 2016 Allemagne	104	Participants présentant un diagnostic de schizophrénie (CIM-10 : F20.0) et ayant tous effectué une batterie complète de tests neuropsychologiques (z-scores). Exclusion si les participants présentaient un diagnostic clinique de schizophrénie (CIM-10 : F25.X). Hôpital psychiatrique	Risperidone équivalent, Benztrapine équivalent.	Fonctions cognitives	ACP Régression locale (LOESS) Régression logistique.	<u>Dose quotidienne d'antipsychotiques</u> : Associations négatives significatives sur la fonction cognitive. <u>Dose quotidienne anticholinergique</u> : aucun effet observé.	Étude focalisée sur le l'effet des antipsychotiques sur le fonctionnement cognitif.	Pas d'ajustement sur les facteurs de confusion. Analyse repose exclusivement sur des données corrélatives rétrospectives (pas de causalité). Participants plus jeunes et de courte durée (meilleure fonction cognitive). Grand nombre de données manquantes. Pas de scores psychopathologiques normalisés
Risacher (98) « ADNI » « IMAS » 2016USA	402 « ADNI » 49 « IMAS »	Participants ADNI : visites répétées 3, 6 et 12 mois après la visite de référence, puis annuellement. Participants IMAS : visites répétées tous les 18 mois après la visite de référence. Suivi moyen de 32 mois. ADNI « Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative » IMAS « Indiana Memory and Aging Study»	Médicaments ayant un moyen ou fort potentiel AC (ACB-2/3)	Scores cognitifs, IRM Fonctions cognitives. Déficience cognitive. Démence	Corrélation Spearman Modèles de Cox	Association significative entre l'usage des médicaments AC et l'atrophie du cerveau ainsi qu'à un déclin clinique.	Ajustement sur les facteurs de confusion. Utilisation de l'imagerie IRM.	Pas d'ajustement sur les variables de mode de vie. L'exposition était basée sur le déclaratif. Petite taille de l'échantillon des participants AC+. Biais protopathique. Pas de prise en considération de la dose et la durée du traitement. Automédication pas prise en compte.

ETUDES CAS-TEMOINS

Étude (réf) Année Pays	Effectif (âge)	Population	Exposition aux médicaments AC	Outcome	Modèle d'analyse	Résultats	Forces	Limites
Yeh (233) 2013 Taiwan	67 (> 75 ans)	Participants présentant un diagnostic de démence (DSM-IV) dans une maison de retraite. Exclusion si les résidents présentaient un diagnostic principal de trouble psychotique majeur, de retard mental, d'aggravation récente du comportement et de symptômes psychologiques de démence, une détérioration récente de l'état de santé ou une espérance de vie courte. Durée 12 semaines. Population	Clinician-Rated Anticholinergic Score (CR-ACHS)	MMSE, CCI, index de Barthel Fonction physique et mentale	Wilcoxon	Différence $\Delta = (0.5 \pm 1.1$ vs 1.1 ± 1.3 , $p = 0.021$) Association significative entre réduction des AC et fonctions	Les études évaluant l'efficacité de la réduction des AC sont rares.	Pas d'ajustement sur les facteurs de confusion. Petite cohorte et courte période de suivi. Peu de médicaments prescrits (peu d'exposition). Profil démographique des participants très homogène (résultats non représentatifs). Le CR-ACHS est fondé que sur le jugement clinique des médecins et ne tient pas compte des médicaments d'autres sources. Pas de prise en compte de la durée du traitement.
Richardson (174) « CPRD » 2018 Royaume-Uni	40770 cas 283933 témoins (> 65 ans)	Participants ayant reçu un diagnostic de démence entre 04/2006 et 07/2015. ≥ 6 ans données avant le diagnostic et une période d'exposition au médicament ≥ 1 an. CPRD « Clinical Practice Research Datalink »	ACB	Liste combinée de tous les codes de démence (sauf liée à l'alcool). Démence	Régression logistique.	OR=1.11 [1.08 – 1.14]	Données représentatives de la population anglaise. Ajustement sur les facteurs démographiques, du mode de vie et de l'état de santé. Prise en considération du biais protopathique (exclusion de l'exposition 4 ans avant la date de référence). Prise en compte du potentiel AC, des doses et des classes thérapeutiques. Jusqu'à 20 ans de recul avant la démence.	Absence des données sur le niveau d'études. Possibilité que les témoins présentent une démence non diagnostiquée ou une déficience cognitive précoce (biais de classement). Pas d'observance de traitement. Pas de prise en compte de l'automédication. DDD ne sont pas toujours disponibles.

Étude (réf) Année Pays	Effectif (âge)	Population	Exposition aux médicaments AC	Outcome	Modèle d'analyse	Résultats	Forces	Limites
Coupland (234) 2019 Royaume-Uni	58769 cas 225574 témoins (> 55 ans)	Participants inscrits dans des cabinets en Royaume-Uni et contribuant à la base de données QResearch (comprendent des renseignements démographiques, des diagnostics médicaux, des ordonnances, des références, des résultats de laboratoire et des valeurs cliniques). 11 ans de recul. Population	Liste établie par les auteurs (médicaments de fort potentiel AC).	Risque de démence	Régression logistique	Faible exposition : OR= 1.06 [1.03-1.09] Exposition élevée : OR= 1.49 [1.44-1.54]	Ajustement sur plusieurs facteurs de confusion. Réduction du biais protopathique en excluant les prescriptions dans l'année précédant le diagnostic. Prise en compte du dosage et de la durée de traitement. Grand échantillon permet de réaliser des analyses selon les classes thérapeutiques.	Exclusion des médicaments ayant un possible effet AC. Pas d'observance des traitements. L'identification des participants atteints de démence était basée sur des diagnostics enregistrés plutôt que sur le dépistage (sous- estimation du nombre de cas de démence).
ESSAIS RANDOMISES CONTROLES								
Harvey (235) 2003 USA	377 (18-64 ans)	Participants présentant un diagnostic de schizophrénie (DSM- IV). Les participants externes ou hospitalisés ≤ 4 semaines. La 2 ^{ème} évaluation cognitive se fait après 8 semaines de traitement. Double aveugle, Population	Rispéridone <i>versus</i> Olanzapine.	Fonctions cognitives	Régression linéaire.	Association significative avec l'amélioration des fonctions cognitives sur une période de 8 semaines.	Large échantillon. Batterie de tests neuropsychologiques variée.	Absence d'un groupe de comparaison d'antipsychotiques. Pas d'ajustement sur les facteurs de confusion sociodémographiques et état de santé.
Lipton (236) 2005 USA	129 (> 65 ans)	Participants qui devaient obtenir une note ≤10 sur le test de concentration et de mémoire d'orientation. double aveugle, crossover, population	Darifenacin vs Placebo	Fonctions cognitives	ANOVA	Pas d'association significative entre Darifenacin et les fonctions cognitives (pas différent du placebo).	Utilisation des méthodes bien établies d'évaluation de la fonction cognitive qui ont montré une sensibilité à un certain nombre de médicaments.	Comparaison avec placebo et pas un autre médicament. Petit effectif.

Étude (réf) Année Pays	Effectif (âge)	Population	Exposition aux médicaments AC	Outcome	Modèle d'analyse	Résultats	Forces	Limites
Kay (237) 2006 USA	150 (≥ 60 ans)	Participants ne présentant ni démence ni dépression. Exclusion si l'usage de médicaments AC était contre-indiqué. Suivi des participants pendant 3 semaines. Double aveugle, Population	Darifenacin, Oxybutynin, placebo	Fonctions cognitives	Analyse de covariance (ANCOVA)	Rappel différé Oxybutynin- placebo = -1.30 (p=0.01) Rappel différé Oxybutynin- Darifenacin= 1.24 (p=0.02)	Batterie de tests cognitifs variée.	Sous-représentation des participants âgés (incapacité de compléter les tests cognitifs informatisés). Petit effectif
Wesnes (238) « SCOPE » 2009 UK	12 (> 65 ans)	Participants sains avec un IMC 18-30 kg / m ² , et un score MMSE ≥ 27 à l'inclusion. Participants ont subi 3 périodes de traitement séparées par des Wash- out de 14 jours. Double aveugle, triple crossover	Solifenacin, Oxybutynin, placebo	Déficiência cognitive	ANCOVA Modèle à effets mixtes	Pas d'association significative avec la déficiência cognitive	Prise en considération de plusieurs domaines cognitifs « attention, traitement de l'information, mémoire de travail, mémoire épisodique, et vigilance » par un système d'évaluation informatisé validé.	Petit nombre de participants. Utilisation d'une dose unique de Solifénacine et Oxybutynine. Effet d'apprentissage suite aux multiples évaluations via la batterie des tests neuropsych. Pas d'ajustement sur les facteurs de confusion.
Wagg (239) 2012 UK	26 (≥ 75 ans)	Participants présentant un trouble neurocognitif léger (MCI). Exclusion si antécédents de rétention urinaire ou de médicaments actuels pour traiter l'hyperactivité vésicale. Participants ont subi 3 périodes de traitement de 21 jours séparées par des Wash-out de 21 jours. double aveugle, triple crossover	Solifenacin, Oxybutynin, placebo	Déficiência cognitive	ANCOVA	Le « Solifenacin » et « oxybutynin » ne sont pas associés significativement avec la déficiência cognitive.	Comparaison de 2 médicaments en plus du placebo.	Petit effectif (nombre de participants : 26).
ETUDES TRANSVERSALES								

Étude (réf) Année Pays	Effectif (âge)	Population	Exposition aux médicaments AC	Outcome	Modèle d'analyse	Résultats	Forces	Limites
Cancelli (123) 2008 Italie	750 (> 65 ans)	Participants vivant de manière indépendante ou en institution qui résidaient dans le 7 ^{ème} district de la ville d'Udine (Italie). Population	Liste établie par les auteurs.	MMSE et Global Détérioration Scale (GDS). Déficience cognitive	Régression logistique.	OR=2.30[1.19-4.45]	Effectif relativement grand par rapport aux autres études. Description des classes thérapeutiques des médicaments AC.	Les participants exposés sont plus âgés et ont un niveau d'études plus bas que les non exposés. Faible taux de conversion à la démence pour les participants exposés (peu de puissance). Liste établie par les auteurs. Les médicaments sont regroupés selon le 1 ^{er} niveau de la classification ATC (pas assez d'affinité). Absence des données socioéconomiques et du mode de vie. Courte période d'exposition analysée (1 mois) Exclusion des médicaments avec un possible effet AC.
Cruce (240) 2012 Canada	88 (18-65 ans)	Participants présentant un diagnostic de sclérose en plaques et qui prennent (Oxybutynine ou Toltérodine) comme traitement pour dysfonctionnement de la vessie au moins 6 mois avant l'évaluation. Exclusion des participants prenant des médicaments ayant une activité AC modéré ou élevé. Hôpital	Échelle ADS.	Fonctions cognitives dans la SEP.	Régression logistique	Association significative usage des médicaments AC & fonctions cognitives basses.	Prise en considération des principaux facteurs de confusion (âge, sexe, et niveau d'études).	Les médicaments de faible potentiel AC (ADS-1) n'étaient pas pris en compte. Petite taille de l'échantillon.
Drag (129) 2012 USA	450 (50-89 ans)	Participants admis au centre de soins prolongés et ayant complété le dépistage cognitif, avec un QI \geq 70 et ne présentaient ni un syndrome confusionnel aigu ni une démence. Hôpital	Échelle ADS.	Fonctions cognitives basses.	ANOVA	Pas d'association significative entre la charge AC et les fonctions cognitives.	Population étudiée relativement jeune (>50 ans). Évaluation de plusieurs domaines cognitifs.	Absence du dosage des médicaments. Pas de différenciation entre exposition aiguë et chronique. Pas d'information concernant le temps entre l'exposition aux médicaments et l'évaluation cognitive. Les 3/4 des participants exposés sont exposés à un médicament avec un possible effet AC.

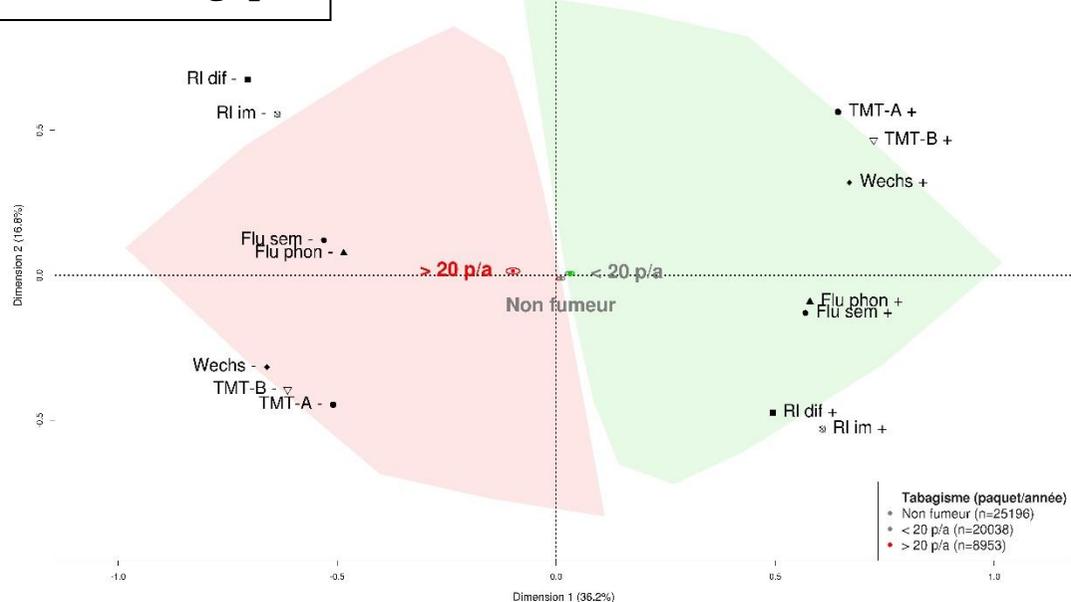
Étude (réf) Année Pays	Effectif (âge)	Population	Exposition aux médicaments AC	Outcome	Modèle d'analyse	Résultats	Forces	Limites
Kersten (130) 2013 Norvège	87 0	Participants résidants une longue durée dans les maisons de retraite, ayant un score total (ADS ≥ 3). Les participants n'étaient pas aveugles, sourds, aphasiques, délirants ou atteints de démence sévère « CDR (Clinical Dementia Rating scale) < 3 ». Population	ADS	CERAD, MMSE, IADL Fonctions cognitives	Analyse de covariance (ANCOVA)	Pas d'association significative. CERAD _{rappel immédiat} = 0.2 (-2.9, 3.4) CERAD _{rappel différé} = -0.1 (-1.9, 1.6)	Description de l'usage des AC selon le potentiel AC et les classes thérapeutiques. Ajustement sur la dépression	Petit effectif
Pasina (132) 2013 Italie	1232 (≥ 65 ans)	Participants admis dans les services de médecine interne et de gériatrie participant au registre des polythérapies SIMI (étude REPOSI) en 2010. Suivi de 3 mois. Hôpital	ACB, ARS	SBT, indice de Barthel. Déficience des fonctions cognitives et des activités de la vie quotidienne	Régression logistique.	OR _{ACB} = 8.9 [8.3 - 9.4] OR _{ARS} = 11.6 [7.8 - 15.5]	Ajustement sur plusieurs facteurs de confusion. Comparaison de 2 échelles AC. Grand échantillon.	Pas de prise en compte de la durée et des doses de médicaments. L'étude REPOSI n'a pas été conçu pour recueillir spécifiquement le diagnostic de la démence.
Eum (241) « B-SNIP » 2017 USA	206 SZphren 131 SZaffect 146 bipolaire (15-65 ans)	Participants cliniquement stables et n'avaient subi aucun changement majeur de médication récemment. B-SNIP « Bipolar Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes »	ADS	BACS (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia) Performances neuropsych	Régression linéaire.	$\beta_{ADS \geq 4} = -0.54$ (p = 0.007)	Ajustement sur les facteurs cliniques, médicamenteux et démographiques.	La gravité de la maladie peut influencer les résultats. Non prise en compte de la durée et les doses des traitements. Effectif petit.
Dauphinot (128) 2017 France	473 (80 ± 7.5 ans)	Participants qui ont exprimé une plainte cognitive, ayant au moins une prescription par un médecin généraliste, neurologue/gériatre.	ADS, ARS, ACB, score de Chew, score de Han	IADL, MMSE, NPI Performance cognitives fonctionnelles, troubles du comportement	Régression linéaire. Stepwise	Association significative entre la charge AC et la fonction cognitive ou les troubles du comportement (varie selon l'échelle AC).	Ajustement sur les facteurs cliniques, médicamenteux et démographiques.	Biais protopathique. Pas d'ajustement sur l'ensemble des comorbidités (sous-déclaration dans la clinique) Pas d'imputations des données manquantes. Population monocentrique (biais de sélection) Pas de prise en compte de l'automédication. Pas de considération du dosage, la voie d'administration, la durée et la période ainsi que le potentiel AC du médicament. Comparaison difficile entre les échelles AC.

AC: Anticholinergique, ACB: anticholinergic burden, ADL: activities of daily living, ADS: anticholinergic drug scale, ARS: anticholinergic risk scale, IADL: instrumental activities of daily living.

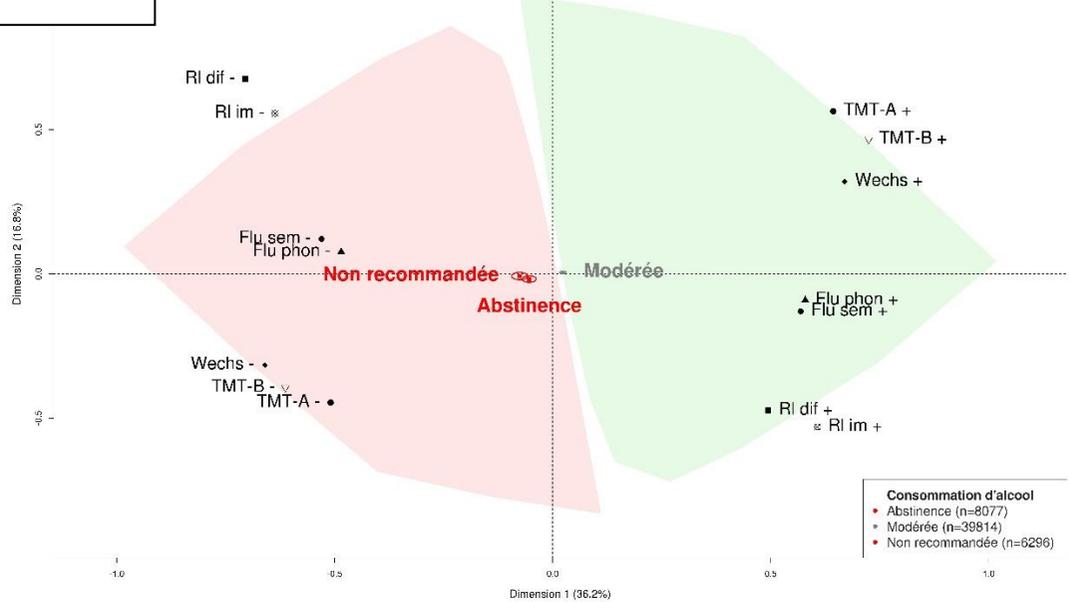
Tableau 26: Comparaison des échelles évaluant l'activité AC des médicaments

Nom de l'échelle	Année	Méthode	Échelle d'évaluation	Calcul	Évidence	Pratique en milieu clinique
Activité Anticholinergique du sérum (AAS)	1970's	Dosage radio-immunologique	/	Quantité de (³ H-QNB) déplacés	Gold standard	Non
Anticholinergic Burden Scale (ABS)	2002	Atlas of Psychiatric Pharmacotherapy	0 à 5	Somme des scores de tous les médicaments.	La charge AC est significativement associée avec les chutes.	Oui
Anticholinergic Drug Scale (ADS)	2006	AAS	0 à 3	Somme des scores de tous les médicaments.	La charge AC est significativement associée avec les valeurs de AAS.	Oui
Anticholinergic Rating Score (ARS)	2008	Avis des experts. Taux d'événements indésirables liés à la maladie d'Alzheimer et la littérature.	0 à 3	Somme des scores de tous les médicaments.	La charge AC est significativement associée avec une augmentation du risque d'effets indésirables AC	Oui
Clinician Rated Anticholinergic Scale	2008	Avis des experts. Activité AC rapportée	0 à 3	Somme des scores de tous les médicaments.	La charge AC est significativement associée avec la baisse des fonctions exécutives et la déficience de la mémoire	Oui
Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB)	2009	Avis des experts. La gravité de l'activité AC du médicament sur la cognition.	0 à 3	Somme des scores de tous les médicaments.	La charge AC n'est pas associée à l'état mental	Oui
Drug Burden Index (DBI)	2009	Doses approuvées par la FDA	/		La charge AC a été associée à une détérioration de la vitesse de marche et de la force de préhension.	Oui / Non

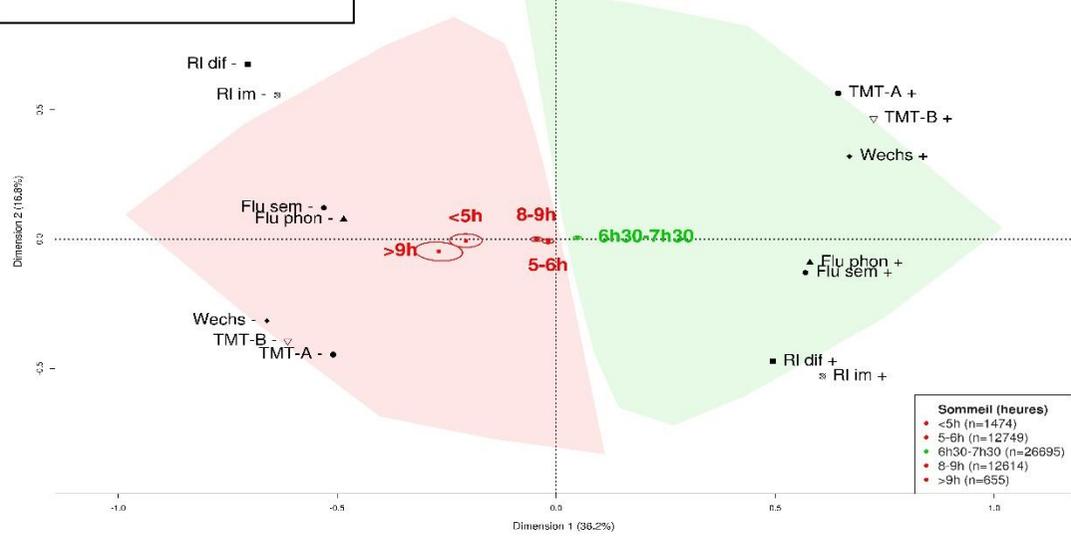
Statut tabagique



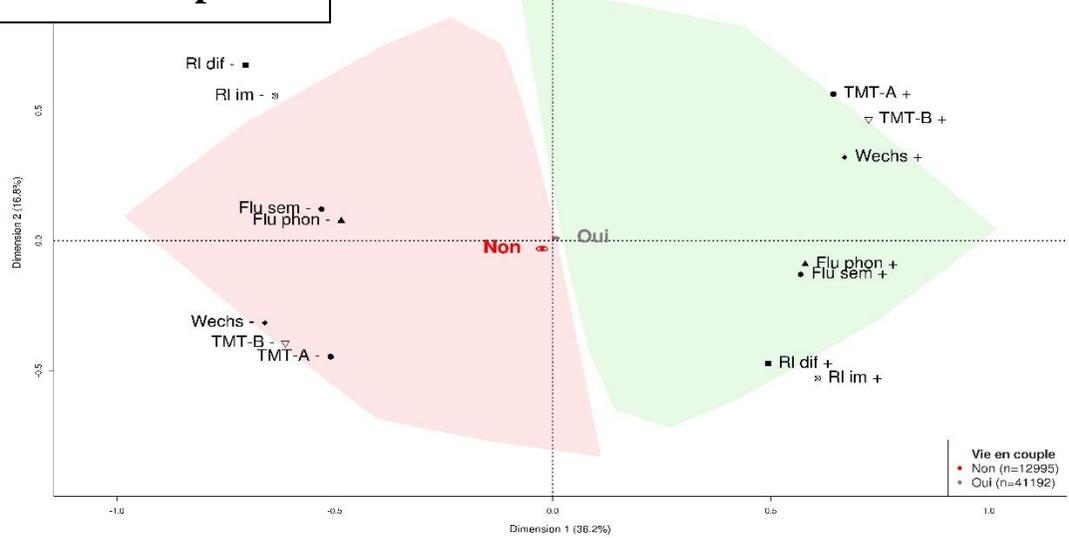
Alcool



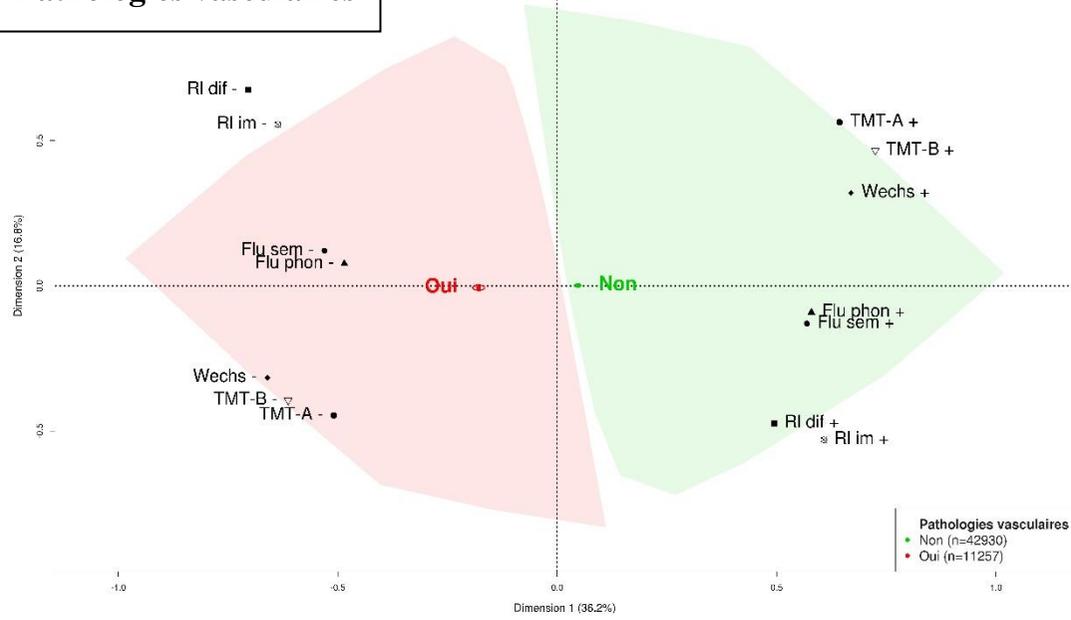
Durée du sommeil



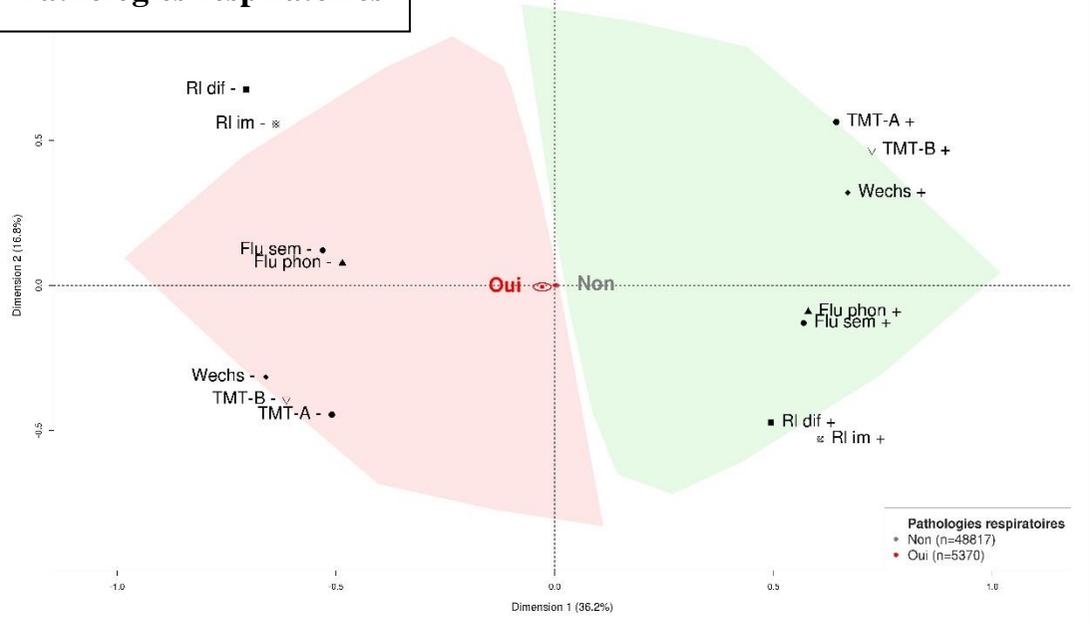
Vie en couple



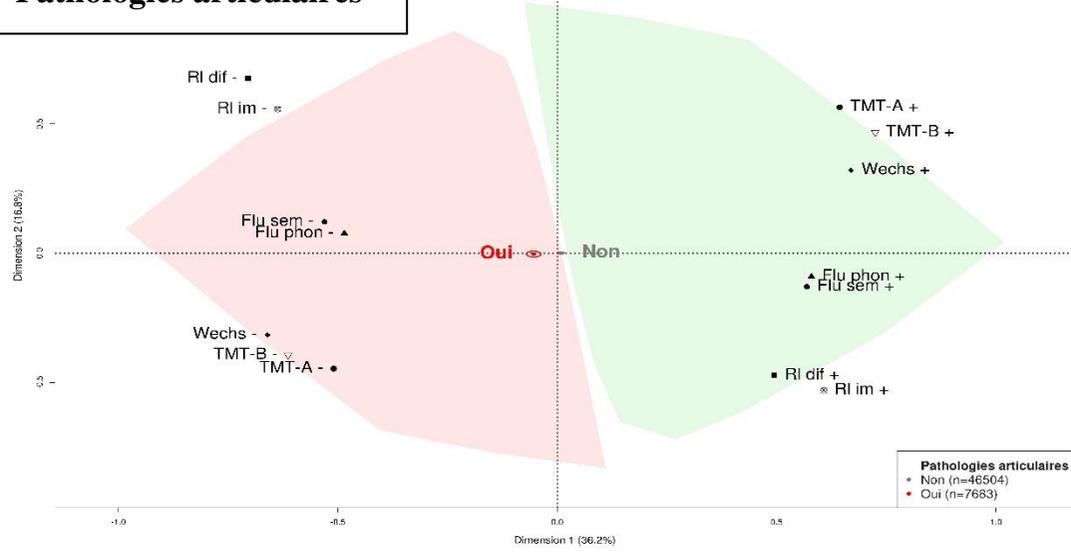
Pathologies vasculaires



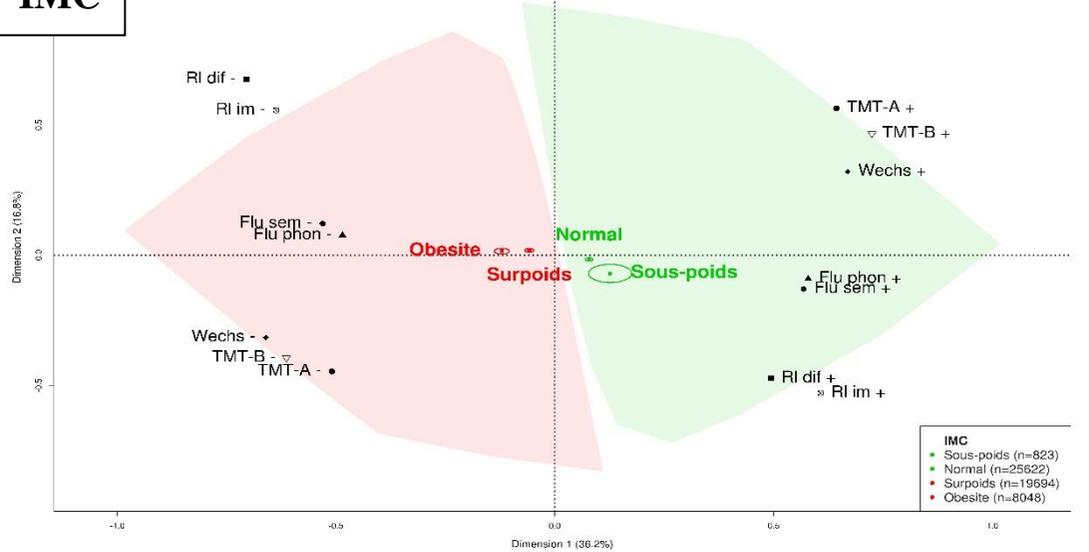
Pathologies respiratoires



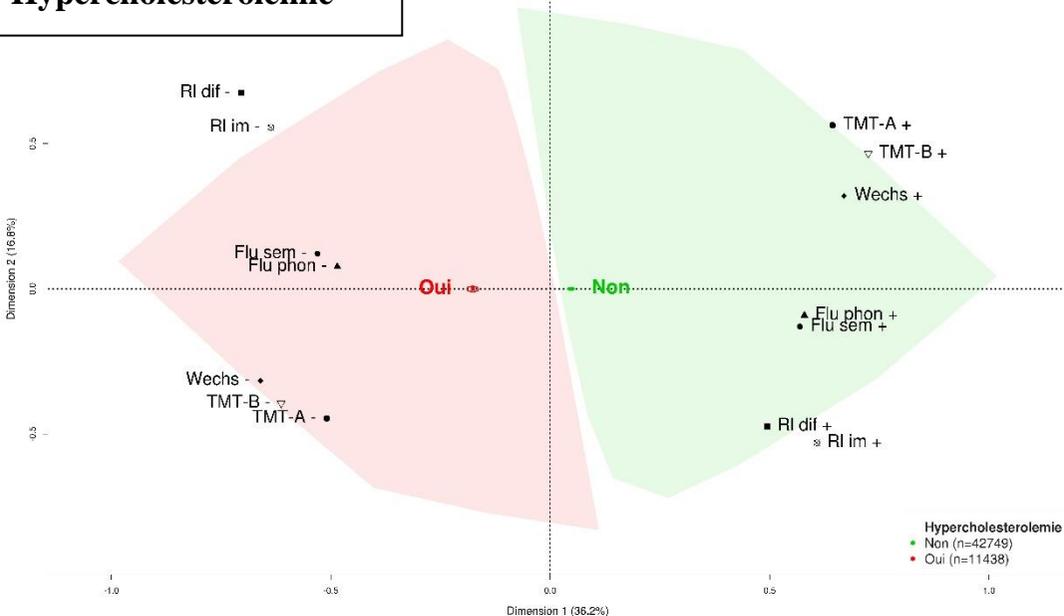
Pathologies articulaires



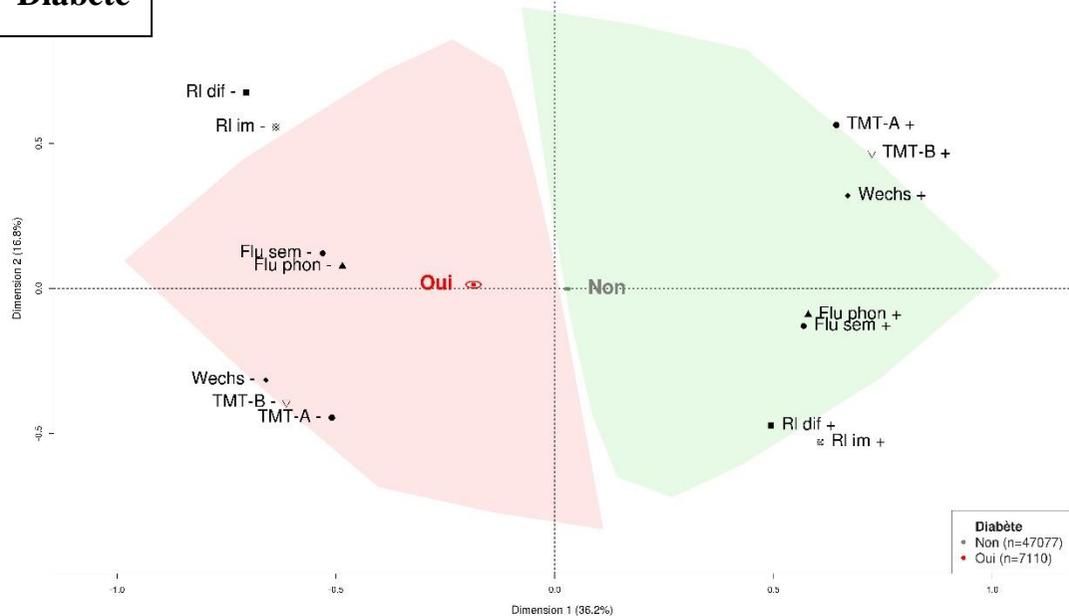
IMC



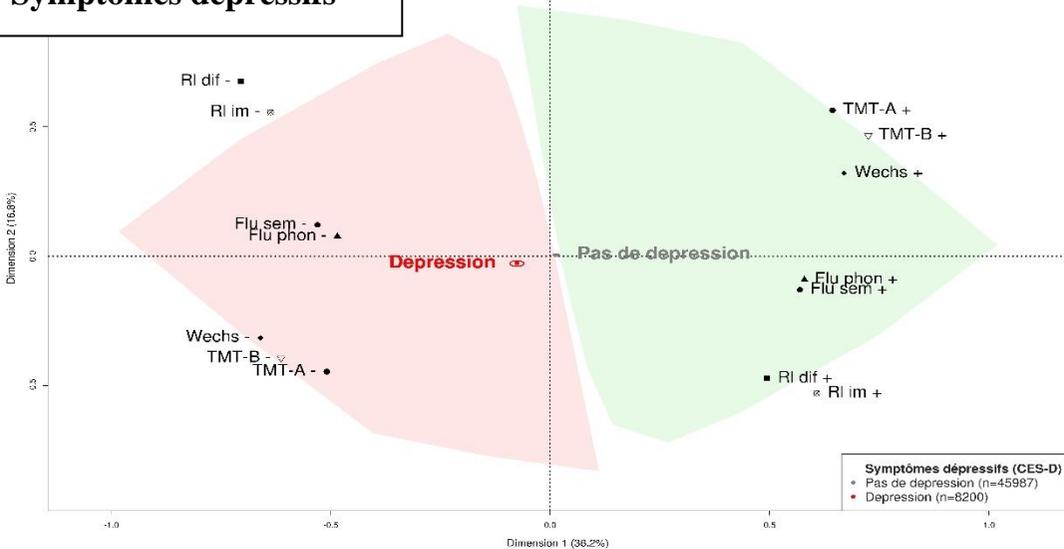
Hypercholestérolémie



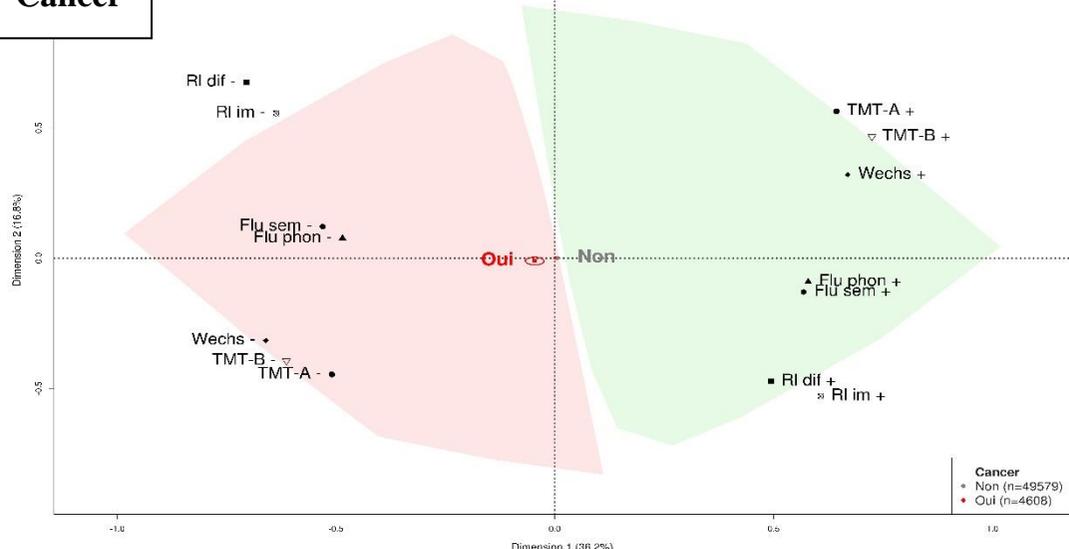
Diabète



Symptômes dépressifs



Cancer



Titre : Usage des médicaments anticholinergiques et fonctions cognitives « cohorte CONSTANCES ».

Mots clés : Cognition, anticholinergiques, cohorte CONSTANCES, âge moyen, vieillissement, score de propension, analyses multidimensionnelles.

Résumé: Le lien entre l'usage des médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (AC) et les fonctions cognitives a été montré dans plusieurs études. Cependant ces études ont considéré l'ensemble des médicaments étudiés comme un groupe homogène sans prendre en considération le potentiel AC et la classe thérapeutique. La population étudiée dans nos travaux s'appuie sur les participants âgés de 45 ans et plus de la cohorte CONSTANCES ayant passé une batterie de tests neuropsychologiques. Les données concernant la délivrance de médicaments ayant des propriétés AC sont extraites à partir de la base de données du Système National des Données de Santé (SNDS).

Les résultats de la 1^{ère} partie de ces travaux montrent que l'association entre l'usage des médicaments ayant des propriétés AC et les fonctions cognitives est hétérogène selon les classes thérapeutiques. En outre, les antipsychotiques contribuent à une grande partie de cette association. Suite à ces résultats, la 2^{ème} partie de ces travaux comparant des psychotropes ayant des propriétés AC avec ceux qui n'en ont pas a conclu qu'il n'y a pas de lien substantiel entre l'activité AC des antidépresseurs et des anxiolytiques et les fonctions cognitives. Ainsi, pour ces deux classes thérapeutiques, le choix du médicament en fonction de son activité AC n'est pas cliniquement pertinent sur le plan du fonctionnement cognitif. Nos résultats sont moins clairs pour les antipsychotiques pour lesquels il pourrait exister un lien entre l'activité AC et les fonctions exécutives basses. Enfin, dans la 3^{ème} partie nous avons pu développer un référentiel cognitif en utilisant une approche multidimensionnelle. Les analyses focalisées sur l'impact de l'usage des benzodiazépines (BZD) sur les fonctions cognitives sont détaillées dans cette partie.

Title: Anticholinergic drug use and cognitive functions "CONSTANCES cohort".

Keywords: Cognition, anticholinergic, CONSTANCES cohort, middle-age, aging, propensity score, multidimensional analysis.

Summary: The relationship between the use of drugs with anticholinergic (AC) properties and cognitive function has been shown in several studies. However, these studies considered all the studied drugs as a homogeneous group without taking into consideration the AC potential and the therapeutic class. The population studied in our work is based on participants aged 45 and over in the CONSTANCES cohort who have undergone a battery of neuropsychological tests. Data concerning the dispensing of drugs with AC properties are extracted from the database of the French National System of Health Data (SNDS).

The results of the first section of this work showed that the association between the use of drugs with AC properties and cognitive functions is heterogeneous across therapeutic classes. In addition, antipsychotics contribute to a large part of this association. Based on these results, the second section comparing psychotropic drugs with AC properties with those without, concluded that there is no substantial relationship between the AC activity of antidepressants and anxiolytics and cognitive functions. Thus, for these two therapeutic classes, the choice of drug based on its AC activity is not clinically relevant in terms of cognitive functioning. Our results are less clear for antipsychotics for which there may be a link between AC activity and lower executive functions. Finally, in the 3rd section we were able to develop a cognitive referential using a multidimensional approach. Analyses focusing on the impact of benzodiazepine (BZD) use on cognitive functions are detailed in this section.