



**HAL**  
open science

# Risques de chutes et de troubles cognitifs consécutifs à la consommation de certains médicaments chez les seniors : approche translationnelle

Kouakou Attoh Mensah

## ► To cite this version:

Kouakou Attoh Mensah. Risques de chutes et de troubles cognitifs consécutifs à la consommation de certains médicaments chez les seniors : approche translationnelle. Médecine humaine et pathologie. Normandie Université, 2020. Français. NNT : 2020NORMC427 . tel-03167921

**HAL Id: tel-03167921**

**<https://theses.hal.science/tel-03167921>**

Submitted on 12 Mar 2021

**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.



Normandie Université

## THÈSE

**Pour obtenir le diplôme de doctorat**  
**Spécialité SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTE**  
**Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie**

**Risques de chutes et de troubles cognitifs consécutifs à la consommation de certains médicaments chez les seniors : approche translationnelle**

**Présentée et soutenue par**  
**Kouakou ATTOH MENSAH**

**Thèse soutenue publiquement le 01/12/2020**  
**devant le jury composé de**

M. JEAN-BAPTISTE BEUSCART	Professeur des universités PraticienHosp, Université de Lille	Rapporteur du jury
Mme CHANTAL MATHIS	Directeur de recherche, Université de Strasbourg	Rapporteur du jury
Mme VÉRONIQUE LELONG-BOULOUARD	Maître de conférences, praticien hosp., Université Caen Normandie	Membre du jury
Mme CHANTAL CHAVOIX	Chargé de recherche à l'INSERM, INSERM	Directeur de thèse
Mme PASCALE SCHUMANN-BARD	Professeur des universités, Université Caen Normandie	Co-directeur de thèse
Mme MARTINE MEURNIER	Directeur de recherche, INSERM	Président du jury

**Thèse dirigée par CHANTAL CHAVOIX et PASCALE SCHUMANN-BARD, Mobilités : vieillissement, pathologie, santé - COMETE**



UNIVERSITÉ  
CAEN  
NORMANDIE



Normande de Biologie Intégrative,  
Santé, Environnement



COMETE  
UMR 1075 UNICAEN / INSERM



**PUBLICATIONS**

- *Adverse Effects of Anticholinergic Drugs on Cognition and Mobility: Cutoff for Impairment in a Cross-Sectional Study in Young-Old and Old-Old Adults.* **Attoh-Mensah E**, Loggia G, Schumann-Bard P, Morello R, Descatoire P, Marcelli C and Chavoix C. *Drugs Aging* 37, 301–310 (2020). Doi:10.1007/s40266-019-00743-z
- *Psychotropic Polypharmacy in Adults Aged Fifty-Five Years or Older: A Risk for Impaired Global Cognition, Executive Function, and Mobility.* Gilles Loggia, **Attoh-Mensah E**, Pothier K, Morello R, Lescure P, Bocca M-L, Christian Marcelli, Chantal Chavoix. *Frontiers in pharmacology*, 10:1659(2020). Doi: 10.3389/fphar.2019.01659

**CONGRES INTERNATIONAUX**

**Communications orales**

- **22<sup>ème</sup> réunion annuelle du réseau LARC-Neurosciences, Rouen, France 10/2018.**  
*Daily consumption of a single anticholinergic drug with a minimal anticholinergic burden impairs cognition and mobility in older adults*

**Communications affichées**

- **71<sup>ème</sup> réunion annuelle du GSA, Austin, Texas, 11/2019**  
*Anticholinergic Drugs: Cut-Off for Impaired Cognition and Mobility in Seniors*

**CONGRES NATIONAUX**

**Communications orales**

- **1<sup>ères</sup> journées scientifiques du laboratoire COMETE Mobilités : vieillissement, pathologie, santé.**  
*Adverse effects of anticholinergic drugs on cognition and mobility: preliminary results of a translational study*

**Communication affichées**

- **4<sup>ème</sup> Journée Normande de Recherche Biomédicale-JNRb, Caen, 11/2019**  
*Cognitive and mobility vulnerability to Anticholinergic drugs in adults aged 55 and over*

## REMERCIEMENTS

*Je souhaite tout d'abord remercier très sincèrement les membres du jury d'avoir accepté juger ce travail de thèse :*

*Madame Chantal Mathis et Monsieur Jean-Baptiste Beuscart qui m'ont fait l'honneur d'être rapporteurs,*

*Mesdames Martine Meunier et Véronique Lelong-Boulouard qui m'ont fait l'honneur d'être examinatrices.*

*Je ne pourrai continuer sans mentionner **Chantal et Pascale**, mes deux directrices de thèse. Les conditions de travail dans lesquelles vous m'avez permis d'évoluer sont parfaites. J'ai le sentiment après ces 3 ans d'avoir toujours entretenu une entente durable et bénéfique. Je tiens vraiment à exprimer la chance que j'ai eu d'avoir cette direction de thèse tant pour toutes les valeurs scientifiques que vous m'avez inculquées, que pour votre soutien sur le plan humain que j'ai toujours su reconnaître par vos actions. J'ai notamment bénéficié d'une grande confiance de votre part dans la réalisation de mes manip et de conseils qui m'ont toujours permis d'avancer tout le long. Pour tout ça je vous dis **merci** mais il aura fallu d'un mot plus fort ! Au Togo on dit **Akpé**.*

*Cette aventure de la thèse n'aurait pas été la même sans les fellow doctorants ! Ça a été particulièrement riche de pouvoir partager ces moments avec les doctorants du Gmpc et du PFRS. **Emma et Maroua** avec qui j'ai partagé mon premier bureau, je n'aurai pas rêvé mieux pour des conseils sur comment gérer au mieux, sa thèse. **Florane** (Kouakou est content d'avoir partagé tous ces bons moments) ; **Houda** (voisins d'immeuble, voisins de bureau, merci d'avoir été là) **Olga** (un plaisir d'avoir partagé ces moments avec toi) ; **Nicolas** (depuis le M2, ça a été un plaisir mec) ; **Valentin** (nos discussions foot étaient les meilleurs frérots). **Solenn**, au V and B on savait qu'il fallait prendre le saucisson antillais. **Eva** (on m'a obligé à la mentionner) et **Candice** (la tess, HSC en force) pour toutes ces soirées interminables, pour le QG, ces weekends au labo, j'emporte avec moi des moments qui sont devenus une partie importante de ma vie. Je tiens également à mentionner les doctorants d'Ethos, **Manon** (en vrai Manoush), **François, Pauline** (AKA star du milieu des seiches, pote de rédaction ou plutôt de souffrance) ; **Nawel** (toujours là pour sortir la phrase qui booste). Merci également à **Gilles** avec qui j'ai beaucoup partagé durant ces 3 ans (et depuis le M2), tu as été d'un bon conseil sur toutes les questions scientifiques et je me suis toujours senti bien en travaillant avec toi.*

## REMERCIEMENTS

*Je tiens également à remercier les stagiaires qui ont pu m'aider durant cette thèse, **Axelle, Marie, Alexandre.***

*Merci également aux autres membres du labo pour l'ambiance qui y règne. **Marie-Laure** qui a été là depuis que j'étais en M2 et dont j'ai pu bénéficier des conseils durant ma thèse. Je tiens également à remercier **Rémy Morello** pour son expertise en statistique. Lord **Thomas** (AKA the Best) je suis heureux d'avoir partagé ces moments avec toi et de tout ce que j'ai appris suite à nos discussions scientifiques ; **Michel** qui savait arracher un sourire à chaque fois qu'il venait dans le bureau et son expertise sur la pharmaco qui m'a été d'une grande aide ; **Valentine** pour ces petits pots d'épices depuis la Guyane (c'est important de manger) et ses conseils pour la mise en place de la restriction alimentaire (pas pour moi rassurez vous), lors de mes manip ; **Jean-Marie** toujours à l'écoute et avec qui j'ai toujours eu de bonnes discussions ; **Marianne** pour ton aide sur l'appareil du touchscreen et pour tous tes conseils. **Sophie**, j'espère que quelqu'un d'autre viendra te spoiler ton après midi pour les gouter surprises dans le frigo à 16h30. Je remercie également **Stacy** (j'ai pu enfin amener un gâteau d'anniversaire grâce à toi) et **Gérald** (tu as réussi à ne plus dire bonjour les filles en rentrant dans le bureau), qui ont toujours été là quand il fallait pour les manip et pour l'entente qu'ils ont su entretenir avec moi. **Daniel**, ce super ingénieur qui sait tout faire, il n'y a aucun doute que la double-tache puisse rapporter un prix nobel ! Merci également à **Eve** d'avoir toujours été là quand il fallait. Merci à **Gaelle** et à **Antoine** de m'avoir permis de pouvoir faire des TD à l'UFR STAPS.*

*Je tiens également à remercier les membres de l'équipe Ethos pour la bonne ambiance qu'ils font régner au labo. **Christelle** (non je n'ai pas dormi au labo ces derniers jours, je te jure), **Cécile, Céline, Isabelle.***

*Je tiens également à remercier mon ami depuis le Maroc **Jean-Eudes**, AKA Breu. Adja, tu as contribué à un équilibre pendant ces 3 ans et meme bien avant, Merci !*

*Mes amis de la danse, **Camille** (Câlin assuré), **Sirinouche** (Quelle copine de tenue !), **Bérénouche** (ton petit cadeau toujours au dessus de mon bureau), **Damyss** (Mais que dire !), **Najat** (Quelle femme !), **Amir** (Le frérot, le pacha), **Marie** (la street), **Stéphanie, Laetitia, Anthony.** Ces sessions de danse et nos soirées étaient essentielles pour ce que j'ai pu accomplir durant cette thèse.*

## REMERCIEMENTS

***Alphonse et Parfait**, ces soirées FIFA et toute la bouffe togolaise que nous avons pu partager les frérots, Thanks !*

*Je ne saurai terminer sans parler de mes sœurs, **Chanel, Carmélia, Manoushka**. On a vite vécu très loin les uns des autres mais on a continué à entretenir ce que les parents ont voulu, brotherhood ! C'était essentiel pour moi durant ces 3 ans.*

*Enfin, je suis très ému en écrivant ces mots ; **Amélie et Ignace, mes parents, je vous dédie l'ensemble de ce travail**. Chaque jour depuis que je suis né et encore plus depuis que je suis parti au Maroc, j'ai bénéficié de soutien, de confiance, d'amour. Ce sont là des choses normales dans une relation parent-enfant mais qui étaient pour moi comme une oasis au milieu du désert (C'est pour l'image, il pleut 7 jours par semaine en Normandie !).*

## TABLE DES MATIERES

---

<i>LISTE DES TABLEAUX</i> .....	<i>11</i>
<i>LISTE DES FIGURES</i> .....	<i>12</i>
<i>LISTES DES ABREVIATIONS</i> .....	<i>15</i>
<i>INTRODUCTION</i> .....	<i>17</i>
<b><i>PREMIERE PARTIE : DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES</i></b> .....	<b><i>23</i></b>
<b>Chutes et troubles cognitifs chez les personnes âgées</b> .....	<b>25</b>
I) Chutes chez les personnes âgées.....	25
I-1) Épidémiologie.....	25
I-2) Conséquences de la chute.....	26
I-3) Facteurs de risque de chute.....	30
II) Troubles cognitifs lors du vieillissement.....	41
II-1) Troubles mnésiques.....	42
II-2) Troubles des fonctions attentionnelles.....	43
II-3) Troubles des fonctions exécutives.....	44
II-4) Les troubles cognitifs légers ( <i>Mild Cognitive Impairment</i> [MCI]).....	46
II-5) Les démences.....	46
III) Troubles cognitifs et risque de chute.....	48
III-1) Liens entre la cognition et la marche.....	48
III-2) Liens entre troubles cognitifs, trouble de la marche et risque de chute.....	50
<b>Prise de médicaments : facteur de risque de chute, de troubles de la mobilité et de troubles cognitifs chez les personnes âgées</b> .....	<b>53</b>
I) Polymédication : risque de chute, troubles de l'équilibre et de la marche, troubles cognitifs.....	54
I-1) Polymédication et risque de chute.....	55
I-2) Polymédication et troubles de l'équilibre et de la marche.....	56
I-3) Polymédication et troubles cognitifs.....	56
II) Psychotropes : risques de chute, troubles de l'équilibre et de la marche, troubles cognitifs.....	58
II-1) Définition et classification.....	59
II-2) Épidémiologie.....	60

II-3) Psychotropes : risque de chute, troubles de la marche et de l'équilibre, troubles cognitifs .....	61
III) Médicaments à propriétés anticholinergiques anti-muscariniques : risque de chute, troubles de l'équilibre et de la marche et troubles cognitifs chez les séniors .....	65
III-1) Épidémiologie .....	66
III-2) Rappel théorique du système cholinergique.....	68
III-3) Classification et indications des médicaments contenant des principes actifs à propriétés anticholinergiques .....	75
III-4) Méthodes d'identification des médicaments anticholinergiques et quantification de leur charge anticholinergique de type anti-muscarinique.....	77
III-5) Consommation des médicaments à propriétés anticholinergiques (anti-muscariniques) : risque de chutes, troubles de l'équilibre et de la marche et troubles cognitifs .....	80
<b>PREMIERE PARTIE : OBJECTIFS .....</b>	<b>111</b>
<b>PREMIERE PARTIE : METHODOLOGIE .....</b>	<b>117</b>
I) Population d'étude.....	119
I-1) Critères d'inclusion .....	119
I-2) Critères de non-inclusion .....	120
II) Procédure expérimentale .....	120
III) Variables mesurées.....	122
III-1) Variables médicales et sociodémographiques.....	122
III-2) Variables mesurées lors du bilan de l'équilibre et de la marche .....	123
III-3) Variables mesurées lors du bilan neuropsychologique .....	124
III-4) Traitement des données .....	125
III-5) Analyses statistiques .....	125
<b>PREMIERE PARTIE : RESULTATS.....</b>	<b>129</b>
I) Polymédication de psychotropes chez les séniors âgés de 55 ans ou plus : un risque de troubles cognitifs, de troubles des fonctions exécutives, et de troubles de la marche	131
I-1) Objectifs .....	131
I-2) Méthodologie et analyses .....	131
I-3) Résultats clés .....	132

I-4) Article 1 : “Psychotropic Polypharmacy in Adults 55 Years or Older: A Risk for Impaired Global Cognition, Executive Function, and Mobility” .....	132
II) Étude 2. Consommation de médicaments à propriétés anticholinergiques (anti-muscariniques) : seuil d’induction de troubles cognitifs et de la marche chez deux groupes d’âge de seniors (entre 55 et 74 ans et $\geq$ de 75 ans).....	142
II-1) Objectifs .....	142
II-2) Méthodologie .....	143
II-3) Résultats clés .....	143
II-4) Article 2 : “Adverse Effects of Anticholinergic Drugs on Cognition and Mobility: Cutoff for Impairment in a Cross-Sectional Study in Young-Old and Old-Old Adults” .....	143
III) Étude 3. Identification des médicaments à propriétés anticholinergiques (anti-muscariniques) les plus associés aux troubles cognitifs et de la marche .....	154
III-1) Objectif.....	154
III-2) Population.....	154
III-3) Données recueillies dans les dossiers médicaux .....	155
III-4) Analyses Statistiques.....	156
III-5) Résultats de l’étude 3 .....	157
III-6) Discussion .....	160
III-7) Conclusion.....	163
<b>DEUXIEME PARTIE : DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>165</b>
<b>Caracteristiques pharmaceutiques du tramadol.....</b>	<b>167</b>
I) Généralités.....	167
II) Voies d’administration, posologies et formes galéniques .....	169
II-1) Voies d’administration .....	169
II-2) Posologie usuelle chez l’adulte .....	169
III) Pharmacocinétique .....	170
III-1) Pharmacocinétique du tramadol chez l’Homme dans la population générale	170
III-2) Pharmacocinétique du tramadol chez l’homme dans la population de personnes âgées	173
III-3) Pharmacocinétique du tramadol chez l’animal .....	173
IV) Pharmacodynamie .....	174
IV-1) Mécanismes opioïdes .....	174

IV-2) Mécanismes non-opioïdes.....	177
V) Effets indésirables du tramadol.....	179
V-1) Effets indésirables généraux.....	179
V-2) Pharmacodépendance.....	179
V-3) Syndrome sérotoninergique.....	180
V-4) Troubles de mobilité.....	180
<b>Effets du tramadol sur les fonctions cognitives .....</b>	<b>182</b>
I) Chez l'Homme .....	182
I-1) Effets du tramadol sur les fonctions mnésiques.....	182
I-2) Effets du tramadol sur les fonctions exécutives.....	183
II) Chez l'animal .....	184
II-1) Modélisation des fonctions cognitives chez le rongeur .....	184
II-2) Effets du tramadol sur la mémoire et l'apprentissage chez l'animal .....	188
II-3) Effets du tramadol sur les fonctions exécutives chez l'animal .....	194
<b><i>DEUXIEME PARTIE : OBJECTIFS.....</i></b>	<b><i>195</i></b>
<b><i>DEUXIEME PARTIE : METHODOLOGIE.....</i></b>	<b><i>199</i></b>
I) Animaux.....	201
II) Tests comportementaux.....	201
II-1) Appareil.....	201
II-2) Test de discrimination d'une paire de stimuli visuels et son apprentissage inversé.....	203
II-3) Traitements pharmacologiques .....	209
II-4) Analyses statistiques .....	210
<b><i>DEUXIEME PARTIE : RESULTATS.....</i></b>	<b><i>213</i></b>
I) Etude 1. Implantation, au laboratoire, des chambres automatisées avec écran tactile pour évaluer les fonctions cognitives chez la souris : application à un test de discrimination visuelle et son apprentissage inversé.....	215
I-1) Rappel des objectifs .....	215
I-2) Protocole Expérimental .....	216
I-3) Résultats expérimentaux .....	217
I-4) Performances des souris lors de l'apprentissage et de l'apprentissage inversé de la discrimination d'une paire de stimuli visuels ainsi que de leurs rétentions respectives .....	217

I-5) Influence de la randomisation des 3 groupes sur les performances des souris aux tests de DV et IDV .....	219
I-6) Effets de l’administration aiguë de la scopolamine sur la rétention suite à l’apprentissage et suite à l’apprentissage inversé de la discrimination d’une paire de stimuli visuels.....	220
I-7) Discussion .....	222
I-8) Conclusion.....	225
II) Etude 2. Effets de l’administration chronique de tramadol ou de scopolamine sur les fonctions cognitives mesurées dans une tâche de discrimination visuelle et son apprentissage inversé chez la souris au moyen de chambres automatisées avec écran tactile chez la souris .....	226
II-1) Rappel des objectifs .....	226
II-2) Protocole expérimental.....	227
II-3) Résultats clés .....	227
II-4) Article 3 : “Chronic tramadol administration impairs reversal learning in a touchscreen-based visual discrimination task in mice” .....	228
II-5) Données complémentaires à l’article 3 .....	247
<b>DISCUSSION GENERALE .....</b>	<b>253</b>
I) Identification de seuils de consommation de médicaments psychotropes et/ou de médicaments anticholinergiques à partir desquels on observe des troubles de la marche et des troubles cognitifs chez une population de séniors âgés de 55 ans ou plus : implications cliniques .....	256
II) Les effets néfastes des médicaments psychotropes et des médicaments anticholinergiques sur la cognition .....	260
III) Les effets néfastes des médicaments psychotropes et des médicaments anticholinergiques sur la marche.....	263
IV) Influence de l’âge sur les effets néfastes des médicaments psychotropes et des médicaments anticholinergiques : séniors âgés <i>versus</i> jeunes séniors.....	265
V) Les effets néfastes du tramadol, un antalgique de palier 2 à propriété anticholinergique, sur la marche et la cognition.....	266
V-1) Les effets du tramadol sur la marche et la cognition chez l’Homme.....	266
V-2) Les effets du tramadol sur les fonctions exécutives chez la souris .....	268
VI) Limites de ce travail de thèse .....	274

<i>CONCLUSION ET PERSPECTIVES</i> .....	277
<i>ANNEXES</i> .....	283
<i>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</i> .....	303
<i>RESUME</i> .....	331

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1.</b> Mécanismes responsables du risque de chute induit par la consommation de médicaments. <i>Données issues de Huang et al., 2012</i> .....	55
<b>Tableau 2.</b> Localisations des récepteurs cholinergiques dans le système nerveux central et au niveau périphérique (Bordet et al., 2009 ; Lebois et al., 2016 ; Csajka et al., 2017 ; Verma et al., 2018).....	72
<b>Tableau 3.</b> Effets de la consommation des médicaments anticholinergiques sur le risque de chute lors du vieillissement .....	84
<b>Tableau 4.</b> Effets de la consommation des médicaments anticholinergiques sur l'équilibre et la marche lors du vieillissement. ....	92
<b>Tableau 5.</b> Effets de la consommation des médicaments sur la cognition lors du vieillissement .....	100
<b>Tableau 6.</b> Caractéristiques de la population et comparaisons entre les groupes de consommateurs et de non consommateurs de médicaments anticholinergiques.....	159
<b>Tableau 7.</b> Résultats des analyses de régression logistique multivariée entre le type de consommation de médicaments anticholinergiques (tramadol vs non consommation) et les performances aux tests du MMSE (I) et du TUG (II), (performance déficitaire vs normal). 160	
<b>Tableau 8.</b> Propriétés pharmacocinétiques du tramadol (forme LI) et de son métabolite principal (M1, O-desmethyl-tramadol) selon la voie et le mode d'administration chez l'Homme dans 3 groupes d'âge (<65 ; ≤ 65 et < 75 ; ≥ 75 ans), (pour revue, voir Scott et al., 2000)...	171
<b>Tableau 9.</b> Paramètres pharmacocinétiques du tramadol et de son métabolite actif M1 chez la souris C57BL6 ; une dose unique de 25 mg/kg a été administrée par voie intraveineuse (IV), orale, intrapéritonéale (IP) et sous cutanée (SC), (Evangelista et al., 2017).....	174
<b>Tableau 10.</b> Inhibition de la liaison aux récepteurs opioïdes, de la recapture des monoamines et de la liaison aux récepteurs muscariniques par le tramadol, ses énantiomères et son métabolite principal M1 en comparaison de la codéine et de la morphine chez le rongeur et <i>in vitro</i> sur des cultures cellulaires (Raffa et al., 1992 ; Raffa et al., 1993 ; pour revues, voir Scott et al., 2000 Minami et al., 2007) .....	176
<b>Tableau 11.</b> Effets du tramadol sur les fonctions mnésiques chez le rongeur .....	191

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1.</b> Les chutes et leurs conséquences chez les personnes âgées de 65 ans et plus en France et au Québec (Réseau Francophone de Prévention des Traumatismes et de Promotion de la Sécurité, 2008) © .....	27
<b>Figure 2.</b> Prévalence des chutes au cours des douze derniers mois parmi les 55-85 ans selon le sexe et l'âge en 2010 (Pedrono et al., 2015) © .....	32
<b>Figure 3.</b> Illustration du reflexe para-chute. ....	34
<b>Figure 4.</b> Cycle de la marche (Viel, 2000) .....	36
<b>Figure 5.</b> Illustration de quelques tests d'évaluation de l'équilibre ; le test d'appui unipodal (A), le test du tandem (B) et le test de lever de chaise (C). (Nantes-mpr.com©).....	37
<b>Figure 6.</b> Nombre de médicaments consommés par jour par les seniors français en 2015, par âge (Statista 2020 ©) .....	54
<b>Figure 7.</b> Liens entre polymédication et la survenue d'une chute chez les personnes âgées. .	57
.....	60
<b>Figure 8.</b> Classification des médicaments agissant sur le système nerveux central (ATC, Vidal, 2020).....	60
<b>Figure 9.</b> Prévalence (en %), du nombre de personnes consommant au moins un médicament anticholinergique en France, durant la période de 2006 à 2015 (de Germay et al.,2019) © .....	67
<b>Figure 10.</b> Les 5 médicaments anticholinergiques les plus consommés en France chez les personnes âgées de 65 ans ou plus entre 2006 et 2015 (de Germay et al.,2019) © .....	68
<b>Figure 11.</b> La synapse cholinergique (Bordet, 2009©) .....	69
<b>Figure 12.</b> Noyaux cholinergiques et leurs projections principales dans le système nerveux central (Gerretsen et al.,2011) © .....	70
<b>Figure 13.</b> Objectifs de l'étude 1 de la première partie .....	114
<b>Figure 14.</b> Objectifs de l'étude 2 de la première partie .....	116
<b>Figure 15.</b> Déroulement du protocole expérimental de l'étude « Chute Fracture et Cognition » .....	121
<b>Figure 16.</b> Variables mesurées lors de l'étude « Chute Fracture et Cognition » et ayant été utilisées dans le cadre de ce travail de thèse. ....	121
<b>Figure 17.</b> Test Timed Up and Go (strokengine.ca ©).....	123
<b>Figure 18.</b> Exemple de choix d'une valeur seuil optimale à l'aide d'une courbe <i>Receiver Operating Characteristic</i> (Delacour et al., 2005).....	127
<b>Figure 19.</b> Structure chimique du tramadol.....	167

<b>Figure 20.</b> Classification ATC du Tramadol (VIDAL, 2020).....	168
<b>Figure 21.</b> Chromatogramme d'échantillons de cerveau de souris ayant reçu 20 mg/kg i.p. de tramadol, 30 min avant le prélèvement (Azmy et al., 2018)©.....	172
<b>Figure 22.</b> Fonctions des récepteurs opioïdes (Trescot et al., 2008) ©.....	175
<b>Figure 23.</b> Effets du tramadol sur la liaison du [ <sup>3</sup> H] QNB aux récepteurs muscariniques M1 des cellules de la médullosurrénale bovine (Shiraishi et al., 2001)©.....	178
<b>Figure 24.</b> Tests comportementaux évaluant la flexibilité cognitive chez la souris (Bringman et al., 2010) ©.....	187
<b>Figure 25.</b> Effets du tramadol sur l'apprentissage lors du test du labyrinthe aquatique de Morris chez des rats après une administration chronique de tramadol (Azmy et al., 2018) ©.....	188
.....	203
<b>Figure 26.</b> Photographie du dispositif de Campden Instruments au laboratoire .....	203
<b>Figure 27.</b> Exemple de l'effet de la restriction alimentaire sur le poids de souris C57Bl/6J âgées de 12 semaines à J1. ....	204
<b>Figure 28.</b> Schéma représentant le protocole expérimental des tests comportementaux. ....	205
<b>Figure 29.</b> Illustration des 4 étapes de pré-entraînement du test de discrimination d'une paire de stimuli visuels (Turner et al.,2017) ©.....	206
<b>Figure 30.</b> Illustration de la phase d'apprentissage discrimination d'une paire de stimuli visuels .....	208
<b>Figure 31.</b> Illustration de l'apprentissage inversé, discrimination d'une paire de stimuli visuels .....	209
<b>Figure 32.</b> Schéma représentant le protocole expérimental lors de l'étude 1.....	216
<b>Figure 33.</b> Performances des 27 souris aux différentes étapes du pré-entraînement avant le test de discrimination d'une paire de stimuli visuels.....	217
<b>Figure 34.</b> Progression des 27 souris vers le critère d'apprentissage au cours des sessions lors de l'apprentissage d'une discrimination d'une paire de stimuli visuels (DV).....	218
<b>Figure 35.</b> Progression des 27 souris vers le critère d'apprentissage au cours des sessions lors de l'apprentissage inversé de la discrimination d'une paire de stimuli visuels (IDV).....	218
<b>Figure 36.</b> Performances des souris du groupe témoin, lors de l'apprentissage (A) et de l'apprentissage inversé (B) de la discrimination d'une paire de stimuli visuels et de leurs rétentions respectives (n=9 souris ayant reçu du sérum physiologique). ....	219
<b>Figure 37.</b> Courbes de survie représentant les performances des souris des différents groupes aux tests d'apprentissage (A) et apprentissage inversé (B) de la discrimination d'une paire de stimuli visuels.....	220

**Figure 38.** Effets d’une administration aiguë de scopolamine sur le pourcentage de réponses correctes (A) et sur le nombre d’essais de correction (B) lors de la rétention réalisée 72h a après la dernière session d’apprentissage de la discrimination d’une paire de stimuli visuels. .... 221

**Figure 39.** Effets d’une administration aiguë de scopolamine sur le pourcentage de réponses correctes lors de la rétention réalisée 72h après la dernière session d’apprentissage inversé d’un test discrimination d’une paire de stimuli visuels ..... 221

**Figure 40.** Schéma représentant le protocole expérimental de l’étude 2..... 227

**Figure 41.** Illustration des courbes de survie lors de l’apprentissage du test de discrimination (VD) d’une paire de stimuli visuels avant (A) et après (B) les traitements pharmacologiques. .... 247

**Figure 42.** Performances lors des sessions d’apprentissage inversé du test de discrimination d’une paire de stimuli visuels. (A) Pourcentages de réponses correctes ; (B) Nombre d’essais de correction ; (C) Index de persévération lors des sessions..... 249

## LISTES DES ABREVIATIONS

5-CSRT : 5-Choice <i>Serial Reaction Time</i>	CIM-10 : Classification internationale des Maladies 10 <sup>ème</sup> révision
5-HT : 5-hydroxytryptamine	Cmax : Concentration maximale dans le plasma
AAS : Activité Anticholinergique dans le Sérum	DBI : Drug burden Index
ACB : Anticholinergic Cognitive Burden	DMLA : Dégénérescence Maculaire Liée à l'age
ADS : Anticholinergic Drugs Scale	DSM V : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 5 <sup>ème</sup> édition
ARS : Anticholinergic Risk scale	DSST : Digit Symbol Substitution Test
ANOVA : Analyse de Variance	DT : Double-tâche
ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé	DV : apprentissage d'un test de Discrimination d'une paire de stimuli Visuels
AMPc : Adénosine Monophosphate cyclique	FCRST : Free and Cued Reminding Test
GMPc : Guanosine Monophosphate cyclique	FDA : Food and Drugs Administration
ATC : Anatomical Therapeutical Chemical	GEE : General Estimating Equation
AUC : Area Under the Curve	HAS : Haute Autorité de Santé
AVC : Accident Vasculaire Cérébrale	HED : Human Equivalent Dose
BHE : Barrière Hématoencéphalique	HR : Hazard Ratio
BVRT : Benton Visual Retention Test	IC : Intervalle de Confiance
CANTAB : Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery	IDV : apprentissage Inversé d'un test de Discrimination d'une paire de stimuli Visuels
CENOMEXA : Comité d'Ethique Normande en Matière d'EXpérimentation Animale, CENOMEXA	IMC : Indice Masse Corporelle
CFC : Chute Fracture Cognition	INPES : Institut National de Prévention et D'Éducation pour la Santé

## LISTE DES ABREVIATIONS

InVS : Institut de Veille Sanitaire

IRM : Imagerie par Résonance magnétique

IRR : Incident Rate Ratio

IST : Isaac's Set Test

LI : Libération Immédiate

LP : Libération Prolongée

MA : Maladie d'Alzheimer

MCI : Mild Cognitive Impairment

MMSE : Mini Mental State Examination

MoCA : Montreal Cognitive Assessment

MWM : Morris Water Maze

NOAEL : No Observed Adversed Effect Level

NORT : Novel Object Recognition Test

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odd ratio

PA : Passive Avoidance

PHRC : Programme Hospitalier de Recherche  
Clinique

PKC : Protéine kinase C

QNB : Benzilate de 3-Quinuclidinyle

RCP : Résumé Caractéristique du Produit

ROC : Receiver Operating Caractéristique

SDMT : Symbol Digit Modalities Test

SNC : Système Nerveux Central

Tmax : Temps pour atteindre la concentration  
maximale dans le plasma

TMT : Trail making Test

TUG : Timed Up and Go

## INTRODUCTION

---



Les chutes constituent, au sein de la population des personnes âgées, un problème majeur de santé publique, notamment en raison du nombre de personnes touchées et des conséquences graves qui peuvent en découler. Chaque année, plus de 30% des personnes âgées de 65 ans ou plus chutent au moins une fois (Gillepsie et al., 2012). Les conséquences des chutes peuvent être lourdes pour une population vieillissante. En effet si 35 % des chutes sont sans conséquences (InVS, 2007), d'autres occasionnent des répercussions graves, notamment des fractures. Ces chutes graves engendrent par ailleurs une augmentation du taux d'hospitalisation et de recours aux urgences, des conséquences néfastes sur le psychisme et la vie sociale et également une augmentation du taux de mortalité chez des personnes âgées.

A ce jour, plusieurs facteurs de risque de chute ont été identifiés dans la littérature, parmi lesquels on compte notamment les troubles neuromusculaires, les troubles sensoriels, les troubles de l'équilibre et de la marche, la consommation de certains médicaments ainsi que les troubles cognitifs. En effet, il est maintenant clairement établi qu'il existe un lien étroit entre la cognition et la marche et qu'une altération des fonctions cognitives augmente le risque de chute (pour revue voir Montero-Odasso et al., 2012).

Concernant la prise de médicaments et le risque de chute, de nombreuses questions sont encore en suspens. En effet, s'il a clairement été démontré que la polymédication est à risque de chute chez les personnes âgées, la question des classes de médicaments qui sont le plus impliquées dans le risque de chute, a été peu abordée. Il a notamment été rapporté que chez les personnes âgées, la consommation de psychotropes et de médicaments à propriétés anticholinergiques de type anti-muscarinique, était associée à la fois à une augmentation du risque de chute, à des troubles cognitifs et parfois aussi à des troubles de l'équilibre et de la marche (pour revues, voir Campbell et al., 2009 ; Bloch et al., 2011 et Collamati et al., 2016 ; Stewart et al., 2020). Cependant aucune étude ne s'est intéressée à savoir s'il existe un niveau seuil de consommation de psychotropes et/ou de médicaments anticholinergiques à partir duquel on observerait ces effets néfastes. Ce type de donnée peut pourtant s'avérer important en pratique clinique car elle permettrait d'identifier une consommation de médicament pouvant être considérée comme raisonnable vis-à-vis des effets néfastes. Par ailleurs, la majorité des études ayant décrit les effets néfastes de ces médicaments se sont focalisées sur une population de personnes âgées de 65 ans ou plus, alors même que les seniors jeunes, c'est-à-dire, d'un âge inférieur à 65 ans, consomment également ces médicaments et sont par ailleurs victimes de chutes et parfois de troubles cognitifs (Langeard et al., 2016 ; Andre et al., 2019).

**L'objectif de ce travail de thèse était donc de mieux comprendre d'une part, le rôle des médicaments psychotropes et d'autre part, celui des médicaments à propriétés anticholinergiques de type anti-muscarinique, dans les phénomènes de chute, de troubles de l'équilibre et de la marche et de troubles cognitifs chez des séniors, âgés de 55 ans et plus.** Notre approche étant translationnelle, le manuscrit est organisé en deux parties : la première partie expose la bibliographie et les études réalisées chez l'Homme tandis que la seconde expose la bibliographie et les études menées chez l'animal de laboratoire, ici la souris.

1/ Dans la **première partie**, concernant les études réalisées chez l'Homme, nous commencerons par une présentation des données bibliographiques sur l'état des lieux des connaissances concernant les chutes et les troubles cognitifs ainsi que la consommation de médicaments chez les personnes âgées. Dans un premier temps, nous y présenterons les données épidémiologiques sur les chutes, leurs conséquences, les facteurs de risque de chute, dont les troubles cognitifs, ainsi que les liens entre les troubles cognitifs et le risque de chute. Dans un second temps, nous décrirons l'association entre la prise de médicaments et les effets néfastes suivants : 1) le risque de chute, 2) les troubles de l'équilibre et de la marche et 3) les troubles cognitifs. Nous aborderons plus particulièrement le rôle de la polymédication, des médicaments psychotropes et des médicaments à propriétés anticholinergiques de type anti-muscarinique, dans ces effets néfastes. Ensuite, après une présentation des objectifs de ce travail, nous aborderons la méthodologie utilisée et nous présenterons les résultats des 3 études réalisées chez l'Homme :

- **Étude 1.** Polymédication de psychotropes chez les séniors âgés de 55 ans ou plus : un risque de troubles cognitifs, de troubles des fonctions exécutives, et de troubles de la marche. Cette étude a donné lieu à un article publié dans le journal *Frontiers in Pharmacology* ;
- **Étude 2.** Consommation de médicaments à propriétés anticholinergiques (anti-muscariniques) : seuil d'induction de troubles cognitifs et de la marche chez deux groupes d'âge de seniors (entre 55 et 74 ans et  $\geq 75$  ans). Cette étude a donné lieu à un article publié dans le journal *Drugs and Aging* ;
- **Étude 3.** Identification des médicaments à propriétés anticholinergiques (anti-muscariniques) les plus associés aux troubles cognitifs et aux troubles de la marche.

2/ La **deuxième partie** de ce travail de thèse avait pour but de confirmer certains effets observés dans la 1<sup>ère</sup> partie de ce travail. La polymédication étant fréquente chez les personnes âgées, et ces dernières étant souvent atteintes de polyopathologies, les résultats de nos études réalisées chez l'Homme ne permettent pas de conclure que les effets des psychotropes ou des médicaments à propriétés anticholinergiques que nous avons observés sont dus au seul fait de la consommation de ces médicaments. Des études contrôlées randomisées permettraient de répondre à cette question avec précision, mais elles sont malheureusement rares et complexes à mettre en place en clinique. Des études chez l'animal, chez qui l'administration de molécules peut être contrôlée, permettraient de mieux décrire les effets propres aux médicaments. Ainsi la deuxième partie de ce travail de thèse porte sur l'évaluation, chez la souris, des effets cognitifs d'un médicament, le tramadol. En effet, cet antalgique opioïde de palier 2, a été identifié dans nos études chez l'Homme comme étant le médicament possédant des propriétés anticholinergiques qui avait le plus d'effets néfastes, parmi ceux qui étaient les plus prescrits dans notre population d'étude. L'administration de scopolamine, qui est largement utilisée dans la littérature comme modèle de troubles cognitifs pharmacologiquement induit, a été utilisée comme une référence, dans la recherche des effets du tramadol sur la cognition.

Dans la présentation des données bibliographiques de cette deuxième partie, nous aborderons l'épidémiologie de la consommation du tramadol, notamment dans la population des personnes âgées, les propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques de ce médicament ainsi que ses effets indésirables. Ensuite, nous aborderons les différentes études s'étant intéressées aux effets du tramadol sur la cognition chez l'Homme comme chez l'animal. Puis, après la présentation des objectifs, nous présenterons nos résultats expérimentaux, répartis en deux études :

- **Étude 1.** Implantation, au laboratoire, des chambres automatisées avec écran tactile pour évaluer les fonctions cognitives chez la souris : application à un test de discrimination visuelle et son apprentissage inversé ;
- **Étude 2.** Effets de l'administration chronique de tramadol ou de scopolamine sur les fonctions exécutives mesurées dans l'apprentissage inversé d'une tâche de discrimination visuelle chez la souris, au moyen de chambres automatisées avec écran tactile chez la souris. Cette étude a donné lieu à un article qui devrait être soumis très prochainement dans le journal *Pharmaceutics*.

Enfin ce travail sera clôturé par une discussion générale et une conclusion.



## PREMIERE PARTIE : DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES

---



## **CHUTES ET TROUBLES COGNITIFS CHEZ LES PERSONNES AGEES**

Dans cette partie nous allons présenter les données de la littérature concernant les chutes, puis les troubles cognitifs, chez les personnes âgées. Nous aborderons également les liens entre les troubles cognitifs et le risque de chute.

### **I) Chutes chez les personnes âgées**

La chute est une expérience communément vécue par une grande partie de la population mondiale, en particulier par les plus âgés. Une définition consensuelle de la chute faisant encore objet de débats (Zecevic et al., 2006), nous nous référerons dans ce travail de thèse, à celle proposée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 2007 qui définit la chute comme : « tout événement au cours duquel une personne est brusquement contrainte de prendre involontairement appui sur le sol, le plancher ou toute autre surface située à un niveau inférieur ». Dans cette partie, nous rapporterons les données épidémiologiques de la chute chez les personnes âgées, puis les facteurs de risque de chute et enfin, les conséquences néfastes que peuvent engendrer les chutes.

#### **I-1) Épidémiologie**

La chute est un phénomène universel qui constitue un problème majeur de santé publique étant donné le nombre de personnes concernées et la gravité des conséquences qui peuvent en découler. En France, selon l'Inserm (2014), « environ une personne sur trois âgée de plus de 65 ans, et une personne sur deux de plus de 80 ans chutent chaque année. Parmi les chuteurs, la moitié aurait fait au moins deux chutes dans l'année ». Une proportion similaire (20 à 35 % des personnes âgées de 65 ans ou plus qui font au moins une chute chaque année), est retrouvée au niveau mondial (pour revue, voir Peel et al., 2011 ; Gileppsie et al., 2012 Bergen et al., 2014). La majorité des études sur les chutes s'intéressent généralement aux personnes âgées selon la définition de l'OMS (65 ans ou plus) mais, selon l'édition 2010 du Baromètre de Santé en France, 21,6% des sujets de la tranche d'âge 55-85 ans déclarent avoir chuté au cours des 12 derniers mois (Léon et Beck 2014). La chute touche donc également des seniors d'un âge compris entre 55 et 65 ans et les conséquences graves pourraient s'étendre également à cette population.

Tout au long de ce manuscrit, le terme « **jeunes séniors** » sera utilisé lorsque l'on s'intéressera à des séniors de moins de 65 ans. L'âge à partir duquel l'on est considéré comme un sénior varie en fonction du contexte (Ennuyer, 2013). Dans nos études, nous avons considéré que ces « jeunes séniors » sont des personnes d'un âge compris entre 55 et 65 ans, bien que certains parlent de séniors dès l'âge de 50 voire 45 ans dans le cadre du travail par exemple. Nous utiliserons le terme de « **séniors âgés** » pour désigner les personnes âgées telles que définies par l'OMS, soit 65 ans et plus.

La fréquence des chutes lors du vieillissement pathologique est encore plus élevée : 60% et 47% des patients souffrant respectivement de la maladie de Parkinson et d'Alzheimer, sont victimes d'au moins une chute chaque année (Allan et al., 2009 ; Allen et al., 2013).

## **I-2) Conséquences de la chute**

Certaines chutes chez les séniors sont dites « bénignes » parce que n'engendrant aucune conséquence nécessitant une prise en charge médicale ou un recours aux urgences (35 % des chutes, selon l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) en 2007). D'autres chutes en revanche ont des répercussions néfastes ; ces chutes dites « graves » entraînent souvent des traumatismes physiques légers (hématome, plaie, foulure, fracture de côte) ou sévères (traumatisme crânien, fracture de vertèbre ou des membres notamment du col du fémur...) et peuvent faire l'objet d'une hospitalisation. Les chutes graves occasionnent également des répercussions néfastes sur la psychologie et la vie sociale et peuvent par ailleurs causer une augmentation du taux de mortalité (voir figure 1). Par ailleurs la prise en charge des chutes chez les personnes âgées nécessite un effort économique considérable. Dans cette partie nous allons revenir sur les chutes graves et leurs conséquences notamment sur l'augmentation du recours aux urgences et l'hospitalisation et sur le psychisme et la vie sociale. Nous parlerons également du taux de mortalité lié aux chutes graves et des conséquences économiques des chutes.

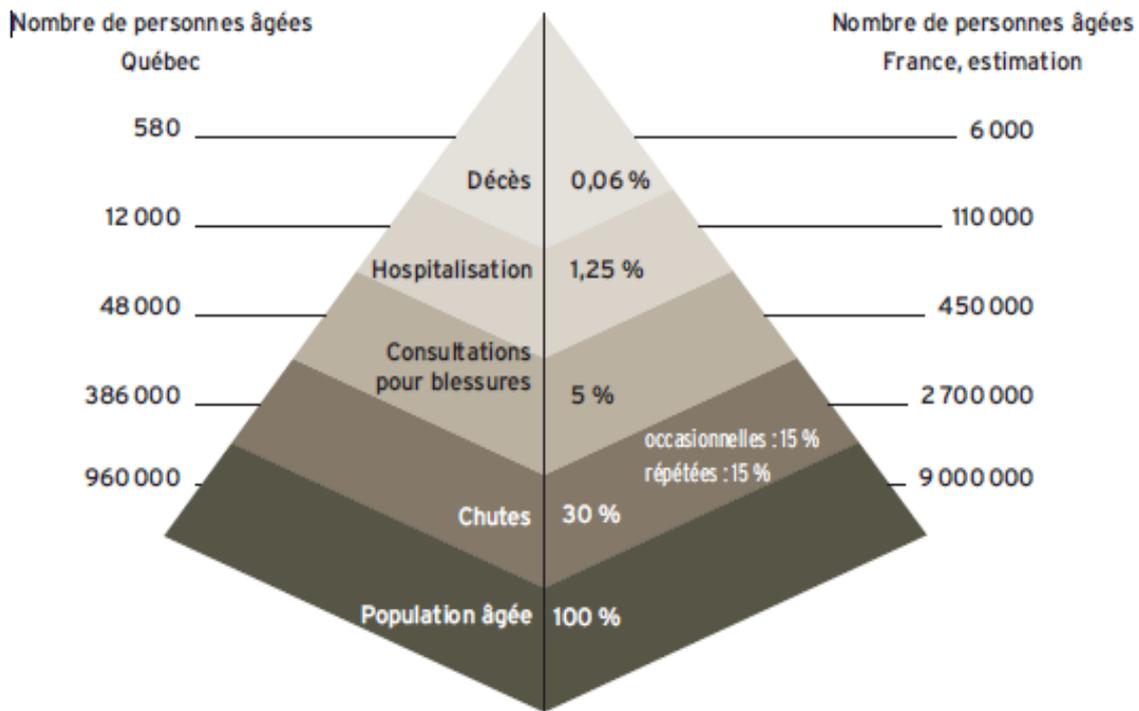


Figure 1. Les chutes et leurs conséquences chez les personnes âgées de 65 ans et plus en France et au Québec (Réseau Francophone de Prévention des Traumatismes et de Promotion de la Sécurité, 2008) ©.

*Ce schéma illustre le pourcentage de chutes sur l'année et de leurs conséquences chez les personnes âgées de 65 ans ou plus. Données françaises (Dargent-Molina et Bréart 1995) ; données québécoises (Institut de la statistique du Québec, 2003).*

#### I-2-1) Chutes graves

La gravité des chutes se rapporte à la sévérité du traumatisme qu'elles entraînent. Ainsi, les chutes considérées comme graves sont souvent celles justifiant d'une hospitalisation ou celles qui ne nécessitent pas une hospitalisation mais qui présentent des caractéristiques spécifiques (maintien au sol prolongé, chute avec traumatisme, chute avec fracture, ...). Les chutes répétées sont également considérées comme des chutes graves car elles augmentent le risque de traumatisme sévère. Nous décrirons ci-dessous ces 2 derniers types de chute grave (chutes répétées et chute avec fracture) qui sont celles auxquelles nous nous sommes intéressés dans le cadre de ce travail.

**Chutes répétées.** Les chutes répétées sont considérées comme un indicateur de mauvais état de santé (Nevitt et al., 1989 ; Kiel et al., 1991 ; Wolinsky et al., 1992 ; Tinetti et al., 1998 ; Rubenstein et al., 2006 ; Kelsey et al., 2012a), voire un marqueur de fragilité chez les personnes âgées (Speechley et al., 1991 ; Rynnänen et al., 1992). La caractérisation de la répétition de la

chute repose sur la détermination d'un nombre de chutes minimum ainsi que sur l'intervalle de temps entre ces chutes. Selon la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2009, les critères pour définir le caractère répétitif de la chute sont : la survenue d'au moins deux chutes dans des intervalles de temps s'étendant de 6 à 12 mois en moyenne. En accord avec le fait que les chutes répétées augmentent le risque d'avoir des traumatismes, il a été montré que les personnes chutant 2 fois ou plus dans l'année étaient plus à risque d'avoir des traumatismes que ceux ayant chuté une fois (Berg et al., 1997).

***Chutes avec fracture.*** Les fractures sont les traumatismes physiques graves les plus fréquents liés aux chutes chez les personnes âgées. En effet le rapport de l'InVS en 2010, sur les accidents de la vie courante, recense plus de 21 000 cas de fracture dus à une chute contre environ 7000 cas de commotion<sup>1</sup>, toutes catégories d'âge confondues. En outre, près de 40% des patients ayant eu recours à une consultation médicale après une chute sont diagnostiqués avec une fracture (Richard et Thélot, 2017). Les conséquences des fractures peuvent être extrêmement graves ; une fracture du poignet, par exemple, contribue à d'importants déclin fonctionnels, responsables d'incapacités dans la vie de tous les jours (préparer les repas, sortir de voiture, faire du ménage...) (Edwards et al., 2010). Les fractures de l'extrémité supérieure du fémur sont les plus fréquentes chez les personnes âgées ; selon Dargent Molina et ses collaborateurs (1996), 90 % de ces fractures résultent d'une chute. Ces fractures du fémur sont extrêmement graves chez les personnes âgées et sont notamment associées à une augmentation du taux de mortalité. En effet, dans l'année qui suit une fracture du fémur, la mortalité des victimes augmente entre 10 et 20% (Cummings et al., 1985).

#### I-2-2) Chutes graves et recours aux urgences et hospitalisations.

Selon les données de l'enquête permanente sur les accidents de la vie courante de l'InVS en 2010, les chutes sont à l'origine du recours aux urgences de 85% des personnes âgés de 65 ans ou plus. Cette proportion augmente avec l'âge : 71% de 65 à 69 ans, 78% de 70 à 74 ans, 85% de 80 à 84 ans, 93% de 85 à 89 ans, 95% à 90 ans et plus (InVS, 2007). Ce nombre de recours aux urgences hospitalières dus aux chutes est estimé à 450 000 dont 37 % sont hospitalisés pour un court séjour (InVS, 2007).

---

<sup>1</sup> Ébranlement violent (de l'organisme ou d'une de ses parties) par un choc direct ou indirect, ne laissant pas de lésion.

*I-2-3) Chutes graves et conséquences psychologiques et sociales.*

Les conséquences des chutes sur le psychisme et la vie sociale sont également fréquentes et sont essentiellement une perte de confiance et un repli sur soi, dus notamment à la peur de chuter à nouveau, et également une perte de l'autonomie. En effet, la peur de chuter est la conséquence psychologique la plus handicapante pour les personnes âgées. Elle engendre ce que l'on appelle le syndrome post-chute. On parle de syndrome post-chute lorsque les impacts psychologiques concernant la peur de tomber, créent chez les personnes des troubles des automatismes de marche et d'équilibre qui entraînent généralement une diminution importante de l'autonomie dans les activités de la vie quotidienne. Les conséquences de ce syndrome sont réversibles mais peuvent engager le pronostic vital en l'absence de prise en charge rapide (Manckoundia et al., 2014).

*I-2-4) Chutes graves et mortalité.*

Selon l'OMS (2018), 646 000 décès surviennent dans le monde chaque année des suites d'une chute accidentelle. Les chutes accidentelles sont ainsi la deuxième cause de décès par traumatisme involontaire après les décès dus aux accidents de la route (OMS, 2018). En Europe, 46 337 décès sont survenus des suites d'une chute en 2005 (InVS, 2008). Les certificats de décès en France en 2013 rapportent que 9 334 des décès chez les 65 ans ou plus sont dus à une chute accidentelle (Richarf et Thélot, 2017).

*I-2-5) Chutes graves et conséquences économiques.*

En plus des conséquences médicales, une chute grave implique une importante mobilisation de ressources humaines et économiques. En effet, les recours aux urgences et hospitalisations indispensables dans certains cas pour les soins des patients, nécessitent d'une part, l'investissement de plusieurs professionnels de santé, et d'autre part un effort financier de la part des victimes, des centres de santé ou encore des autorités sanitaires du pays concerné. Aux États-Unis, le cout annuel de la prise en charge des chutes des personnes âgées de 65 ans ou plus était de 50 milliards de dollars en 2015, chiffre qui augmente chaque année (Florence et al., 2018).

Au regard de la gravité des conséquences précitées, plusieurs mesures ont été mises en place pour prévenir de manière efficace les chutes chez les personnes âgées. La HAS, a publié en 2006 des recommandations sur les stratégies de prévention des chutes en insistant

notamment sur le fait de : repérer les personnes à risques, évaluer le risque et intervenir. Dans le but d'affiner les stratégies de prévention de chute chez les personnes âgées, de nombreuses études se sont intéressées à l'identification et à une meilleure connaissance des facteurs de risque de chute que nous allons détailler dans les sections suivantes

### **I-3) Facteurs de risque de chute**

Selon les travaux de Puisieux et collaborateurs (2005), la chute serait une résultante de l'interaction entre trois composantes à savoir : « une action », « l'individu » et « l'environnement ». Cependant de manière plus classique, les études sur les facteurs de risque de chute distinguent généralement les facteurs extrinsèques et les facteurs intrinsèques présentés successivement ci-dessous. Les facteurs intrinsèques sont des facteurs liés à la personne et les facteurs extrinsèques sont liés à l'environnement dans lequel vit la personne et à son comportement. L'Inserm a publié en 2014 une expertise sur la prévention des chutes chez les personnes âgées présentant une synthèse de tous les facteurs de risque de chute, dont les principaux sont détaillés dans ce manuscrit.

#### *I-3-1) Facteurs extrinsèques*

Les différents facteurs de risque de chute qui seront abordés dans cette partie sont : la consommation de médicaments, les facteurs socio-économiques et les conditions et mode de vie.

##### *I-3-1-1) La consommation de médicaments*

Tinetti et collaborateurs (1988), dans l'une des premières études sur les facteurs de risque de chute, ont identifié la prise de médicaments comme l'un des facteurs de risque de chute les plus importantes. De nombreuses études ont par la suite précisé le lien entre la prise de médicaments et le risque de chute, lien sur lequel nous allons revenir de manière plus approfondie dans le chapitre 2.

##### *I-3-1-2) Facteurs socio-économiques*

Le niveau socio-économique est un facteur prépondérant dans la santé des individus. Les conditions socioéconomiques défavorables peuvent impacter d'autres facteurs intrinsèquement liés aux chutes et ainsi augmenter le risque de chute. En effet, ces conditions socio-économiques qui touchent notamment le statut marital, le revenu, le type de logement,

l'isolement social, ont été associées aux risques de chutes dans de nombreuses études. Une méta-analyse s'intéressant aux différents facteurs de risque de chute indique que le fait de vivre seul est un facteur aggravant du risque de chuter ; les personnes vivant seules seraient plus à même de subir une chute (*Odd ratio* [OR]<sup>2</sup>: 1,33 ; 95% intervalle de confiance (IC) 1,21 - 1,45) (Deandrea et al., 2010). Ces données sont en accord avec d'autres travaux qui ont démontré que vivre avec un(e) conjoint(e) réduit le risque de chute chez les personnes de plus de 80 ans (OR : 0,68 ; 95% IC 0,53 - 0,87) (pour revue voir, Bloch et al., 2010). Il a aussi été démontré que le taux de chute au Royaume-Uni pourrait être de 50% supérieur dans les populations défavorisées comparé aux populations aisées (Gribbin et al. 2009).

### I-3-1-3) Conditions, mode et environnement de vie

Comme nous l'avons rappelé au début, l'environnement des personnes constitue une composante indispensable dans la définition des chutes selon Puisieux et ses collaborateurs (2005).

Trois facteurs extrinsèques liés aux conditions de vie sont bien connus pour augmenter le risque de chute : une aide à la marche, des chaussures non adaptées et un environnement inadéquat [(la *présence d'escaliers* représente 8% des causes des chutes accidentelles), une *faible luminosité*, un *mauvais revêtement du sol* (34% des causes), ou encore une *collision* (piéton, animal de compagnie, objet en mouvement, ...)] (Bloch et al., 2013).

Le mode de vie est également un facteur de risque de chute important. Il a été montré qu'une consommation  $\geq 14$  verres d'alcool par semaine accroît le risque de chute chez des hommes âgés d'au moins 65 ans (Cawthon et al., 2006). En outre, les personnes qui chutent à domicile seraient plus à même de présenter, après la chute, des risques de troubles de la mobilité (Manty et al. 2009). Les conséquences des chutes à domicile seraient plus graves que celles des chutes à l'extérieur du domicile, peut-être à cause du moins bon état de santé de ces personnes. En effet, les personnes âgées qui tombent dehors sont souvent les plus autonomes, alors que les personnes âgées qui chutent à domicile sont généralement en plus mauvaise santé et présentent une autonomie réduite (Kesley et al., 2010).

---

<sup>2</sup> L'*Odd Ratio* (OR) est une mesure statistique qui évalue de façon univariée ou multivariée le risque (ou la chance) qu'un événement survienne en fonction des différentes possibilités pour un critère déterminé. Plus l'OR est élevé plus la probabilité de la survenue de l'événement est élevée. L'OR est accompagné d'un intervalle de confiance.

I-3-2) Facteurs intrinsèques

Dans cette partie, nous aborderons les facteurs de risque de chute liés à l'individu : les facteurs démographiques, les troubles neuromusculaires, les troubles sensoriels, les troubles de l'équilibre et de la marche, les troubles cognitifs, les troubles psychiques et certaines pathologies.

I-3-2-1) Les facteurs démographiques

**L'âge.** Les modifications physiologiques liées au vieillissement ou aux pathologies lors du vieillissement, exposent les séniors à une certaine fragilité qui font d'elles des personnes fréquemment victimes de chute. En effet, plusieurs études épidémiologiques ont montré que la survenue de chute augmentait avec l'âge (OMS, 2007) (voir figure 2). En outre, comme décrit plus haut, les conséquences graves liées aux chutes, sont plus fréquentes avec l'âge ; les chutes sont responsables des accidents de la vie courante chez 40% des 25-29 ans contre 80 et 90% respectivement chez les 65 et 75 ans ou plus (Tinetti et al., 1988 ; Svensson, 1991 ; O'Loughlin et al., 1993 ; Drees, 2009).

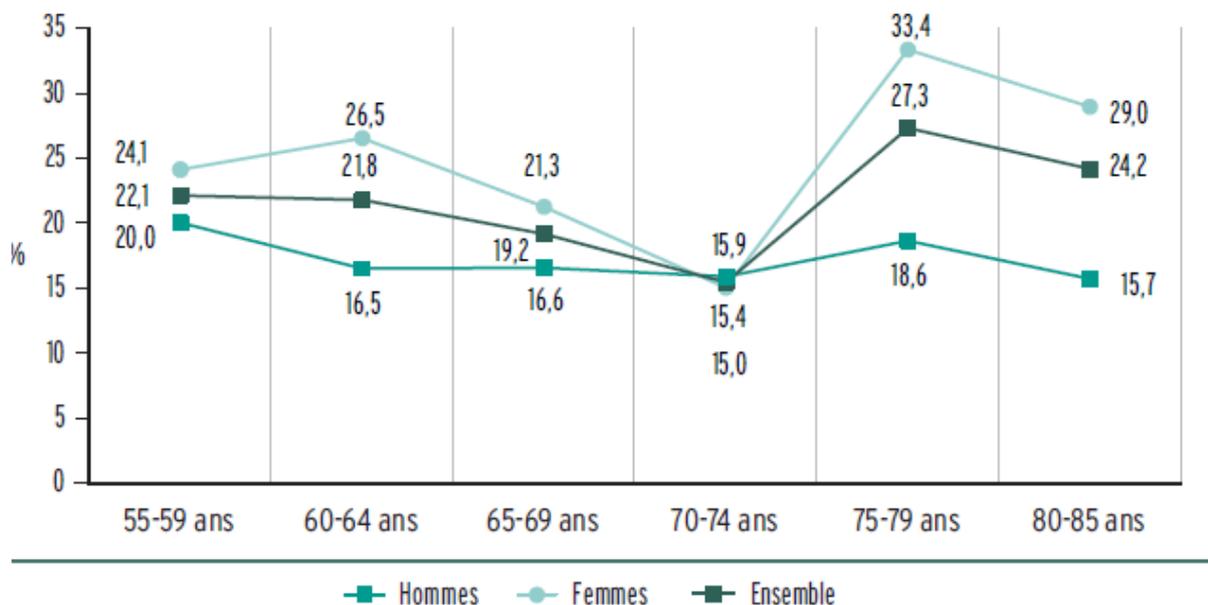


Figure 2. Prévalence des chutes au cours des douze derniers mois parmi les 55-85 ans selon le sexe et l'âge en 2010 (Pedrono et al., 2015) ©.

*Le nombre de victimes de chutes augmente avec l'âge. Les données proviennent du Baromètre santé en 2010, Inpes.*

**Le genre.** Plusieurs études ont montré que les femmes sont plus à risque de chute que les hommes (CDC, 2008 ; Nordstrom et al., 2011) (voir Figure 2). Être une femme âgée de 75 ans ou plus, constitue d'ailleurs un facteur de risque de chute (OMS, 2003 ; Commission

européenne, 1999). Cette augmentation du risque de chute chez les femmes, peut s'expliquer notamment par un nombre plus élevé de femmes que d'hommes dans la population des personnes âgées (Richard et Thélot, 2017).

#### I-3-2-2) Troubles neuromusculaires

Les facteurs neuromusculaires sont cruciaux dans la préservation de la qualité de vie, de l'équilibre et lors de la prévention de la chute des personnes âgées. En effet, le vieillissement des muscles squelettiques se traduit sur le plan histologique, par une diminution de la densité des fibres musculaires, sur le plan anatomique, par une réduction de la masse musculaire (sarcopénie) et sur le plan fonctionnel, par une diminution de la force musculaire. Ces effets du vieillissement sur les facteurs neuromusculaires augmentent de manière considérable le risque de chute. En effet, le risque accru de chute survenant avec le vieillissement serait en partie lié à une diminution des capacités du membre inférieur à produire une force suffisante au maintien de l'équilibre (Woollacott et al., 1986). Pijnappels et ses collaborateurs (2008) ont montré que lors d'un trébuchement sur des obstacles, la force maximale développée par le membre inférieur était un facteur de prédiction pour l'identification des personnes qui ne pouvaient pas éviter la chute, et ce d'une manière très précise (94% de classification correcte). Par ailleurs, bien que le membre supérieur ne semble, a priori, que peu impliqué dans le maintien de l'équilibre (sauf pour le mouvement de balancier des bras), il reste important dans l'évitement de la chute. La force du membre supérieur et sa vitesse de déploiement sont largement responsables de ce qui est appelé le « réflexe para-chute » (voir Figure 3) qui pourrait faire défaut à certains chuteurs et les empêcher d'éviter ou de limiter l'impact d'une chute (Robinovitch et al., 2003; Sabick et al., 1999). La force des muscles du membre supérieur peut donc avoir une importance capitale dans la prévention de la chute (De Goede et Ashton-Miller 2003).



Figure 3. Illustration du reflexe para-chute.

*La personne déploie ses membres supérieurs pour ralentir sa chute et éviter de se retrouver au sol, ici en s'appuyant sur la chaise.*

#### I-3-2-3) Troubles sensoriels

Les troubles sensoriels impliqués dans une augmentation du risque de chute sont les suivants :

- les troubles visuels. Dans une revue récente de la littérature Reed-Jones et ses collaborateurs (2013) ont reprécisé l'impact des troubles visuels sur la marche, l'équilibre et les activités de la vie quotidienne ainsi que la forte association entre ces troubles visuels et une augmentation du risque de chute chez les personnes âgées. Parmi les troubles visuels les plus cités, on retrouve la Dégénérescence Maculaire Lié à l'Age (DMLA) ;
- les troubles auditifs. La diminution de l'acuité auditive, fréquente dans la population des personnes âgées peut constituer un facteur de risque de chute (Tinetti et al., 1995);
- les troubles de la proprioception. Les polynévrites (inflammation des nerfs au niveau périphérique entraînant des troubles sensitivo-moteurs) de type diabétique, mais aussi nutritionnelle et alcoolique, sont également liées à une augmentation du risque de chute (Koski et al., 1998 ; Van Deursen et Simoneau, 1999 Schwartz et al., 2002). Ces pathologies entraînent en effet une diminution de la sensibilité, qui peut altérer l'équilibre et la marche ;

- les vertiges sont également connus comme facteur de risque de chute. Dans leur revue systématique de la littérature, Deandra et ses collaborateurs (2010) ont trouvé un OR de 1,8 quant à l'association des vertiges au risque de chute chez des personnes âgées de 65 ans ou plus.

#### I-3-2-4) Troubles de l'équilibre et de la marche

Ces facteurs de risque de chute font partie de ceux que nous avons étudiés dans le cadre de ce travail de thèse. Aussi, dans cette partie nous procéderons dans un premier temps à un rappel théorique sur l'équilibre et la marche, suivi d'une brève présentation des méthodes d'évaluation de ces paramètres. Nous terminerons par le rôle des troubles de la marche et de l'équilibre dans le risque de chute.

##### *Equilibre et marche : rappels théoriques*

L'équilibre correspond au maintien du centre de gravité au sol à l'intérieur de la surface d'appui ; on parle d'équilibre statique. Ce maintien est indispensable pour toute action de démarche stabilisée. Les principaux systèmes sensoriels impliqués dans le maintien de l'équilibre sont notamment : le système visuel, la proprioception et le système vestibulaire. La diminution du fonctionnement de ces systèmes avec l'âge impacte directement la qualité de l'équilibre (Sheldon, 1963). Le système musculaire est également important dans le maintien de l'équilibre, notamment à travers la force musculaire, laquelle est également diminuée avec l'âge.

En ce qui concerne la marche, elle peut être définie comme un ensemble de mouvements plus ou moins complexes articulés par les différents segments du corps permettant à un individu de se déplacer. La marche est généralement considérée comme un processus automatique mais, nous le verrons plus loin (voir page 35), qu'un contrôle cognitif dans certaines situations complexes (*ex*, décider d'emprunter une route inconnue, éviter des obstacles au sol, descendre un escalier en portant un objet encombrant) est nécessaire. La marche est décomposée en cycles unitaires débutant par la pose d'un talon au sol (phase d'appui) et prenant fin lors de la nouvelle pose au sol de ce même talon (voir figure 4). Les cycles de marche permettent d'analyser plusieurs paramètres de marche notamment la vitesse de marche, la longueur des pas, la durée des pas, la variabilité du pas. La marche est contrôlée par les systèmes suivants : les voies pyramidales et extrapyramidales qui assurent le contrôle musculaire, les systèmes sensoriels, notamment visuel et vestibulaire, nécessaires au maintien de l'équilibre, le cervelet qui est impliqué dans la programmation et l'initiation des mouvements ainsi que dans leur coordination.

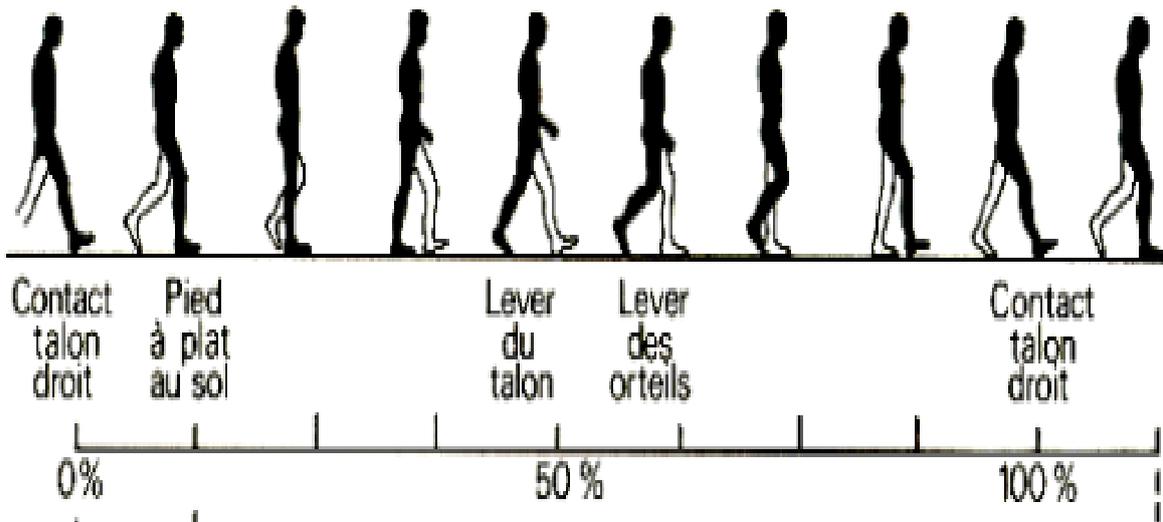


Figure 4. Cycle de la marche (Viel, 2000)

*Exemple d'un cycle droit : ce cycle commence par une phase de double appui (ou appui bipodal), puis le pied gauche se lève et avance lors de la phase d'appui unipodal droite. Lorsque le pied gauche se pose, il y a une deuxième phase d'appui bipodal. Enfin le pied droit décolle du sol et avance au cours de la phase d'oscillation droite (Viel, 2000).*

### *Évaluation de l'équilibre et de la marche*

**L'évaluation de l'équilibre** peut être réalisée par différents tests. L'épreuve standard est le test d'appui unipodal (voir figure 5) qui consiste à tenir en appui équilibré sur un pied ; la durée de cet exercice est utilisée pour estimer les performances d'équilibre. Tinetti et ses collaborateurs (1998) ont développé un test plus complet comprenant 13 sous-tests fonctionnels (dont l'appui unipodal, un test de perturbation de l'équilibre en position debout, équilibre en position assise, ...). On utilise également le test de lever de chaise (il est demandé au sujet de se lever d'une chaise, en position assise, sans prendre appui avec les bras), le test du tandem (il est demandé au sujet de rester debout, un pied devant l'autre, talon contre orteils ; la durée de maintien de cette position est mesurée) (voir figure 5) et des plateformes de force, qui permettent de mesurer les forces de réaction au sol selon les trois dimensions de l'espace, notamment pour étudier l'équilibre statique lorsque les personnes sont en position debout.

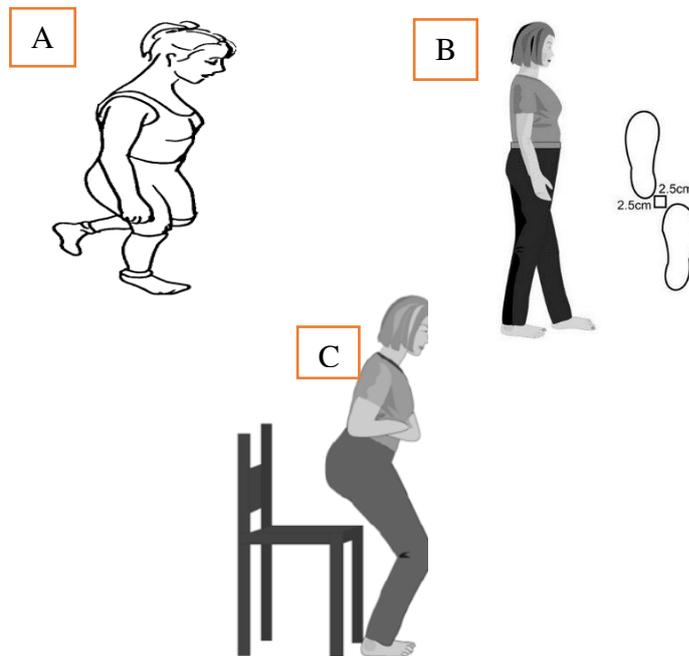


Figure 5. Illustration de quelques tests d'évaluation de l'équilibre ; le test d'appui unipodal (A), le test du tandem (B) et le test de lever de chaise (C). (Nantes-mpr.com©)

*Dans le test d'appui unipodal, il est demandé au sujet de tenir en appui équilibré sur un pied, Dans le test du tandem, le sujet tient debout, les deux pieds en tandem et dans le test de lever de chaise, le sujet doit se lever d'une chaise sans prendre appui avec ses bras.*

En ce qui concerne **l'évaluation de la marche**, dans le cadre de la pratique clinique, on utilise classiquement les tests suivants :

- le test chronométré de marche sur 6 mètres ;
- le test du *Timed-Up and Go* (TUG) (Podsiadlo et Richardson, 1991) simple et rapide à effectuer, il consiste à mesurer le temps nécessaire pour se lever d'une chaise, marcher trois mètres, tourner de 180°, revenir à la chaise et s'asseoir (voir méthodologie pour description détaillée). La Haute Autorité de Santé (HAS), en novembre 2005, sous forme de recommandations pour la pratique clinique en vue de la prévention des chutes accidentelles chez les personnes âgées, préconise la réalisation du TUG pour évaluer la marche ;
- le test de Tinetti (1998), dans sa partie équilibre dynamique, qui passe en revue les paramètres principaux (9 sous-tests fonctionnels) tels que l'initiation à la marche, la longueur et la hauteur du pas, la symétrie, etc.

Dans le cadre des protocoles de recherche, la marche peut être également évaluée par des systèmes de détection optique dans le but d'évaluer des paramètres suivants : la vitesse de marche, la longueur et la variabilité des pas etc. Une analyse cinématique de la marche, qui permet d'étudier les angles articulaires au cours du cycle de marche, peut aussi être effectuée comme avec le système optoélectronique de capture de mouvement VICON dont le coût est toutefois non négligeable.

### ***Troubles de l'équilibre et de la marche et risque de chute***

Les systèmes sensoriels et moteurs indispensables pour le maintien de l'équilibre et de la marche sont souvent impactés par les modifications physiologiques liées à l'âge. Cette situation entraîne une augmentation des troubles de la marche et de l'équilibre. En France, les résultats de la cohorte Safes montrent que plus de 80% des personnes âgées de 75 ans ou plus vivant en institution ou à domicile présentent des troubles de la marche tandis que plus de la moitié présentent des troubles de l'équilibre (Dramé et al 2012). Selon les données du *National Health Interview Survey* (NHIS, 2002) aux Etats Unis, un tiers des personnes âgées de 65 à 74 ans et deux tiers de celles de plus de 85 ans, rapportent des difficultés pour marcher sur une distance de 400 mètres. Dans une autre étude américaine, près de 35% des personnes âgées de 70 ans ou plus, vivant à domicile, présentaient des troubles de la marche, la prévalence allant de 24% chez les 70-74 ans à 46% chez les 85 ans ou plus (Verghese et al., 2006). Par ailleurs, il a été suggéré que les effets de l'âge sur l'équilibre et la marche peuvent également survenir dès l'âge de 55 ans notamment par une diminution de la vitesse de marche et des performances aux tests d'équilibre (McGibbon et Krebs 2001).

Dans l'une des premières études sur les facteurs de risque de chute, Tinetti et ses collaborateurs (1988) ont montré que les sujets âgés de 75 ans ou plus et victimes de troubles de l'équilibre et de la marche présentent environ 2 fois plus de risque de chute que ceux qui ne sont pas victimes de ces troubles. Dans la méta-analyse de Muir et de ses collaborateurs (2010) réalisée chez des sujets vivant à domicile et âgés de 60 ans ou plus, les troubles de l'équilibre et de la marche, évalués notamment par les tests de l'appui unipodal, le *Timed Up and Go* (TUG) et la marche en tandem, ont été associés à un risque élevé de chute avec un OR de 1,98 (IC 95 % [1,60-2,46]). Beauchet et ses collaborateurs (2013) ont également trouvé dans leur revue systématique de la littérature, une forte association entre les performances aux tests du TUG et le risque de chute (OR le plus élevé = 42,3). Toutefois, dans cette revue, une seule étude prospective a établi une association entre le TUG et le risque de chute.

Par ailleurs, les troubles de l'équilibre et de la marche dans certaines pathologies peuvent également augmenter le risque de chute. Il est largement montré dans la littérature que les symptômes moteurs de la maladie de Parkinson entraîneraient une diminution significative des capacités motrices des patients dont des troubles de l'équilibre et de la marche (pour revue, voir Opara et al., 2017). Ces troubles sont également récurrents dans les pathologies caractérisées par une démence notamment celle de la maladie d'Alzheimer (pour revue voir Beauchet et al., 2016).

Ces différentes pathologies du vieillissement sont par ailleurs considérées comme des facteurs de risque de chute (Opara et al., 2005 ; pour revue voir Zhang et al., 2019). Comme précisé dans les données épidémiologiques, la fréquence de chutes est plus élevée chez les personnes âgées victimes de ces pathologies que chez celles qui n'en sont pas victimes. En ce qui concerne la maladie de Parkinson, plusieurs facteurs expliquent cette augmentation du risque de chute : une diminution des réflexes posturaux, un mauvais contrôle des mouvements volontaires, la dyskinésie, les troubles de la marche, une rigidité et une faiblesse musculaire des membres inférieurs, et les effets secondaires de consommation de certains médicaments (dont l'hypotension orthostatique), (Bloem, 1992). Quant aux patients déments, il est notamment démontré que tous les types de démence dont la maladie d'Alzheimer augmentent significativement le risque de chute (Nakamura et al., 1996). Les chutes seraient en outre plus graves chez les sujets déments que chez sujets n'ayant pas de troubles cognitifs (Buchner et Larson, 1987 ; Nevitt et al., 1989 ; Shaw et Kenny, 1998).

#### I-3-2-5) Troubles cognitifs

L'incidence annuelle de chute chez les personnes âgées présentant des troubles cognitifs (40 à 60 %) est pratiquement le double de celle retrouvée chez les personnes âgées sans troubles cognitifs (Prudham et Evans, 1981 ; Buchner et Larson, 1987 ; Morris et al., 1987 ; Tinetti et al., 1988 ; Tinetti al., 1995 ; Shaw et Kenny, 1998). Cette augmentation du risque de chute en présence de troubles cognitifs sera détaillée de manière plus approfondie dans le prochain sous-chapitre.

#### I-3-2-6) Pathologies

Les pathologies cardiaques et les pathologies du système nerveux central (SNC) sont les plus fréquemment associées à un risque de chute.

### ***Les pathologies cardiaques***

Les pathologies suivantes sont concernées :

- hypertension artérielle. Dans une étude prospective sur 12 mois, menée auprès de 294 séniors d'un âge moyen de 72 ans, vivant à domicile et autonomes, le risque de chute est doublé chez les individus hypertendus (OR=2,32 ; IC 95 % [1,28-4,14]) (Srikanth et al., 2009) ;
- les troubles du rythme, les embolies, les pathologies valvulaires, la nycturie de la décompensation cardiaque, l'hypersensibilité du sinus carotidien ou encore l'hypotension orthostatique (touchant 1/3 des sujets de plus de 65 ans et jusqu'à 70% des personnes âgées institutionnalisées [Lipsitz, 1989]) ont été associée à une augmentation du risque de chute (Kario et al., 2001).

### ***Les pathologies du système nerveux central***

La maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer sont des pathologies associées au risque de chute comme évoqué ci-dessus. Par ailleurs, selon la revue de Bloch et de ses collaborateurs (2013), les troubles psychiques font partie des facteurs de risque de chute les plus importants (OR=3.86, IC 95% : 3.42-4.37). Les facteurs psychologiques à l'origine de chutes sont essentiellement :

- une mauvaise auto-perception de l'état de santé qui entraîne une absence de conscience quant aux performances de marche et de l'équilibre ce qui augmenterait le risque de chute (pour revue voir Deandrea et al., 2010) ;
- la symptomatologie dépressive. La prédisposition aux chutes en cas de syndrome dépressif serait principalement due à l'inhibition motrice et psychique inhérente à cette pathologie (pour revue voir Kvelde et al., 2013).

### ***Autres Pathologies***

Les pathologies suivantes représentent également un facteur de risque de chute :

- les troubles urinaires impliquent des déplacements précipités pouvant être potentiellement dangereux et augmenter le risque chute (Brown et al., 2000) ;
- les accidents vasculaires cérébraux (AVC). Une revue de littérature rapporte que 7 à 73% de chutes sont consécutives à un AVC, respectivement, dans la semaine et dans l'année suivant la manifestation de la pathologie (Verheyden et al., 2013) ;
- le diabète dont l'association au risque de chute serait a priori plus marquée chez les femmes (Gregg et al., 2000) et dépendante du traitement par insuline (Schwartz et al., 2002) ;

- la dénutrition est également un précurseur de chute du fait notamment de son retentissement sur la force musculaire et sur le SNC (Lafont et al., 1999) ;
- une carence en Vitamine D ; ainsi par exemple, une étude réalisée auprès d'une population de plus de 1300 personnes âgées institutionnalisés (75 ans en moyenne) montre un lien significatif entre le taux de vitamine D (25-OHD) et le risque de chute. En effet, comparés aux sujets avec un taux normal de 25-OHD, les personnes présentant une carence en vitamine D avaient près de deux fois plus de risque de chuter au cours des 12 mois suivants (Rothenbacher et al., 2014) ; de nombreuses données suggèrent que les effets bénéfiques de la vitamine D sur les chutes s'expliqueraient essentiellement par ses actions sur les fonctions neuromusculaires lognitives (pour revue, voir Marcelli et al., 2015) ;
- les douleurs ostéo-articulaires (cause la plus fréquente de douleurs chez le sujet âgé, Perrot, 1995) dont les douleurs arthrosiques (douleurs mécaniques des membres inférieurs impactant la mobilité) augmentent également le risque de chute (INPES, 2005).

## **II) Troubles cognitifs lors du vieillissement**

La cognition recouvre plusieurs entités qui ont pour but d'engendrer une réponse psycho-comportementale adaptée à notre environnement. Elle comprend différents processus parmi lesquelles figurent la perception, le raisonnement, la prise de décision, les fonctions exécutives et la mémoire (Gazzaniga et al., 2001). Avec l'âge, quelques difficultés cognitives peuvent apparaître : légers troubles de mémoire, ralentissement psychomoteur, difficultés pour de nouveaux apprentissages, etc. Pour les auteurs qui soutiennent la théorie proposée par Salthouse, ces difficultés cognitives liées à l'âge résulteraient d'une diminution de la vitesse de traitement de l'information d'un point de vue global (pour revue, voir Verhaeghen et Salthouse, 1997). Selon le second courant, basée sur une approche analytique couramment utilisée en neuropsychologie, il existerait une altération sélective de certaines fonctions cognitives avec l'âge, indépendamment de la diminution de la vitesse de traitement de l'information. Dans le cadre de cette thèse, nous avons choisi de nous intéresser aux déclinés spécifiques des diverses fonctions cognitives atteintes. Nous aborderons donc ci-dessous les domaines cognitifs les plus fréquemment atteints lors du vieillissement, à savoir : les troubles mnésiques, (Van der Linden et Hupet, 1994), les troubles des fonctions attentionnelles (Salthouse, 1996) ainsi que des fonctions exécutives (Andrès et Van der Linden, 2000).

Nous présenterons également dans cette partie, les déclin cognitifs observés chez les seniors présentant des troubles cognitifs légers (dénommés MCI pour *Mild Cognitive Impairment*) ou une démence comme dans la maladie d'Alzheimer.

## II-1) Troubles mnésiques

Avant d'aborder les troubles mnésiques lors du vieillissement, nous ferons un bref rappel sur les fonctions mnésiques.

La mémoire est classiquement définie comme un processus permettant l'encodage (ou acquisition), le stockage et la restitution d'informations. L'encodage correspond à l'enregistrement et le traitement des informations de manière consciente ou non dans le but d'élaborer un souvenir. Lors de la consolidation, les informations enregistrées lors de l'encodage sont réorganisées pour former une trace mnésique. Quant à la restitution, elle correspond à l'ensemble des phénomènes cognitifs permettant la récupération des informations préalablement acquises. Selon le modèle d'Atkinson et Shiffrin (1968), en fonction de la durée de rétention des informations, la mémoire est dissociée en mémoire sensorielle (millisecondes), **mémoire à court terme** (dizaines de secondes) et **mémoire à long terme** (> une minute). La mémoire sensorielle permet le maintien, de façon très brève, d'une information liée aux modalités sensorielles, tandis que lors de la mémoire à court terme l'encodage et le stockage des informations ont lieu simultanément en vue d'une restitution immédiate (*ex*, mémoire de travail). Quant à la mémoire à long terme, l'encodage, l'acquisition et la restitution des informations se font de manière durable. Plusieurs types de mémoires à long terme ont été proposés. Selon Tulving (1972), la mémoire à long terme est dissociable en **mémoire épisodique** (événements spécifiques inscrits dans un contexte spatio-temporel précis) et **mémoire sémantique** (représentation des connaissances générales portées sur le monde). Cohen et Squire (1980) ont redéfini la mémoire à long terme en dissociant **mémoire procédurale** (mémoire du savoir-faire par l'apprentissage d'habiletés motrices, perceptives ou cognitives, sans recours au rappel volontaire) et **mémoire déclarative** (informations générales et spécifiques accessibles à la conscience et verbalisables). Graf et Schacter (1985) proposent quant à eux, de dissocier la mémoire à long terme en **mémoire implicite** (modification de la réalisation d'une tâche par des expériences préalables de manière non volontaire) et **mémoire explicite** (restitution volontaire des informations stockées en mémoire face à une situation précise).

Les troubles mnésiques lors du vieillissement concernent essentiellement la mémoire de travail et la mémoire épisodique (pour revue, voir Jolles et al., 1995). Ces troubles sont visibles

notamment par les plaintes mnésiques qui sont fréquentes chez les personnes âgées (Dartigues et al., 1991 ; Ledanseurs, 1996). La plainte mnésique est un symptôme subjectif dont le ressenti exprimé par le patient est celui d'une diminution de ses capacités mnésiques. Elle est caractérisée notamment par l'oubli des noms, la recherche des mots lors d'une discussion et une certaine désorientation dans un environnement non familier. La plainte mnésique au cours du vieillissement résulte souvent d'un déficit dans le stockage et la récupération des informations en mémoire (Sarazin et Dubois, 2002). Ce déficit peut avoir des conséquences dommageables dans la réalisation des activités de la vie quotidienne. La prévalence de la plainte mnésique augmente avec l'âge en passant de 43% entre 65 et 74 ans à plus de 88% chez les personnes de plus de 85 ans (Life et al., 2010). La plainte mnésique peut être mesurée dans le cadre d'une évaluation neuropsychologique à l'aide du test de McNair (1984) qui est un questionnaire sur le ressenti du patient quant à ses capacités mnésiques. Cette évaluation peut être complétée par d'autres tests neuropsychologiques pour identifier les différents types de mémoire affectés. Ainsi, la mémoire à court terme est notamment évaluée par l'empan de chiffres qui consiste à répéter des séries de chiffres de plus en plus longues (de 2 à 8) et permet de mesurer la mémoire de travail (WAIS-III, 1997). En ce qui concerne la mémoire à long terme, on distingue notamment : le test de rétention d'une liste de mots préalablement encodés qui permet de mesurer la mémoire épisodique, le rappel de la figure de Rey (une figure complexe qui doit être copiée puis reproduite de mémoire 3 minutes plus tard, Rey 1942) qui permet de mesurer la mémoire spatiale. Quant à la mémoire sémantique, elle est très souvent évaluée par un test de fluence sémantique qui consiste à donner le plus grand nombre de mots appartenant à une catégorie sémantique donnée (fruits/animaux/villes/couleurs) en un temps donné.

## **II-2) Troubles des fonctions attentionnelles**

Il existe plusieurs définitions de l'attention. La majorité d'entre elles s'inspirent de la définition proposée dès 1890 par le psychologue et philosophe William James, dans son ouvrage *The Principles of Psychology* (James, 1890) : « L'attention est la prise de possession par l'esprit, sous une forme claire et vive, d'un objet ou d'une suite de pensées parmi plusieurs qui sont présents simultanément [...] Elle implique le retrait de certains objets afin de traiter plus efficacement les autres [...] ». Selon le modèle de Van Zomeren et Brouwer (1994), qui est très utilisé en clinique, l'on distingue les dimensions suivantes dans les fonctions attentionnelles : l'intensité et la sélectivité.

L'intensité recouvre les fonctions d'alerte tonique (contrôle cognitif général de l'éveil), d'alerte phasique (évaluée par le temps de réaction à l'apparition d'un stimulus simple), de vigilance et d'attention soutenue (haut niveau d'alerte sur de longs intervalles de temps, > 15 minutes, dans des situations où le nombre de stimuli est, respectivement, rare et élevé). La sélectivité est mise en jeu dans l'attention focalisée (capacité à focaliser ses ressources attentionnelles sur un stimulus particulier), l'attention divisée (capacité à focaliser son attention sur 2 sources de stimuli simultanément). En ce qui concerne l'attention focalisée, elle est classiquement évaluée par le test du Zazzo (Zazzo,1972). L'attention soutenue et la vigilance sont le plus souvent évaluées par des tests de temps de réaction d'au moins 15 minutes où le sujet doit répondre à l'apparition de stimuli, rares ou nombreux, apparaissant de manière aléatoire. Quant à l'attention divisée, l'on peut notamment l'évaluer grâce au test développé par Della Sala et ses collaborateurs (2010) dans lequel on compare les performances obtenues lors de deux épreuves différentes (une épreuve de mémoire et une tâche de poursuite visuelle) effectuées séparément puis simultanément.

La sélectivité est l'une des dimensions du fonctionnement attentionnel qui a été le plus abordée dans le vieillissement. Plusieurs études ont montré que la fonction d'attention sélective est moins efficace chez les personnes âgées que chez des jeunes (pour revue, voir Hartley, 1992). Il est également bien reconnu que les personnes âgées ont d'importantes difficultés à partager leur attention entre deux tâches (Sarter et Turchi, 2002 ; Verhaeghen et Cerella, 2002 ; Lemercier et al., 2003).

### **II-3) Troubles des fonctions exécutives**

Les fonctions exécutives sont généralement définies comme un ensemble de processus cognitifs d'ordre supérieur impliqués notamment dans une situation nouvelle (Norman et Shallice, 1980). C'est un ensemble de capacités hétérogène permettant notamment l'élaboration de stratégies, la planification, la prise de décision et l'inhibition d'informations non pertinentes. Selon Rabbit (1997), huit critères sont nécessaires pour un recours à des processus relevant des fonctions exécutives : 1) la nouveauté des situations ; 2) la recherche active et planifiée d'informations en mémoire à long terme ; 3) la supervision attentionnelle (passer d'un comportement à un autre en fonction des exigences de l'environnement) ; 4) l'inhibition de réponses non appropriées ; 5) la coordination de deux tâches réalisées simultanément ; 6) la détection d'erreurs (ainsi que leur correction, ce qui implique une modification du plan initial) ; 7) l'attention soutenue ; et 8) l'accessibilité à la conscience. Plusieurs modèles structuraux des

fonctions exécutives ont été proposées. Selon le modèle de Miyake et de ses collaborateurs (2000), qui est le plus cité dans la littérature, trois fonctions exécutives « classiques » (de mise à jour, de flexibilité et d'inhibition) se distinguent clairement l'une de l'autre, mais ne sont pas complètement indépendantes et posséderaient quelques processus en commun.

Plus l'on vieillit, plus les capacités à se confronter aux situations complexes nécessitant les fonctions exécutives sont diminuées. En effet, la présence de troubles des fonctions exécutives lors du vieillissement a été rapportée dans de nombreuses études et à travers une grande variété de tests neuropsychologiques mesurant notamment les fonctions d'inhibition et de flexibilité. L'inhibition peut être évaluée à l'aide du test de Stroop (Stroop, 1935). Ce dernier comprend deux conditions de base, de dénomination des couleurs et de lecture des mots, et une troisième condition où les individus doivent nommer la couleur d'encre qui ne correspond pas au mot écrit (*ex*, le mot « vert », écrit en rouge, **VERT**). Il a été montré que les difficultés d'inhibition observées dans la 3<sup>ème</sup> condition (calculé par un indice d'interférence tenant compte des performances aux deux premières conditions) augmentent significativement avec l'âge (West et Alain 2000 ; Davidson et al., 2003; Belleville et al., 2006 ; Andrés et al., 2008 ; Ludwig et al., 2010). Ces effets ont parfois été attribués à un ralentissement général du traitement de l'information lié à l'âge (Salthouse et Meinze 1995; Jennings et al. 2007; Gamboz et al., 2010). Des études de neuroimagerie ont confirmé les effets de l'âge sur l'inhibition en montrant que les activités neuronales associées à la performance du test de Stroop étaient différentes entre les jeunes adultes et les adultes plus âgés (Milham et al., 2002; Davidson et al. 2003).

Les performances aux tests de flexibilité mentale, mesurées à l'aide du *Trail Making Test* (TMT) (voir la partie méthodologie pour une description détaillée) ou du *Wisconsin Card Sorting Test*, sont également altérées lors du vieillissement. Lors de ces tests, le sujet doit passer rapidement d'une règle à une autre (respectivement, alterner entre des lettres et des chiffres et changer la stratégie de réponse en associant une carte avec une couleur, une forme ou un nombre). De nombreuses études ont montré que plus l'âge augmente, plus le temps de réponse et le nombre d'erreurs lors des phases de changement de règle augmentent (Hester et al., 2005 ; Hashimoto et al., 2006 ; MacPherson et al., 2017).

Les différents troubles cognitifs caractéristiques du vieillissement que nous venons de décrire n'apparaissent pas uniquement chez les personnes âgées à partir de l'âge de 65 ans (définition de l'OMS). En effet il a été suggéré que la diminution de l'activité neuronale avec l'âge commence dès 40 ans et que les effets sur la cognition qui en résultent sont visibles à partir de cette étape de la vie (pour revue voir Jolles et al., 1995).

Ces troubles cognitifs concernent notamment les pertes de mémoire et d'attention, particulièrement dans les situations qui demandent la résolution de tâches complexes.

#### **II-4) Les troubles cognitifs légers (*Mild Cognitive Impairment* [MCI])**

Le concept de MCI a été introduit pour la première fois par Flicker et ses collaborateurs en 1991, et a ensuite été développé en 1997 par Peterson. Le MCI consiste en une phase intermédiaire au cours de laquelle le patient présente un déclin cognitif par rapport à ses capacités antérieures, avec une plainte dans un certain nombre de domaines des fonctions cognitives. C'est un stade intermédiaire entre le vieillissement normal et pathologique bien que tout MCI n'évolue pas systématiquement vers une démence. Selon la revue de Roberts et Knopman (2013), ayant inclus des études conduites notamment aux États-Unis, en Europe et en Australie, la prévalence de MCI dans la population des personnes âgées de 60 ans ou plus est de 16 à 20%. Selon l'étude de la cohorte PAQUID, l'incidence du MCI est de 9,9 pour 1000 personnes-année en France. Cette incidence est supérieure chez la femme (11,6 pour 1000 contre 8 pour 1000 chez les hommes) (Larrieu et al., 2002). Par ailleurs, le taux de conversion de MCI vers une démence varie de 8 à 15 % selon les études (pour revue, voir Petersen et al., 2016).

Bien que les troubles mnésiques soient majoritaires dans les MCI, d'autres fonctions cognitives comme le langage, les capacités visuo-spatiales, les fonctions exécutives, voire plusieurs domaines simultanément, peuvent être touchées. Ainsi on distingue : 1) le MCI « amnésique, domaine unique », 2) le MCI « amnésique, multiples domaines », 3) le MCI « non amnésique, domaine unique », 4) le MCI « non amnésique, multiples domaines » (pour revue, voir Petersen et al., 2016).

#### **II-5) Les démences**

La Classification Internationale des maladies 10<sup>ème</sup> révision (CIM-10), définit la démence comme : « un syndrome dû à une maladie du cerveau, généralement de nature chronique ou progressive, dans laquelle il y a perturbation de multiples fonctions corticales supérieures dont la mémoire, la pensée, l'orientation, la compréhension, le calcul, la capacité d'apprentissage, le langage et le jugement. La conscience n'est pas obscurcie. Les déficiences des fonctions cognitives sont généralement accompagnées, et parfois précédées, d'une détérioration du contrôle émotionnel, du comportement social ou de la motivation ».

Selon les chiffres de l'OMS, la démence touche 50 millions de personnes dans le monde, dont près de 60% vivent dans un pays à revenu faible ou intermédiaire (OMS, 2019).

Chaque année, on dénombre près de 10 millions de nouveaux cas. On estime dans l'ensemble de la population mondiale qu'entre 5 et 8% des personnes âgées de 60 ans et plus sont atteintes de démence à un moment donné (OMS, 2019). En France, la prévalence de démence chez les plus de 65 ans, est estimée entre 20 et 43/1000 patients respectivement dans les études des 3 cités et dans la cohorte PAQUID (Alpérovitch et al., 2002). Bien que l'âge soit le plus grand facteur de risque de démence connu, la démence n'est pas pour autant une conséquence inéluctable du vieillissement. Du reste, elle ne touche pas exclusivement les personnes âgées, puisque la démence d'apparition précoce (définie comme l'apparition des symptômes avant l'âge de 65 ans) représente jusqu'à 9% des cas (OMS, 2019). Plusieurs critères de diagnostic de démence ont été proposés. Le diagnostic de démence repose sur une évaluation clinique des fonctions cognitives du patient. Les critères du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5<sup>th</sup> Edition* (DSM-V), pour le diagnostic de démence requièrent la présence : 1) de plaintes cognitives de la part du patient ou d'un proche et 2) de troubles cognitifs dans un ou plusieurs domaines tels qu'évalués par des tests neuropsychologiques (American Psychiatric Association, APA, 2013).

Le syndrome démentiel peut être d'origine diverse. On distingue les démences dégénératives, non dégénératives et les démences mixtes. Les formes de démence dégénérative résultent de la physiopathologie des maladies neurodégénératives, la plus commune étant la démence du type Alzheimer qui serait à l'origine de 60 à 70% des cas de démence (Garre-Olmo et al., 2018). Les démences dégénératives comprennent également les formes à corps de Lewy, les démences fronto-temporales ou encore les démences associées à la maladie de Parkinson. Les formes de démences non dégénératives résultent d'une atteinte vasculaire suite à un accident vasculaire cérébral, de l'atteinte de certaines zones cérébrales, de la physiopathologie d'autres maladies (VIH...), de la consommation de médicaments ou d'alcool ou encore d'une cause inconnue. Les formes de démences mixtes concernent les patients qui sont affectés par deux types de démences d'origines diverses. La combinaison de démences la plus commune est une démence de type Alzheimer associée à une démence vasculaire.

Les troubles cognitifs lors des démences touchent divers domaines cognitifs selon le type de démence. A titre d'exemple, si dans la maladie d'Alzheimer, les troubles de la mémoire sont les plus perceptibles et que l'on voit s'installer progressivement les troubles des fonctions exécutives et de l'orientation, dans les démences fronto-temporales, le langage, l'orientation et le comportement ('apathie, le repli sur soi, l'inertie, le désintérêt) sont touchés (Kövari et al., 2000 ; Inserm 2020).

### **III) Troubles cognitifs et risque de chute**

Les premiers travaux qui se sont intéressés aux relations entre les chutes et la cognition remontent à la fin des années 1980 (Tinetti et al., 1988). Ces travaux ont montré que les sujets de 75 ans et plus présentant des troubles cognitifs avaient 5 fois plus de risque de chuter dans l'année. Cette hypothèse a ensuite été confirmée par de nombreuses études (pour revue, voir Puisieux et al., 2005 ; Montero-Odasso et al., 2012 & 2018 ; Muir et al., 2012 ; Ambrose et al., 2013 ; Amboni et al., 2013 ; Domingos et al., 2015 ; Allali et al., 2017 ; Lach et al., 2017 ; Zhang et al., 2019). Cette relation entre troubles cognitifs et chutes s'explique notamment par l'implication de processus cognitifs dans la marche. Dans cette partie, avant d'analyser en détails le lien entre les troubles cognitifs et le risque de chute nous présenterons les liens entre la cognition et la marche.

#### **III-1) Liens entre la cognition et la marche**

La plupart du temps, la marche est une action réalisée de façon complètement automatique (par exemple : emprunter la même route à pied tous les matins pour se rendre au travail). Elle nécessite l'utilisation de fonctions cognitives (attention, planification, prise de décision, ...) en cas de situations complexes lorsqu'il s'agit de modifier, d'inhiber, d'interrompre des actions en cours, de stopper des automatismes (pour reprendre notre exemple : décider d'emprunter une autre route, moins connue, pour être à l'heure malgré des travaux sur la route).

Les études permettant de mettre en évidence le lien entre cognition et marche reposent sur deux domaines : 1) les paradigmes de Double-Tâche (DT) et 2) les corrélations entre les performances de marche et les performances cognitives.

##### *III-1-1) Paradigmes de Double-Tâche*

Un paradigme de DT se définit par la réalisation seule puis simultanée de deux tâches, l'une dite « primaire » (ici, la marche), et l'autre dite secondaire (tâche motrice, visuelle, cognitive, ...) dont les performances sont quantifiées puis comparées entre les conditions en simple et double-tâche (Abernethy, 1988). Les paradigmes de DT reposent sur l'hypothèse que deux tâches réalisées simultanément interfèrent si elles utilisent un substrat anatomique cérébral et/ou un système fonctionnel identique. Dans le cas des DT de marche, l'interférence repose sur l'hypothèse de la mise en jeu conjointe de l'attention, ou plutôt d'un contrôle attentionnel (impliquant potentiellement fonctions attentionnelles, exécutives et/ou mémoire de travail).

Pour la majorité des DT, il est demandé au sujet de réaliser les deux tâches au mieux de leurs capacités, sans donner explicitement de priorité à l'une des deux. Le sujet décide seul, en fonction de la difficulté de réalisation de la condition de DT, de donner une priorité ou non à l'une des tâches, et de manière consciente ou non (Beauchet et Berrut, 2006).

Selon Beauchet et Berrut (2006), les interférences créées par les paradigmes de DT peuvent être expliquées par deux principaux modèles théoriques : l'attention divisée pour le modèle de partage des ressources attentionnelles ou l'attention focalisée pour le modèle dit « *bottleneck* » (goulot d'étranglement).

Selon le modèle de partages des ressources attentionnelles, lors de la DT, la réalisation de l'une des tâches se fait au détriment de l'autre. Ce modèle fait donc référence à l'attention divisée, qui répartit l'attention entre plusieurs stimuli. La répartition est alors fonction de la stratégie (consciente ou non) adoptée par le sujet et va dépendre de nombreux paramètres tels que la difficulté et la nature de la tâche réalisée en marchant (pour revue, voir Woollacott et Shumway-Cook, 2002).

En ce qui concerne le modèle dit « *bottleneck* », le sujet va focaliser son attention (volontairement ou non) sur une des deux tâches, créant ainsi un canal unique de traitement de l'information. Si les performances de DT sont dégradées, c'est qu'elles témoignent d'un dépassement des capacités attentionnelles (limitées au seul canal existant). En effet, le niveau attentionnel du sujet est alors trop limité pour traiter deux tâches à la fois. Lorsque les tâches partagent ce même canal de traitement de l'information, elles ne rentrent plus en concurrence mais sont traitées de manière concomitante. Notons qu'il existe des modèles pour rendre compte de l'amélioration des performances parfois observée lors de DT, basés non plus sur des capacités attentionnelles mais sur la synchronisation des rythmes de la marche et de la tâche secondaire (voir Bessot et al., 2012).

Si les sujets jeunes ont souvent de moins bonnes performances en double qu'en simple tâche, cette différence est plus marquée chez les personnes âgées. Les différentes études de DT chez les sujets âgés montrent globalement qu'ils ralentissent leur vitesse de marche lorsqu'ils réalisent une tâche concomitante (pour revue voir, Al-Yahya et al., 2010). Il faut préciser que la majorité des études utilisent le paramètre de la vitesse de marche pour quantifier les performances de marche. Une étude au laboratoire montre que contrairement à des séniors d'un âge compris entre 60 et 74 ans, ceux d'un âge supérieur à 75 ans, présentait une diminution significative des performances à une tâche de poursuite de cibles lors de la marche dès le plus faible niveau de complexité de cette tâche secondaire (Pothier et al., 2014).

Le « coût de la DT » (c-à-d, l'impact de la réalisation de la DT sur les performances obtenues lors des tâches testées séparément), qui est retrouvé dans la majorité des études chez les personnes âgées, s'expliquerait par des ressources attentionnelles qui se trouvent limitées pour répondre au besoin des deux tâches. Cela provoque ainsi la dégradation des performances à, au moins, une des tâches (modèle théorique des ressources attentionnelles partagées). Ce ralentissement peut être interprété comme une stratégie (consciente ou non) de priorisation de la marche en cas de DT, et ce pour éviter une éventuelle chute (Shumway-Cook et al., 1997).

### *III-1-2) Études corrélationnelles*

Si les premières études corrélationnelles qui ont analysé le lien entre les performances de marche et les performances à des épreuves cognitives se sont focalisées sur les performances cognitives globales (telles qu'évaluées par le MMSE), les études ultérieures se sont particulièrement intéressées au contrôle attentionnel commun à la marche et la cognition, et contiennent donc pour la plupart des tests d'évaluation des fonctions exécutives (pour revues, voir Yogev *et al.*, 2008 et Amboni *et al.*, 2013 ; Cohen et al., 2019). Ces études montrent pour la plupart que plus les performances aux tests de fonctions exécutives sont faibles, plus les performances de marche sont mauvaises. Diverses fonctions exécutives ont été impliquées : inhibition, flexibilité et recherche stratégique en mémoire. Ces données confirment que certaines situations de marche, complexes, nécessitent un contrôle attentionnel non négligeable.

### **III-2) Liens entre troubles cognitifs, trouble de la marche et risque de chute**

Depuis l'étude princeps de Tinetti et de ses collaborateurs (1988) qui avait montré que les sujets de plus de 75 ans, avaient 5 fois plus de risque de chuter lorsqu'ils avaient des troubles cognitifs, de nombreuses études ont confirmé l'augmentation du risque de chute en cas de troubles cognitifs (pour revue, voir Puisieux et al., 2005 ; Montero-Odasso et al., 2012 & 2018 ; Muir et al., 2012 ; Ambrose et al., 2013 ; Amboni et al., 2013 ; Domingos et al., 2015 ; Allali et al., 2017 ; Lach et al., 2017 ; Zhang et al., 2019). En outre, le nombre de chutes plus élevé lors de démences comme la maladie d'Alzheimer, que lors du vieillissement normal pourrait être en partie dû aux troubles cognitifs présents dans ces pathologies. De manière intéressante, les troubles des fonctions exécutives sont les troubles cognitifs les plus souvent associés à une augmentation du risque de chute (Herman et al., 2010 ; Segev-Jacobovski et al., 2011 ; Hsu et al., 2012). Cette relation entre troubles cognitifs et risque de chute s'expliquerait principalement par l'implication des processus cognitifs, et notamment du contrôle attentionnel, dans la marche développée ci-dessus.

Les effets des liens entre la cognition et la marche sur le risque de chute lors du vieillissement, ont été montrés par des études utilisant un paradigme de DT. Selon la revue de la littérature de Amboni et de ses collaborateurs (2013), il a été montré que les participants ayant une diminution de performances aux épreuves de DT présentent une augmentation du risque de chute. Selon l'étude de Yamada et de ses collaborateurs (2011) réalisée sur 1081 personnes âgées de 65 ans ou plus, les performances aux épreuves de DT sont un excellent prédicteur de futures chutes. Cette prédiction du risque de chute par les performances de DT, s'explique notamment par le coût de la DT sur les performances de marche qui seraient beaucoup plus important chez les personnes à risque de chute du fait de la diminution des capacités de fonctions exécutives et de contrôle attentionnel (pour revues voir, Montero-Odasso et al., 2012 & 2018). En effet les différents tests cognitifs (*ex*, soustraction progressive, génération de lettres de l'alphabet, poursuite de stimulus visuel) utilisés dans les DT impliquent des fonctions exécutives et un contrôle attentionnel.

***Résumé des données bibliographiques sur les chutes et les troubles cognitifs chez les personnes âgées.*** Les chutes touchent un nombre élevé de personnes âgées (au moins 35% des personnes âgées de 65 ans ou plus chutent chaque année). Les facteurs de risque de chute liés à l'individu incluent notamment les troubles neuromusculaires, les troubles sensoriels, les troubles de l'équilibre et de la marche ou encore certaines pathologies. D'autres facteurs de risque de chute concernent l'environnement et le comportement de l'individu et incluent notamment la consommation de médicaments sur laquelle nous reviendrons dans le prochain chapitre. Si la plupart des chutes chez les personnes âgées sont sans conséquences, d'autres peuvent engendrer des traumatismes graves dont les plus fréquents sont les fractures. Ces dernières chutes dites « graves » sont associées à des répercussions néfastes dont une augmentation des hospitalisations et des coûts économiques de la prise en charge des victimes, et, plus grave encore, une augmentation du taux de mortalité. En effet selon l'OMS (2018), 646 000 décès surviennent dans le monde chaque année des suites d'une chute accidentelle.

Les troubles cognitifs, quant à eux, sont également très fréquents chez les personnes âgées. En effet, avec l'âge, des difficultés cognitives peuvent apparaître et se manifestent principalement par des troubles mnésiques (mémoire épisodique, mémoire de travail), des troubles des fonctions attentionnelles (attention sélective) et des troubles des fonctions exécutives (inhibition et flexibilité).

En fonction du nombre de domaines cognitifs touchés et de leur gravité, les troubles cognitifs peuvent être légers ou causer une démence chez les personnes âgées. Selon les chiffres de l'OMS, 5 à 8% des personnes âgées de la population mondiale vivent avec une démence.

Il est également important de noter que les chutes et les troubles cognitifs ne sont pas uniquement fréquents chez les personnes âgées de 65 ans ou plus ; ils concernent également des jeunes séniors d'un âge inférieur à 65 ans.

Par ailleurs, le risque de chute chez les personnes âgées a été associé aux troubles cognitifs. En effet, il est bien reconnu maintenant que les personnes âgées avec des troubles cognitifs ont plus de risque de chuter que ceux n'ayant pas de troubles cognitifs. Ce lien entre troubles cognitifs et risque de chute a été expliqué notamment par l'implication des fonctions cognitives, notamment du contrôle attentionnel, dans la marche lors de certaines situations complexes.

## **PRISE DE MEDICAMENTS : FACTEUR DE RISQUE DE CHUTE, DE TROUBLES DE LA MOBILITE ET DE TROUBLES COGNITIFS CHEZ LES PERSONNES AGEES**

Les études épidémiologiques s'accordent sur le fait que les personnes âgées de 65 ans ou plus consomment un nombre important de médicaments. L'augmentation de la consommation médicamenteuse au cours du vieillissement est effective dès l'âge de 50 ans (voir figure 6). Cette augmentation est étroitement liée à une croissance du nombre de pathologies et de comorbidités au cours du vieillissement (Tamblyn et al., 2003). Cependant lors du vieillissement, les personnes âgées sont également vulnérables aux effets indésirables des médicaments à cause des changements physiologiques, notamment des fonctions hépatiques et rénales, liés au vieillissement. Parmi ces effets indésirables, on retrouve les troubles de la mobilité et les troubles cognitifs qui sont déjà des phénomènes de santé ayant des répercussions graves sur la qualité de la vie chez les personnes âgées. Dans ce travail de thèse, les troubles de la mobilité auxquels nous nous sommes intéressés sont les chutes et les troubles de l'équilibre et de la marche. Dans cette partie, nous allons revenir plus en détails sur l'association entre la prise de médicaments et les troubles de la mobilité d'une part, et les troubles cognitifs d'autre part. Nous aborderons notamment le rôle du nombre de médicaments consommés (c-à-d, l'effet de la polymédication) et ensuite plus spécifiquement le rôle de la nature des médicaments les plus associées à ces différents effets indésirables : la classe thérapeutique des psychotropes et la classe pharmacologique des médicaments à propriétés anticholinergiques (anti-muscariniques) (Campbell et al., 2009 ; Bloch et al., 2011 ; Fox et al., 2014 ; Stewart et al., 2020).

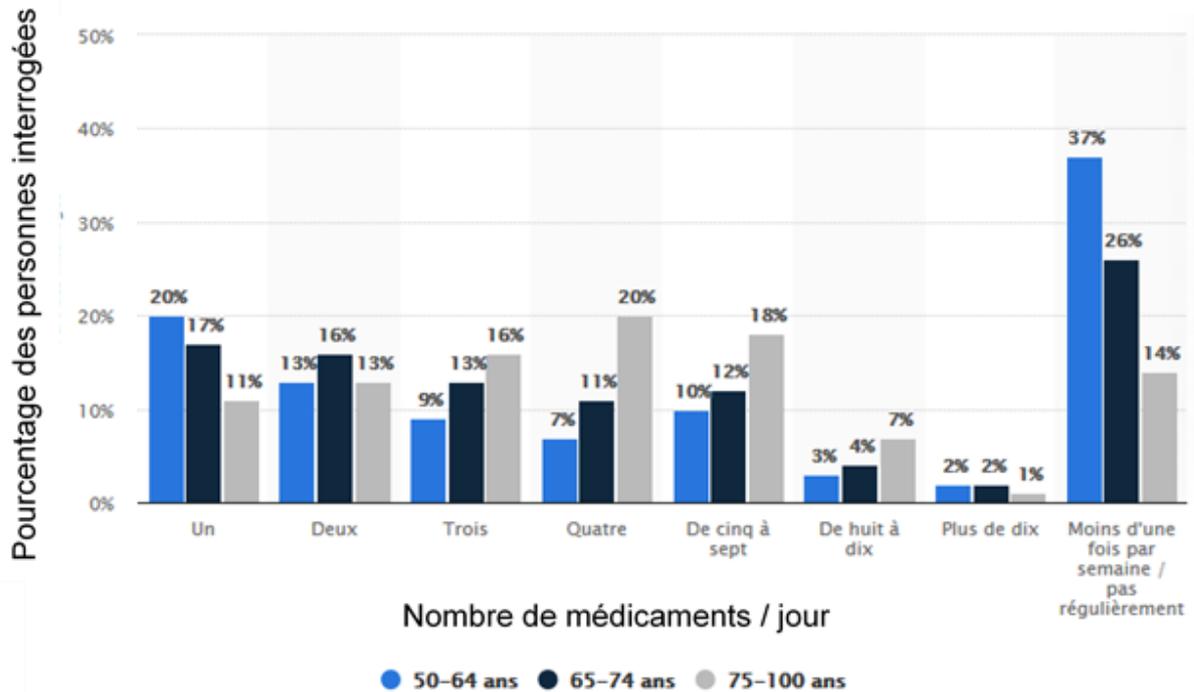


Figure 6. Nombre de médicaments consommés par jour par les seniors français en 2015, par âge (Statista 2020<sup>©</sup>)

*Ces données statistiques ont été obtenues suite à une enquête auprès de 3173 seniors âgées de 50 ans ou plus.*

### **I) Polymédication : risque de chute, troubles de l'équilibre et de la marche, troubles cognitifs**

La polymédication consiste en l'utilisation de plusieurs médicaments simultanément. Comme précisé ci-dessus, ce phénomène est fréquent chez les personnes âgées en raison d'une augmentation quasi-inévitable de la consommation médicamenteuse dans cette tranche d'âge. Il existe un manque de consensus quant aux facteurs à prendre en compte dans la définition de la polymédication. En effet, ces facteurs peuvent être soit quantitatifs (c-à-d, le nombre de médicaments consommés et les doses administrées) soit qualitatifs (c-à-d, l'usage de plusieurs médicaments inappropriés [dont le rapport bénéfice/risque est défavorable]). La définition d'ordre quantitatif est très utilisée, notamment dans le cadre des protocoles de recherche clinique. Toutefois, là encore, les différentes études sont divergentes sur la valeur seuil au-delà de laquelle on peut parler de polymédication. L'utilisation de la valeur seuil de 5 médicaments est la plus répandue dans les protocoles de recherche (Pire et al., 2009).

Nous présenterons dans cette partie, les principales études qui ont porté sur les relations existantes entre la polymédication et 1) le risque de chute, 2) les troubles de l'équilibre et de la marche et 3) les troubles cognitifs.

### **I-1) Polymédication et risque de chute.**

Comme précisé précédemment, l'une des premières études sur les facteurs de risque de chute a identifié la prise de médicaments comme l'un des facteurs de risque de chute (Tinetti et al., 1988). Le risque de chute élevé suite à une polymédication chez les personnes âgées a été depuis réprécisé dans de nombreuses études. En effet, en ce qui concerne la polymédication, en considérant des valeurs seuils allant de 4 à 10 médicaments, il a été montré que les personnes âgées de 60 ans ou plus vivant à domicile (Mizukami et al., 2013) ou hospitalisées en gériatrie (Lai et al., 2010 ; Gnjidic et al., 2012 ; Benett et al., 2014 ; Chen et al., 2014) et qui consomment un nombre de médicaments au-dessus du seuil (4 à 10) ont un risque plus élevé (OR [1,07-8,42] ; 95% IC, [1-15]) d'être victimes de chute que celles qui consomment un nombre de médicaments en-dessous de la valeur seuil.

Selon la revue de Huang et de ses collaborateurs (2012), les mécanismes d'action sous-tendant le rôle des médicaments dans le phénomène de chute seraient les suivants : effet sédatif, induction d'une hypotension orthostatique, induction d'un syndrome extrapyramidal (syndrome neurologique donnant lieu aux symptômes de tremblement de repos, d'akinésie [raréfaction de l'activité motrice] et d'hypertonie [rigidité]) ou encore des troubles de la conduction ou du rythme cardiaque (voir tableau 1).

Tableau 1. Mécanismes responsables du risque de chute induit par la consommation de médicaments. Données issues de Huang et al., 2012

<b>Mécanismes pouvant induire la chute</b>	<b>Classes de médicaments</b>
Effet sédatif	Psychotropes (tous confondus)
Syndrome extra pyramidal	Antipsychotiques
Effet sédatif	
Troubles de conduction et du rythme cardiaque	Antihypertenseurs
	Anti-arythmiques

**I-2) Polymédication et troubles de l'équilibre et de la marche.**

Peu d'études se sont intéressées aux effets de la polymédication sur l'équilibre et la marche chez les personnes âgées. Dans une étude américaine il a été montré que des personnes âgées de 72 ans ou plus vivant à domicile et qui consomment 5 médicaments ou plus ont des troubles de l'équilibre mesurés à l'aide du test de Tinetti (OR = 1,80 ; 95% IC 1,02-3,19) (Agostini et al., 2004). Dans une autre étude prospective avec une période de suivi de 7 ans, la polymédication (2 médicaments ou plus) chez des personnes âgées de 65 ans ou plus a également été associée à une diminution des performances à différents tests mesurant l'équilibre et la marche (marche sur trois mètres, levers de chaise répétés) (Pugh et al., 2007). Ce lien entre la polymédication et une augmentation des troubles de la marche a également été mis en évidence récemment au laboratoire en utilisant le test du TUG (OR = 3,50, 95% IC = 1,55–5,89) (Langeard et al., 2016).

**I-3) Polymédication et troubles cognitifs**

La polymédication est également associée à une augmentation du risque de troubles cognitifs. Selon Gnjidic et ses collaborateurs (2012), chez des personnes âgées de 70 ans ou plus vivant à domicile, le nombre de troubles cognitifs de type *Mild Cognitive Impairment* (MCI), était plus élevé chez les personnes qui consommaient 4 médicaments ou plus par jour que chez celles qui consommaient un nombre de médicaments < 4. Dans une autre étude chez des personnes âgées de 65 ans ou plus, Lai et ses collaborateurs (2012) ont par ailleurs montré que le nombre de démences chez les personnes qui utilisaient 5 médicaments ou plus était plus élevé que chez des personnes qui consommaient un nombre de médicaments < 5 (OR = 1,56 ; 95% IC, [1,23-1,46]). En accord avec ces études il a été récemment montré dans notre laboratoire que consommer 5 médicaments par jour, était à risque de troubles cognitifs pour les séniors (OR = 2,71, 95% IC 1,23–5,93) (Langeard et al., 2016). Toutes les études susmentionnées ont montré que l'association entre la polymédication et les troubles cognitifs, était indépendante du nombre de comorbidités. Il est important de préciser que les troubles cognitifs pourraient être inhérents aux pathologies présentes chez certaines personnes âgées, ou indépendants de pathologie mais néanmoins pré-existants, et donc non dus à la prise de médicaments.

Pour revenir à l'association entre la polymédication et le risque de chute, en plus des mécanismes d'action évoqués dans le tableau 1, qui seraient impliqués directement dans l'augmentation du risque de chute, le rôle de la polymédication dans le phénomène de chute pourrait être plus complexe. En effet, certains facteurs de risque de chute que nous avons décrits précédemment, notamment les troubles de l'équilibre et de la marche et les troubles cognitifs sont également affectés par la polymédication, comme décrit, ci-dessus (Agostini et al., 2004 ; Pugh et al., 2007 ; Gnjidic et al., 2012 ; Lai et al., 2012). Ainsi, l'augmentation du risque de chute, consécutive à la polymédication, pourrait être également due à une action de ces médicaments sur la marche, l'équilibre ou la cognition (voir figure 7).

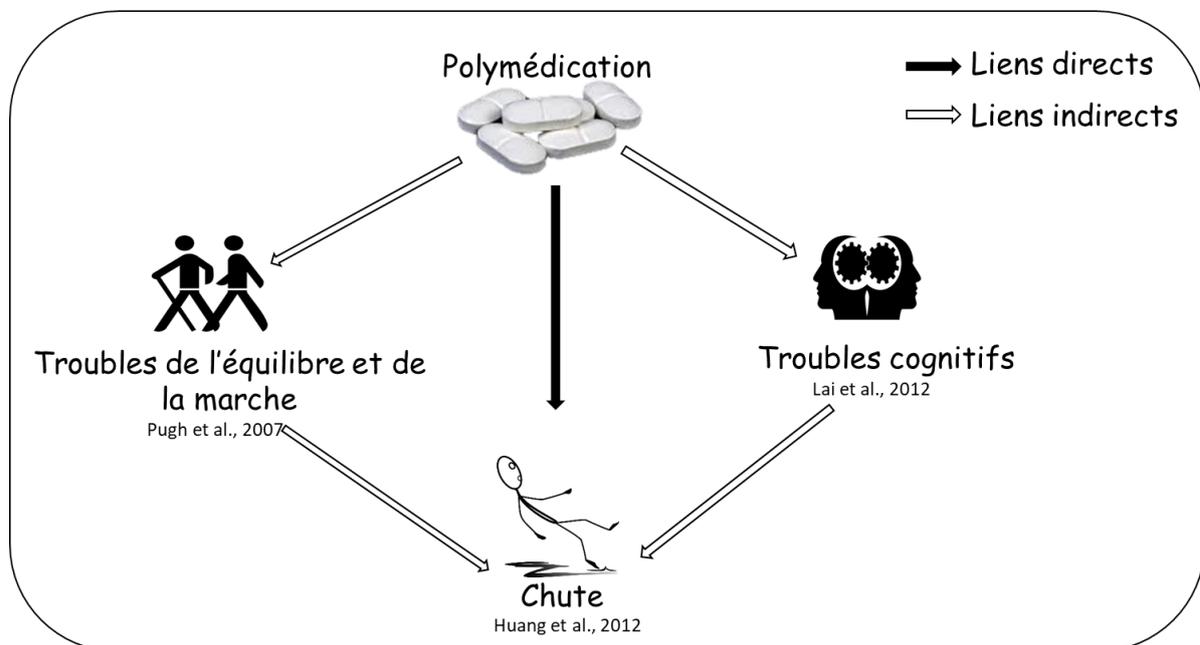


Figure 7. Liens entre polymédication et la survenue d'une chute chez les personnes âgées.

**Liens directs** : la polymédication augmente le risque de chute par un effet sédatif, l'induction d'un syndrome extrapyramidal, ou des troubles de la conduction et du rythme cardiaque. **Liens indirects** : l'action de la polymédication sur l'équilibre, la marche et la cognition pourraient également entraîner une augmentation du risque de chute.

**En résumé**, la polymédication chez les personnes âgées de 65 ans ou plus, est associée à : une augmentation du risque de chute, des troubles de l'équilibre et de la marche et des troubles cognitifs. Tous ces effets néfastes de la polymédication ont été décrits dans une population de personnes âgées de 65 ans ou plus. De manière intéressante, une étude récente dans notre laboratoire suggère que les effets néfastes de la polymédication (5 médicaments par jour) seraient plus précoces qu'initialement pensé et seraient observables dès l'âge de 55 ans (Langeard et al., 2016).

Ce résultat est particulièrement intéressant puisque la consommation de médicaments augmente déjà dès 55 ans et que les données épidémiologiques montrent que les chutes et les troubles cognitifs touchent également les jeunes séniors. Il est ainsi important de mieux comprendre le lien entre la consommation de médicament et les risques de chute et/ou de troubles cognitifs chez une population incluant des séniors dès l'âge de 55 ans. Cette problématique sera centrale dans le cadre des objectifs de cette thèse.

S'il est maintenant clairement reconnu que la polymédication, chez les personnes âgées, est à risque de chute, de troubles de l'équilibre et de la marche et de troubles cognitifs, il est également important de savoir si certaines classes de médicaments sont plus impliquées que d'autres dans ces différents effets néfastes. En effet les personnes âgées consomment des médicaments variés en raison de la polypathologie fréquente dans cette population.

De plus en plus d'études suggèrent que les psychotropes et les médicaments contenant des principes actifs à propriétés anticholinergiques seraient les médicaments les plus incriminés dans les effets néfastes des troubles de la mobilité et des troubles cognitifs chez les personnes âgées (pour revues, voir Leipzig et al., 1999 ; Brooks and Hoblyn 2007 ; Woolcott et al., 2010 ; Bloch et al., 2011 ; Campbell et al., 2009 ; Fox et al., 2014 ; Ruxton et al., 2015 ; Cardwell et al., 2015 ; Collamati et al., 2016 ; Gray et al., 2016 ; Andre et al., 2019 ; Andrade et al., 2019). Nous nous focaliserons donc sur les effets de ces deux types de médicaments (c-à-d psychotropes et médicaments contenant des principes actifs à propriétés anticholinergiques).

## **II) Psychotropes : risques de chute, troubles de l'équilibre et de la marche, troubles cognitifs**

Dans cette partie, après une définition et une classification des psychotropes, nous présenterons des données épidémiologiques de la consommation des médicaments psychotropes dans la population des personnes âgées et nous aborderons ensuite l'association entre la consommation de ces médicaments et 1) le risque de chute, 2) les troubles de l'équilibre et de la marche et 3) les troubles cognitifs.

## **II-1) Définition et classification**

Selon l’OMS, les médicaments psychotropes sont des substances chimiques qui « lorsqu’elles sont ingérées ou administrées, altèrent les processus mentaux, comme les fonctions cognitives ou l’affect ».

Plusieurs types de classifications de médicaments psychotropes ont été proposés et relèvent soit d’une notion juridique soit de l’effet pharmaco-thérapeutique des médicaments.

Selon la classification juridique, les psychotropes sont des substances répertoriées par la convention de l’Organisation des Nations Unies (ONU) de 1971, dans le cadre de l’établissement d’un protocole de contrôle de leur utilisation notamment en fonction du potentiel usage illicite d’une part, et de leur valeur thérapeutique d’autre part (ONU, 1971).

La classification des médicaments psychotropes en fonction de l’effet pharmaco-thérapeutique des substances est la plus utilisée. La plus connue est celle de Delay et Deniker (Delay et Deniker 1957) dans laquelle les psychotropes sont répertoriés en fonction de leur activité sur le SNC. On y distingue les psycholeptiques (c-à-d, qui entraînent une activité dépressur du SNC), les psychoanaleptiques (c-à-d, qui stimulent l’activité du SNC) et les psychodysleptiques (c-à-d, qui dévient l’activité du SNC). Dans ce manuscrit, nous utiliserons la classification « Anatomical Therapeutical Chemical » (ATC), une classification de médicaments recommandée par l’OMS. La classification ATC liste les médicaments en fonction de l’organe principal sur lequel ils agissent et selon leurs propriétés thérapeutiques, pharmacologique et chimique. Ainsi, dans les médicaments qui sont répertoriés comme des « substances agissant sur le système nerveux » on retrouve les médicaments présents dans la classification de Delay et Deniker (voir figure 8). Les médicaments agissant sur le SNC selon la classification ATC sont : les anesthésiques généraux, les analgésiques, les antiépileptiques, les antiparkinsoniens, les psycholeptiques, les psychoanaleptiques et les médicaments classés « autres ». Dans ce travail, les psychotropes seront donc considérés comme des médicaments agissants sur le système nerveux tels que listés dans la classification ATC, conformément à ce qui a été fait dans d’autres études (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2019)



Figure 8. Classification des médicaments agissant sur le système nerveux central (ATC, Vidal, 2020)

## II-2) Épidémiologie

La consommation de psychotropes est importante chez les personnes âgées, en lien avec un spectre d'utilisation large en fonction de la molécule psychotrope choisie (Beck et al., 2012). En effet, ils sont prescrits non seulement pour leur principal objectif thérapeutique mais aussi dans d'autres indications (*ex*, les anxiolytiques sont utilisés dans le traitement de l'anxiété mais sont également prescrits pour les problèmes de sommeil). La prescription de médicaments psychotropes a tendance à diminuer chez les personnes âgées, mais on note encore une consommation importante dans cette population : selon la cohorte PAQUID en France, 39,1 % des personnes âgées de 65 ans ou plus vivant à domicile et 66,4 % de celles vivant en institution consomment au moins un médicament psychotropes (Billioti de Gage et al., 2012). Par ailleurs, on note une consommation d'au moins un psychotrope chez 45% des séniors d'un âge compris entre 45 et 64 ans. Il a été rapporté que les médicaments psychotropes les plus consommés (9-12%) appartiennent à la famille chimique des benzodiazépines (Koyama et al., 2013 ; Olfson et al., 2015). Les benzodiazépines sont des molécules présentant une structure chimique commune formée d'un cycle diazépine fusionné avec un cycle benzène. Ces médicaments sont utilisés dans plusieurs indications thérapeutiques du fait de leurs propriétés anxiolytiques, hypnotiques, myorelaxantes ou encore anticonvulsivantes.

### **II-3) Psychotropes : risque de chute, troubles de la marche et de l'équilibre, troubles cognitifs**

#### *II-3-1) Psychotropes et risque de chute*

De nombreuses études observationnelles<sup>3</sup> se sont intéressées aux liens entre la consommation de médicaments psychotropes et le risque de chute chez les personnes âgées et concourent à valider un rôle préjudiciable de ces médicaments dans le phénomène de chute.

Trois méta-analyses ont étudié le rôle des médicaments psychotropes dans la survenue d'une chute. En 1999, Leipzig et ses collaborateurs ont analysé 40 articles différents (25% étant des données longitudinales prospectives), portant sur des études menées entre 1966 et 1996 ; les auteurs ont étudié le rôle des sédatifs/hypnotiques, des antidépresseurs et des neuroleptiques dans le risque de chute chez des personnes âgées de 60 ans ou plus. Les auteurs ont conclu que les consommateurs de psychotropes quels qu'ils soient, avaient environ 2 fois plus de risque d'être victimes de chute que ceux qui ne consomment pas de psychotropes (OR = 1,73 ; 95 % IC 1,52-1,97). Les OR varient de 1,48 pour les benzodiazépines à 1,66 pour les antidépresseurs (Leipzig et al., 1999). On note une majoration du risque de chute lorsque plusieurs médicaments psychotropes sont prescrits simultanément. La méta-analyse de Woolcott et de ses collaborateurs (2011) arrive aux mêmes conclusions quelques années plus tard en incluant 22 études (45% étant des études longitudinales prospectives) menées entre 1996 et 2007. Plus récemment, une autre méta-analyse, portant sur 71 études (45% étant des études longitudinales prospectives) au cours des mêmes années (1996 à 2007) conforte les données précédentes (OR = 1,78 95 % IC 1,57-2,01).

Cette revue rapporte par ailleurs que l'association entre les chutes et les médicaments psychotropes est plus importante chez les plus de 80 ans [Risque Relatif<sup>4</sup>, RR = 1,67] que chez les moins de 80 ans [RR = 2,23] (Bloch et al., 2011).

---

<sup>3</sup> Les recherches non interventionnelles comportent des actes ou des procédures définis par un arrêté. Dénuées de risques, elles ne modifient pas la prise en charge des participants, et tous les actes pratiqués et produits utilisés le sont de manière habituelle. Elles comprennent les **recherches observationnelles** : études portant sur l'observance des traitements, la tolérance à un médicament après sa mise sur le marché, les pratiques d'un centre de soins comparées à celles d'un autre etc (Inserm 2020).

<sup>4</sup> Le risque relatif (RR) et l'Odd ratio (OR) sont interprétés de la même manière. C'est-à-dire plus la valeur de RR augmente plus la probabilité de survenue de l'événement. A la différence de l'OR, le RR est utilisé dans des cas où la prévalence de l'événement dans la population est connue.

Le rôle préjudiciable des psychotropes dans le phénomène de chute est également observé dans une population de personnes âgées souffrant de pathologies. Martinez-Ramirez et ses collaborateurs (2014) ont en effet montré, dans leur étude observationnelle chez une population de patients de 65 ans ou plus atteints de la maladie de Parkinson, que la consommation de médicaments psychotropes appartenant à la classe thérapeutique des antidépresseurs (OR = 2,2 95% IC 1,3 – 3,8) ou à la famille chimique des benzodiazépines (OR = 2,0 95% IC 1,1 – 3,5) ou encore une association des deux (OR = 2,2 95% IC 2,0 – 8,3) est associée à la survenue d'une chute durant l'année précédant l'étude, et ce indépendamment des facteurs confondants utilisés comme covariables (âge, genre, durée de la maladie de Parkinson, score au test de TUG, utilisation d'autres médicaments). Selon la revue récente de Lapeyre Mestre et de ses collaborateurs (2017) qui a inclus 23 articles (23 % étant des études longitudinales prospectives) publiés entre 1990 et 2016, l'utilisation de médicaments psychotropes chez les personnes âgées de 65 ans ou plus et atteintes de démence, quel que soit le type de démence, est associée à une augmentation du risque de chute. Les benzodiazépines étaient là encore les médicaments à plus haut risque de chute (OR = 2,6 ; 95% IC 1,2 - 5,9). Il faut rappeler que la maladie de Parkinson et les démences sont déjà des facteurs de risque de chute. Ainsi l'augmentation du nombre de chutes, observée chez les personnes âgées, suite à la consommation de psychotropes serait une aggravation du risque de chute, inhérent à ces pathologies.

D'autres études plus récentes se sont intéressées, non plus au rôle des psychotropes de façon globale, mais aux effets des différentes classes de psychotropes dans la survenue de la chute. La revue de la littérature de Díaz-Gutiérrez et de ses collaborateurs (2017) confirme que la consommation de benzodiazépines chez les personnes âgées est associée à un risque de chute plus élevé que la consommation de médicaments appartenant aux autres classes de psychotropes. Elle montre en outre que l'augmentation du risque de chute est observée aussi bien lors de l'utilisation des benzodiazépines en monothérapie qu'en association avec d'autres médicaments.

Les mécanismes d'action responsables de l'augmentation suite à une consommation de psychotropes sont développés dans le tableau 1. Elles seraient dues à un l'effet sédatif bien connu des psychotropes, et également à l'induction d'un syndrome pyramidal (antipsychotiques) (Huang et al., 2012).

*II-3-2) Psychotropes : troubles de l'équilibre et de la marche*

La revue de la littérature de de Groot et ses collaborateurs (2013), incluant 88 études sur les médicaments psychotropes, a montré que la consommation de médicaments chez des personnes âgées de 65 ans ou plus, est associée à une diminution du contrôle postural tel qu'évalué essentiellement à l'aide d'une plateforme de force. Les psychotropes inclus dans cette revue sont : les antidépresseurs, les neuroleptiques et les benzodiazépines. Selon certains auteurs, les troubles de l'équilibre consécutifs à la prise des médicaments psychotropes seraient dus à des problèmes de vision, l'induction de syncopes ou encore l'endormissement (pour revue voir de Groot et al., 2013).

Aucune étude, à notre connaissance, ne s'est intéressée à l'effet des psychotropes sur la marche chez les personnes âgées alors qu'il est probable que certains d'entre eux perturbent les paramètres de marche, pouvant ainsi favoriser les chutes.

*II-3-3) Psychotropes et troubles cognitifs*

Il est connu depuis longtemps que l'utilisation prolongée de médicaments psychotropes peut induire des troubles cognitifs, en particulier des troubles de l'attention, de la vitesse de traitement de l'information et de la mémoire (pour revue, voir Stein et al., 1998). Plus particulièrement chez les personnes âgées, la consommation de longue durée de certains psychotropes, serait également à l'origine d'une augmentation des cas de troubles cognitifs (pour revue, voir Brooks and Hoblyn, 2007). Les psychotropes les plus associés à ces troubles cognitifs sont les benzodiazépines, les hypnotiques ou encore les antidépresseurs (Shinohara et al., 2016 ; Morraros et al., 2016). Ces troubles cognitifs consécutifs à la prise de médicaments psychotropes chez l'Homme ont été démontrés également dans des études chez l'animal après une administration aiguë et/ou chronique de psychotropes (Cole, 1986 ; Tomaz et al., 1993).

Par ailleurs, il a été montré dans plusieurs études de cohortes prospectives que des personnes âgées de 65 ans ou plus, qui consomment des médicaments psychotropes, présentent un risque plus élevé de développer une démence, que les personnes âgées non consommateurs (Pustinen et al., 2011 ; Gray et al., 2016).

Certaines études qui mettent en avant l'association positive entre l'utilisation de psychotropes et les démences soulèvent la possibilité d'un biais protopathique<sup>5</sup>, dans l'analyse de ces résultats (Billioti de Gage et al., 2014 ; Shash et al., 2016 ; Gromm et al., 2016). Ces études suggèrent ainsi que la prescription de psychotropes pourrait être la conséquence et non la cause des démences. Ce biais a été contrôlé dans certaines études de la méta-analyse de Billioti de Gage et de ses collaborateurs (2012) qui a inclus 10 études publiées entre 1998 et 2014, et qui a confirmé le lien entre la consommation de benzodiazépines et le risque de démence chez les personnes âgées. En effet, toutes les études de cette revue ont été effectuées suivant une analyse longitudinale avec des périodes de suivi allant jusqu'à 15 ans. De plus, dans certaines études de cette revue, l'initiation des benzodiazépines a eu lieu au moins 3 ans avant l'apparition de démence, minimisant ainsi le risque que les benzodiazépines soient prescrites pour soigner les signes cliniques prodromiques de la démence (Billioti de Gage et al., 2012 & 2014).

Par ailleurs, les différents types de psychotropes qui étaient les plus associés aux troubles cognitifs ont fait l'objet de quelques études. L'utilisation prolongée de benzodiazépines hypnotiques double le risque de démence, surtout chez les seniors âgés de 50 à 65 ans (Chen et al., 2012). De plus, une étude cas-témoins, taiwanaise, a rapporté un risque accru de démence consécutive à la consommation d'un hypnotique, le zolpidem, (Shih et al., 2015). Il a également été montré que la consommation d'antidépresseurs à long terme pourrait constituer un facteur de risque de développement d'une démence (pour revue, voir Kessing et al., 2012).

**En résumé**, la consommation à long terme de médicaments psychotropes, peut être à l'origine, d'une augmentation du risque de chute, de troubles de l'équilibre et de troubles cognitifs lors du vieillissement.

On remarque à nouveau que ces effets néfastes ont majoritairement été décrits chez les personnes âgées de 65 ans ou plus. La seule étude à notre connaissance qui s'est intéressée à cette association chez des jeunes seniors est celle de Chen et de ses collaborateurs (2012) qui a montré que le risque de démence est doublé, suite à la consommation de psychotropes chez des seniors d'un âge compris entre 50 et 65 ans.

---

<sup>5</sup> Le facteur suspecté (médicament) peut avoir été prescrit du fait des symptômes correspondant au début de l'affection étudiée : « l'exposition » n'est en fait qu'un marqueur précoce (ou la conséquence) du début de la maladie et non pas la cause.

Par ailleurs, contrairement à la polymédication de manière générale, peu d'études se sont intéressées à un effet de l'utilisation de plusieurs médicaments psychotropes consommés simultanément sur le risque de chute ou de troubles cognitifs. Il a été montré que l'utilisation de plusieurs médicaments psychotropes de manière simultanée augmentait le risque de chute et de troubles cognitifs chez les personnes âgées (Weiner et al., 1998 ; Hanlon et al., 2009 ; Johnell et al., 2016) mais ce lien n'a pas été testé pour les troubles de la marche. De plus, aucune étude ne montre s'il existe un seuil du nombre de médicaments psychotropes consommés, comme pour la polymédication, à partir duquel on observerait une augmentation du risque de chute, des troubles de l'équilibre et de la marche ou des troubles cognitifs.

Ces deux aspects (c-à-d, l'effet de la polymédication de psychotropes, l'effet des psychotropes chez une population de jeunes séniors d'un âge compris entre 55 et 65ans) seront abordés dans la première étude de ce travail de thèse.

### **III) Médicaments à propriétés anticholinergiques anti-muscariniques : risque de chute, troubles de l'équilibre et de la marche et troubles cognitifs chez les séniors**

La consommation de médicaments contenant des principes actifs à propriétés anticholinergiques de type anti-muscarinique est responsable de certains effets secondaires comme la sécheresse buccale, les troubles de la vision, les troubles urinaires, les confusions etc... Ces effets secondaires, qui peuvent être anodins dans une population jeune, peuvent constituer un sérieux handicap chez les personnes âgées en raison des changements physiologiques et pathologiques liés à l'âge. De plus, une quantité croissante de données montrent une association entre la consommation de ces médicaments et 1) l'augmentation du risque de chute, 2) les troubles de l'équilibre et de la marche et 3) les troubles cognitifs (pour revue, voir Campbell et al., 2009 ; Fox et al., 2014 ; Ruxton et al., 2015 ; Cardwell et al., 2015 ; Collamati et al., 2016 ; Gray et al., 2016 ; Andre et al., 2019 ; Andrade et al., 2019).

Dans un premier temps, après une présentation de l'épidémiologie de la consommation des médicaments à propriétés anticholinergiques, nous ferons un rappel théorique du système de neurotransmission cholinergique qui est la cible des médicaments à propriétés anticholinergiques.

Nous présenterons ensuite les différentes indications, les méthodes d'identification et de quantification de ces médicaments, et nous aborderons en dernière position l'association entre la consommation de ces médicaments et 1) le risque de chute, 2) les troubles de l'équilibre et de la marche et 3) les troubles cognitifs.

Les médicaments à propriétés anticholinergiques sont des médicaments contenant une ou plusieurs molécules dotées de la capacité de bloquer l'effet de l'acétylcholine en inhibant de manière compétitive les récepteurs cholinergiques nicotinique ou muscarinique (Lechevallier et al., 2006). La majorité de ces médicaments prescrits en clinique pour les patients agissent sur le récepteur muscarinique. Dans la suite, pour faciliter la lecture de ce manuscrit, et bien qu'il s'agisse d'un abus de langage dans certains cas, nous utiliserons le terme « médicament anticholinergique » pour désigner tous les médicaments contenant des principes actifs à propriétés anticholinergiques de type anti-muscarinique.

### **III-1) Épidémiologie**

Les médicaments anticholinergiques, malgré certains effets néfastes qui leur sont associés chez les personnes âgées, sont couramment prescrits dans cette population (Ferret et al., 2017). En effet, plusieurs études ont montré une forte prévalence de la prescription de ces médicaments chez les personnes âgées : aux Etats-Unis 20 à 50% de la population des personnes âgées de 65 ans ou plus consomment au moins un médicament anticholinergique (pour revue voir, Campbell et al., 2009). En France, de Gernay et ses collaborateurs (2015) ont récemment montré que la consommation des médicaments anticholinergiques chez des personnes âgées de 65 ans ou plus a diminué de façon significative entre 2006 et 2015 (45,6% en 2006 vs 33,2 % en 2015) mais reste toutefois élevée (voir figure 9).

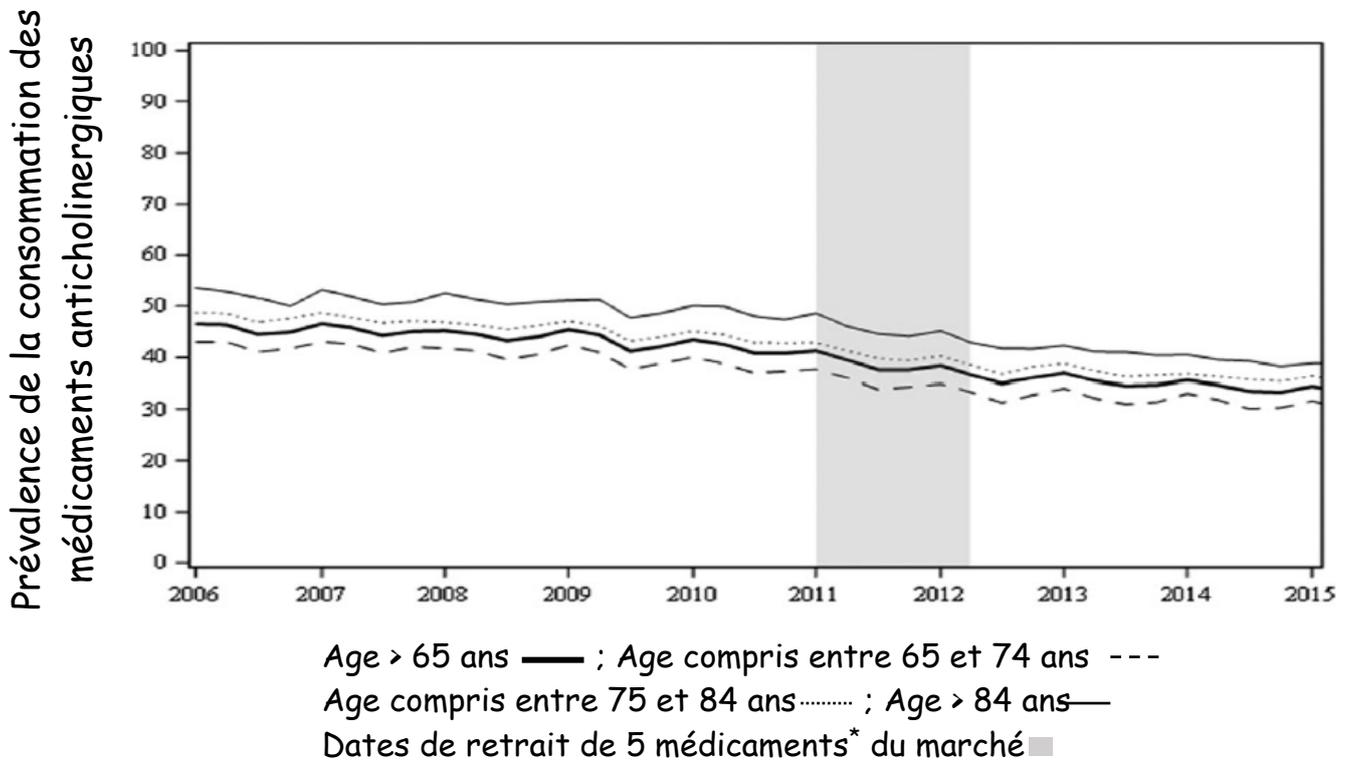


Figure 9. Prévalence (en %), du nombre de personnes consommant au moins un médicament anticholinergique en France, durant la période de 2006 à 2015 (de Germay et al.,2019) ©

\*Acépromazine, acéprométazine, dextropropoxyphène, dexchlorphéniramine, et méthocarbamol

La consommation des médicaments anticholinergiques n'est pas récurrente que chez les plus âgés ; elle est également fréquente chez des séniors jeunes. En effet, selon la revue systématique de Andre et de ses collaborateurs (2019), 7 à 57,3% des sujets âgés de 50 ans ou plus consomment au moins un médicament anticholinergique.

D'autres études se focalisant uniquement sur les personnes âgées souffrant de pathologies notamment de troubles cognitifs, de plaintes mnésiques et/ou de la maladie d'Alzheimer, ont montré que ces derniers sont plus exposés aux médicaments anticholinergiques (17 à 50%) que la population générale des personnes âgées (Grande et al., 2017 ; Dauphinot et al., 2017 ; Green et al., 2018).

Comme nous le verrons plus en détails, plus loin dans ce manuscrit, l'action pharmacologique principale de la majorité de ces médicaments n'est pas de type anticholinergique. C'est ainsi que parmi les médicaments anticholinergiques les plus consommés, plusieurs appartiennent à diverses classes thérapeutiques. Selon l'étude de de Germay et de ses collaborateurs (2019), 60% des médicaments anticholinergiques consommés par les personnes âgées de 65 ou plus entre 2006 et 2015 sont des médicaments agissant sur le SNC selon la classification ATC. En termes de principes actifs, le dextropropoxyphène (opioïde antalgique) avant son retrait du marché, le domperidone (antagoniste de la dopamine, utilisé dans le traitement des troubles gastro-intestinaux), le tramadol et la codéine (2 opioïdes antalgiques) et le desloratadine (antihistaminique), étaient les médicaments anticholinergiques les plus consommés (voir figure 10). La consommation du tramadol et de la codéine a connu l'augmentation la plus élevée (7%) durant la période de l'étude, et en 2015 le tramadol était le médicament ayant des propriétés anticholinergiques le plus consommé par les personnes âgées de 65 ans ou plus (voir figure 10).

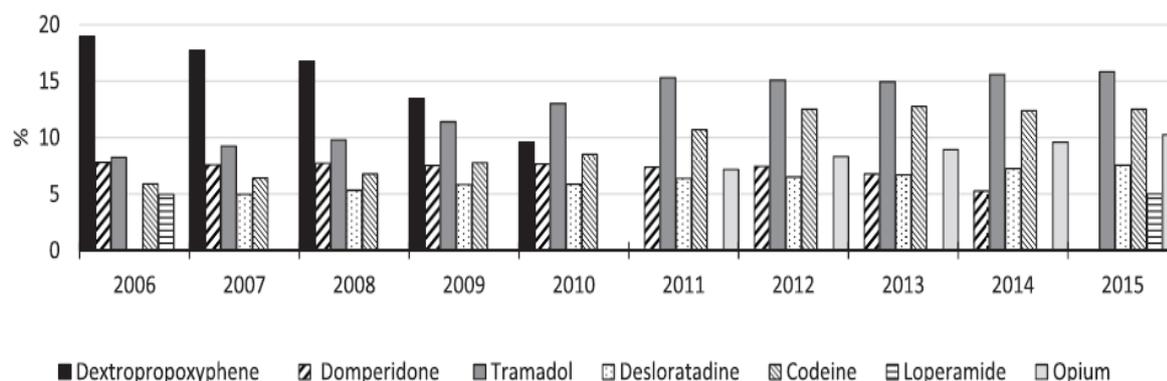


Figure 10. Les 5 médicaments anticholinergiques les plus consommés en France chez les personnes âgées de 65 ans ou plus entre 2006 et 2015 (de Germay et al.,2019) ©

### III-2) Rappel théorique du système cholinergique

Dans cette partie, après une définition du système cholinergique, nous aborderons les différentes voies cholinergiques, les récepteurs cholinergiques et leurs localisations et enfin le lien entre le système cholinergique et le vieillissement d'une part, puis les fonctions cognitives d'autre part.

*III-2-1) Définition*

Le système cholinergique est un système qui synthétise et libère l'acétylcholine, le premier neurotransmetteur à avoir été découvert et qui reste à ce jour au cœur des préoccupations de nombreux professionnels (médecins, pharmacologues, chercheurs ...), notamment en raison de la multiplicité de ses effets et de son utilité dans le développement des stratégies thérapeutiques. L'acétylcholine est synthétisée dans les neurones cholinergiques par acétylation entre la choline d'origine exogène ou endogène, grâce à l'action de l'enzyme choline-acétyltransférase. Le neurotransmetteur est ensuite stocké dans les vésicules synaptiques et, après libération dans la fente synaptique, se lie aux récepteurs cholinergiques. L'inactivation du neurotransmetteur se fait par dégradation enzymatique par l'acétylcholinestérase (voir Figure 11).

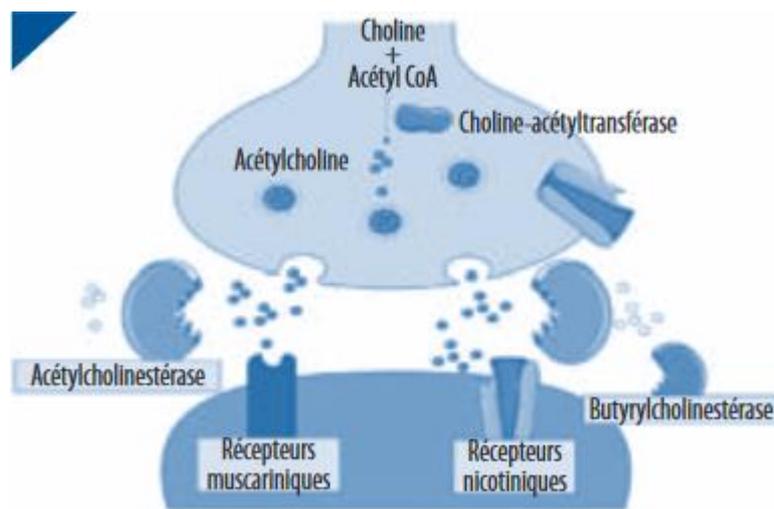


Figure 11. La synapse cholinergique (Bordet, 2009<sup>©</sup>)

*L'acétylcholine est synthétisée par la réaction enzymatique entre l'acétyl co-enzyme A et la choline. Le neurotransmetteur est ensuite libéré dans la fente synaptique et se lie aux récepteurs muscarinique ou nicotinique.*

*III-2-2) Distribution des neurones cholinergiques*

Les neurones cholinergiques sont principalement : les motoneurons, les interneurons du striatum et les neurones cholinergiques cérébraux à projection diffuse.

Les motoneurons sont responsables du contrôle de la motricité et leurs corps cellulaires se trouvent soit au niveau du tronc cérébral soit au niveau de la corne ventrale de la moelle épinière (Zoli, 2000). Les interneurons du striatum établissent les connexions entre les structures-sous corticales (Zoli, 2000). Selon la classification de Mesulam en 1989, les neurones cholinergiques à projection diffuse proviennent de noyaux organisés en huit sous-groupes distincts par leur localisation et leurs projections dans le SNC (Mesulam et al., 1989). Les principaux noyaux de ces sous-groupes se trouvent dans le télencéphale ventral (le noyau basal de Meynert, la bande diagonale de Broca et le noyau septal médian) et dans le tronc cérébral (le noyau pédonculo-pontin et le noyau tegmental latéro-dorsal). Les neurones issus de ces noyaux cholinergiques se projettent principalement au niveau du cortex cérébral, de l'hippocampe, du striatum et de l'amygdale (voir figure 12).

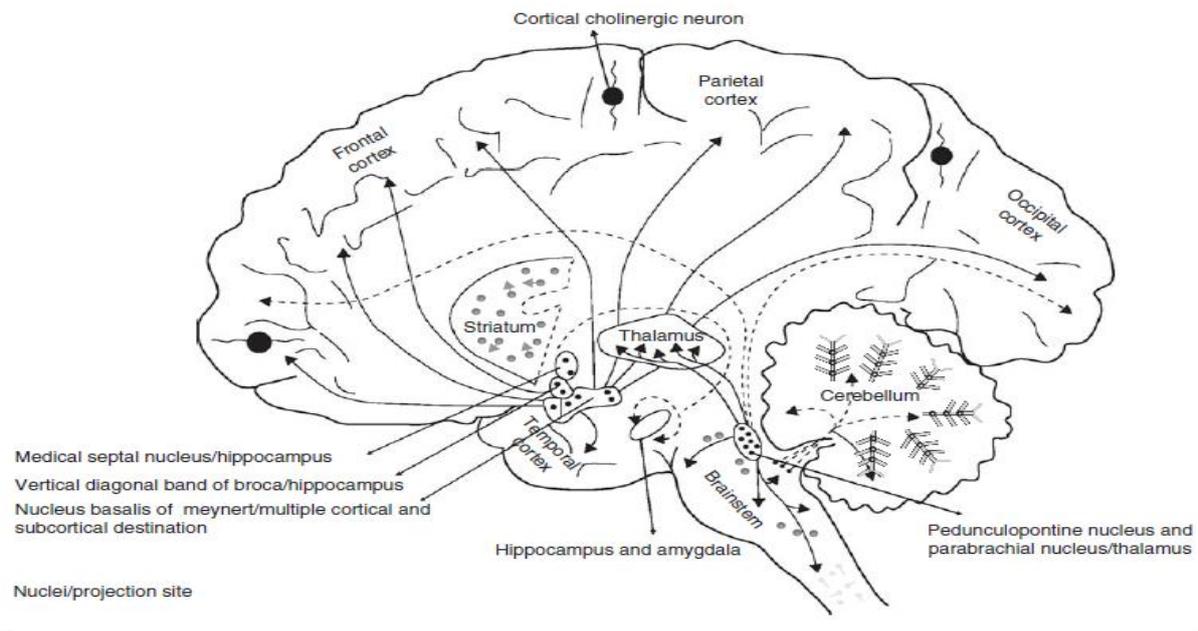


Figure 12. Noyaux cholinergiques et leurs projections principales dans le système nerveux central (Gerretsen et al.,2011) ©

*Les projections de neurones cholinergiques dans le système nerveux central proviennent du télencéphale ventral et du tronc cérébral. Elles se dirigent notamment vers le cortex, l'hippocampe, le thalamus, le striatum et l'amygdale.*

*III-2-3) Les récepteurs cholinergiques et leurs localisations*

Il existe deux types de récepteurs cholinergiques : les récepteurs nicotiniques et les récepteurs muscariniques.

Les récepteurs nicotiniques sont ionotropiques avec une perméabilité pour les ions sodium et calcium. Ils sont formés de 5 sous-unités organisées autour d'un canal ionique. On distingue différents types de sous-unités constitutives des récepteurs nicotiniques dont 9 de type alpha ( $\alpha_1 - \alpha_9$ ) et 4 de type beta ( $\beta_1 - \beta_4$ ) pour les récepteurs au niveau central. En ce qui concerne les récepteurs au niveau périphérique, on distingue également les récepteurs des sous-unités delta et gamma et epsilon. Les sous-unités constituant les récepteurs nicotiniques peuvent être homomérique ou hétéromérique. Les principaux agoniste et antagoniste de ce récepteur sont respectivement la nicotine et le curare.

Les récepteurs muscariniques sont quant à eux métabotropiques, couplés à la protéine G. On en distingue 5 sous-types (M1 à M5) ; les sous-types M1, M3 et M5 sont couplés à une protéine  $G_q$  qui active la phospholipase C et mobilise le calcium intracellulaire par la voie de la protéine kinase C (PKC). Les sous-types M2 et M4 sont couplés à une protéine  $G_i/0$  qui inhibe l'adénylate cyclase. L'agoniste principal et l'antagoniste principal de ce type de récepteur sont respectivement la muscarine et l'atropine.

Les 2 types de récepteurs cholinergiques nicotiniques et muscariniques sont localisés aussi bien au niveau périphérique qu'au niveau central. Au niveau central, ils sont localisés notamment dans le cortex, l'hippocampe ou encore dans le striatum (Levey et al., 1991 ; pour revue, voir Gotti et al., 1997) en raison des projections des noyaux cholinergiques dans ces régions (voir tableau 2 pour la localisation des différents sous-types de récepteurs cholinergiques et les fonctions correspondantes).

Tableau 2. Localisations des récepteurs cholinergiques dans le système nerveux central et au niveau périphérique (Bordet et al., 2009 ; Lebois et al., 2016 ; Csajka et al., 2017 ; Verma et al., 2018)

Types de récepteurs		Localisation	Fonctions principales
Muscariniques	M1	Hippocampe, Striatum, Cortex, Amygdale Ganglions de la base	↑Mémoire et Apprentissage
		Tube digestif Muscles lisses (bronches)	↑Sécrétion Bronchoconstriction
	M2	Télocéphale, tronc cérébral	Autorécepteurs
		Cœur, vaisseaux Muscles lisses	↓Fréquence cardiaque ↓Conduction cardiaque ↑Contraction des muscles
	M3	Peu retrouvés dans le cerveau	
		Cœur, vaisseaux Muscles lisses (vessie +++, bronches) Glandes (salivaires+++)	Synthèse du monoxyde d'azote Contraction du détrusor Sécrétion de la salive
M4	Striatum, Hippocampe, Cortex, ganglions de la base	Analgésie, catalepsie	
M5	Substance noire	↑Libération de dopamine Dilatation artérielle	
Nicotiniques	( $\alpha_4$ ) <sub>2</sub> ( $\beta_4$ ) <sub>3</sub>	Cortex	Régulation fonctions cognitives
	( $\alpha_7$ ) <sub>5</sub>	Sites présynaptiques	Régulation de libération de neurotransmetteurs
	( $\alpha_1$ ) <sub>2</sub> $\beta_1$ $\delta$ $\xi$	Muscle strié	Contraction musculaire
	( $\alpha_1$ ) <sub>2</sub> ( $\beta_1$ ) <sub>3</sub>	Ganglions végétatifs	Excitateurs

L'activation des récepteurs cholinergiques au niveau central conduit essentiellement à un rôle modulateur et de régulation de l'activité d'autres systèmes de neurotransmission comme les systèmes dopaminergique, sérotoninergique, noradrénergique et glutamatergique (Gerretsen et al., 2011). Ces récepteurs sont également impliqués dans la modulation de plusieurs fonctions cognitives que nous détaillerons plus loin.

Au niveau périphérique, tout le système parasympathique (pré- et post-ganglionnaire) est cholinergique tandis que seuls les neurones pré-ganglionnaires du système sympathique sont cholinergiques. L'activation des récepteurs nicotiniques est responsable du fonctionnement de la jonction neuromusculaire au niveau du muscle strié. Certains organes effecteurs comme les glandes exocrines, le muscle cardiaque ou encore les muscles oculomoteurs contiennent également des récepteurs cholinergiques essentiellement muscariniques (Gerretsen et al., 2011)

### *III-2-4) Système cholinergique et fonctions cognitives*

Les neurones cholinergiques sont impliqués dans le contrôle de plusieurs fonctions cognitives en raison de leur distribution dans le SNC (voir figure 12) et de leur rôle modulateur de plusieurs systèmes de neurotransmission. Nous allons nous intéresser ci-dessous aux liens entre le système cholinergique et les fonctions cognitives les plus souvent affectées au cours du vieillissement telles que décrites dans le chapitre 1, notamment : les fonctions mnésiques, les fonctions attentionnelles et les fonctions exécutives.

#### III-2-4-1) Les fonctions mnésiques

Plusieurs études pharmacologiques tant chez l'Homme que chez l'animal ont montré qu'une réduction de l'activité du système cholinergique, notamment par la scopolamine qui est un antagoniste des récepteurs muscariniques, entraîne des troubles mnésiques (Preda et al., 1993 ; Mauri et al., 1994 ; Hasselmo and McGaughy, 2004 ; pour revue Klinkenberg and Blokland, 2010 ; Volpato and Holzgrabe, 2018). De plus, l'importance du système cholinergique dans la mémoire a été décrite dans de nombreuses études qui ont montré une corrélation entre le dysfonctionnement et/ou la dégénérescence des neurones cholinergiques et les troubles mnésiques dans plusieurs pathologies, notamment dans la maladie d'Alzheimer (Bartus et al., 1982 & 2000, pour revue voir Terry et al., 2003). Cette corrélation a été expliquée par les atteintes des projections des neurones cholinergiques au niveau des structures cérébrales, telles que l'hippocampe, qui sont indispensables pour les processus d'apprentissage et de mémorisation (pour revues voir, Fibiger et al., 1991 et Barak et al., 2009 ; Gerretsen et al., 2011).

#### III-2-4-2) Les fonctions attentionnelles

De nombreuses études ont montré que la lésion des noyaux cholinergiques du télencéphale ventral, notamment celle du noyau basal de Meynert, entraîne un déficit d'attention chez le rongeur et le primate non humain (Robbins et al., 1989 ; McGaughy et al., 1996 ; Chiba et al., 1999 ; Turchi et al., 2001).

Ce lien entre système cholinergique et fonctions attentionnelles a également été démontré dans des études pharmacologiques, aussi bien chez l'animal que chez l'Homme, qui suggèrent que l'administration des antagonistes des récepteurs nicotiniques et muscariniques sont associées à une diminution de l'attention à l'inverse des molécules pro-cholinergiques qui augmentent les capacités attentionnelles (Furey et al., 2000 ; pour revues voir Sarter et al., 2003 et Deco et Thiele 2009 ; Rockem et al., 2010 ; pour revue voir Logue et al., 2013). De plus il a été démontré que les projections des neurones cholinergiques au niveau du tronc cérébral notamment, sont impliqués dans l'éveil (Gerretsen et al., 2011).

#### III-2-4-3) Les fonctions exécutives

Selon des études pharmacologiques aussi bien chez l'animal que chez l'Homme, l'administration d'antagonistes de récepteurs nicotiniques et muscariniques de manière systémique ou intracérébrale (chez l'animal) entraîne une altération des fonctions exécutives mesurées par des tests d'évaluation des capacités d'inhibition et de flexibilité cognitive (pour revues voir, Logue et al., 2013 et Prado et al., 2017). Ce lien a également été mis en évidence dans les études de neuroanatomie fonctionnelle qui montrent qu'une lésion des noyaux de projections cholinergiques chez l'animal, le noyau basal notamment, entraîne également une altération des fonctions exécutives (pour revue, voir Prado et al., 2017).

#### III-2-5) Système cholinergique et vieillissement

Le vieillissement est accompagné de modifications physiologiques qui touchent également le fonctionnement des systèmes de neurotransmission. On remarque ainsi une diminution de l'activité des neurones cholinergiques au cours du vieillissement (Schliebs et Arendt, 2006). En effet, il a été montré que l'activité de l'enzyme de synthèse de l'acétylcholine et des facteurs neurotrophiques dans les noyaux cholinergiques est considérablement diminuée au cours du vieillissement (pour revues voir Bartus et al., 1982 ; Schliebs et Arendt 2011). Il a également été montré que la vulnérabilité aux effets de la scopolamine, augmente avec l'âge, en raison d'une diminution des performances cognitives plus marquée (Tariot et al., 1996).

Par ailleurs, Il existe de nombreuses études portant sur le rôle du système cholinergique dans les pathologies rencontrées couramment lors du vieillissement. « L'hypothèse cholinergique de la maladie d'Alzheimer » a été la plus étudiée et suggère que la physiopathologie de la maladie est accompagnée d'une dégénérescence des neurones cholinergiques.

Cette hypothèse évoquée pour la première fois en 1982 dans l'étude de Bartus et de ses collaborateurs, citée ci-dessus, a par la suite été confirmée dans de nombreuses études (pour revues voir, Bartus, 2000 ; Fibiger et al., 1991 ; Francis et al., 1999 et Hampel et al., 2018). Des travaux portant sur cette hypothèse, ont permis de mettre en évidence les liens entre le système cholinergique et les fonctions mnésiques et attentionnelles en raison de la fréquence de ces troubles dans les symptômes de la maladie d'Alzheimer (pour revues voir Voytko et al., 1996 ; Fibiger et al., 1991 et Bartus 2000 ; Bordet, 2009).

### **III-3) Classification et indications des médicaments contenant des principes actifs à propriétés anticholinergiques**

Dans cette partie nous aborderons la classification des médicaments anticholinergiques, les différentes indications pour lesquelles ils sont prescrits et enfin les méthodes d'identification et de quantification utilisées pour les caractériser.

Les médicaments anticholinergiques sont classés en fonction du récepteur cholinergique sur lequel ils agissent. Ainsi les différents types de médicaments anticholinergiques ont, soit des propriétés anti-nicotiniques, soit des propriétés anti-muscariniques.

#### *III-3-1) Médicaments à propriétés anti-nicotiniques*

Les médicaments anticholinergiques à propriétés anti-nicotiniques sont essentiellement utilisés lors des chirurgies ou lors des soins intensifs comme myorelaxants dans le but de bloquer la jonction neuromusculaire ou encore à des fins anesthésiques (*ex*, Pancuronium, Succinylcholine) (Gerresten et al., 2011). Ils sont également utilisés dans les protocoles de recherche pour les mêmes objectifs. Il existe très peu de médicaments ayant une propriété anti-nicotinique qui sont prescrits aux patients en dehors des indications chirurgicales et (*ex*, Bupropion [antidépresseurs], Mecamylamine [antihypertenseurs]).

#### *III-3-2) Médicaments à propriétés anti-muscariniques*

La majorité des médicaments anticholinergiques qui sont prescrits aux patients sont anti-muscariniques. **Ainsi les médicaments anticholinergiques dont il sera question dans la suite de ce manuscrit ont tous une propriété anti-muscarinique.** L'activité anticholinergique des médicaments n'est cependant pas toujours leur principale action pharmacologique.

***Les médicaments à propriétés anticholinergiques (anti-muscariniques) principales***

Ces médicaments sont prescrits pour les indications suivantes :

- l'hyperactivité vésicale qui est une pathologie se manifestant par une urgence urinaire laquelle est réduite grâce aux traitements avec des médicaments anticholinergiques (*ex*, Oxybutinine) ;
- les maladies pulmonaires obstructives chroniques dans lesquelles l'activité anticholinergique des médicaments est utilisée pour diminuer la constriction des voies pulmonaires qu'on retrouve fréquemment chez les asthmatiques notamment (*ex*, Ipratopium Bromure ; Tiotropium Bromure) ;
- la maladie de Parkinson dans laquelle l'activité anticholinergique des médicaments est utilisée pour diminuer les symptômes de tremblement et de rigidité (*ex*, Trihexyphenidyl; Biperidene) ;
- les troubles gastro-intestinaux dans lesquelles l'activité anticholinergique est utilisée comme antispasmodiques musculotropes (*ex*, Mébéverine) ;
- les troubles visuels dans lesquels les anticholinergiques agissent comme des mydriatiques locaux (*ex*, Atropine)

***Les médicaments à propriétés anticholinergiques (anti-muscariniques) annexes***

De nombreux autres médicaments à propriété anticholinergique ont une action pharmacologique principale qui n'est pas de type anticholinergique. Ces médicaments appartiennent ainsi à diverses classes thérapeutiques de médicaments, notamment les diurétiques, les antiarythmiques, les antipsychotiques, les myorelaxants ou encore les antalgiques. Contrairement aux médicaments utilisés principalement pour leurs effets anticholinergiques, ces propriétés anticholinergiques sont le plus souvent méconnues des prescripteurs (Fick et al., 2003). La majorité des médicaments anticholinergiques consommés par les personnes âgées font partie de cette catégorie. Comme cela avait été évoqué ci-dessus, le tramadol qui est un analgésique opioïde est l'un des médicaments anticholinergiques les plus consommés par les personnes âgées de 65 ans ou plus en France (de Germay et al., 2019).

### **III-4) Méthodes d'identification des médicaments anticholinergiques et quantification de leur charge anticholinergique de type anti-muscarinique**

Il existe différentes méthodes d'identification des médicaments anticholinergiques particulièrement pour ceux dont l'activité anticholinergique n'est pas l'action pharmacologique principale. Cependant, il n'y a à ce jour aucun consensus sur la meilleure méthode permettant de mettre en évidence ces médicaments. Dans la pratique clinique, certains médicaments dont la prescription est considérée comme inappropriée chez les personnes âgées, les médicaments anticholinergiques y compris, peuvent être identifiés à l'aide des guides de prescription des médecins. En effet, la polymédication étant un phénomène récurrent chez les personnes âgées, certains guides de prescriptions ont été élaborés sur la base de l'avis d'experts (gériatres, pharmaciens, pharmacologues etc.) et se présentent sous forme de listes de médicaments potentiellement inappropriés et à éviter chez les personnes âgées. Certaines de ces listes permettent ainsi d'identifier les médicaments anticholinergiques : *the Beers Criteria of potentially inappropriate drugs in elderly* publiés aux États-Unis en 1997 et régulièrement mis à jour ou encore la liste de Laroche en France (voir Annexe). Cependant il est indispensable de quantifier le niveau d'activité anticholinergique de chaque médicament afin d'en étudier notamment les effets néfastes dans les populations vulnérables pour mieux identifier les médicaments les plus à risque. Certaines méthodes ont ainsi été développées dans la littérature sous forme d'échelles dans le but de quantifier la charge anticholinergique des médicaments anticholinergiques. Ces échelles sont surtout utilisées dans les protocoles de recherche mais peu par les cliniciens. Ces échelles confèrent à chaque médicament anticholinergique un score qui correspond à sa charge anticholinergique. Plusieurs échelles ont été développées dans la littérature ; dans le cadre de ce travail de thèse, nous allons présenter les 4 échelles les plus utilisées selon une revue récente de la littérature (pour revue, voir Salahudeen et al., 2015).

#### **III-4-1) L'échelle des médicaments anticholinergiques (Anticholinergic Drug Scale [ADS], Carnahan et al., 2002). (Annexe)**

Cette échelle, développée par Carnahan et son équipe en 2002 et remise à jour en 2006 est basée sur la méthode de dosage radioimmunologique de Tune et Cole (1980). Ce dosage permet de mesurer l'activité anticholinergique des médicaments dans le sérum (AAS). L'AAS permet de mesurer l'activité anticholinergique des médicaments et de leurs métabolites actifs dans un prélèvement de sérum chez un sujet, en mesurant leur affinité pour le récepteur muscarinique de l'acétylcholine, *in vitro*.

La valeur de l'AAS est exprimée en équivalent atropine (moles équivalent atropine / quantité de volume) qui est utilisée ici comme une valeur de référence puisqu'étant l'antagoniste principal du récepteur muscarinique. Plus l'AAS est élevée, plus la charge anticholinergique est élevée. Un score est ensuite attribué à chaque médicament en fonction de la valeur de l'AAS :

- score de 0, pas de propriété anticholinergique connue
- score de 1, potentiel anticholinergique faible démontré
- score de 2, potentiel anticholinergique modéré démontré
- score de 3, potentiel anticholinergique élevé démontré

III-4-2) L'échelle du risque cognitif lié aux anticholinergiques, (Anticholinergic Cognitive Burden [ACB], Boustani et al., 2008). (Annexe)

Cette échelle résulte d'une revue de la littérature concernant toutes les études entre 1966 et 2007 qui ont évalué les effets néfastes des médicaments anticholinergiques sur la cognition (Boustani et al., 2008). Ensuite, sur la base de l'avis d'un panel d'experts (gériatres, pharmaciens, chercheurs), les médicaments ont été classés selon leur charge anticholinergique en combinant : l'activité *in vitro* démontré par l'AAS, les effets néfastes sur la cognition selon la revue de la littérature et leur capacité à traverser ou non la barrière hématoencéphalique (BHE). On distingue ainsi :

- score de 0, ces médicaments sont considérés comme n'ayant aucun effet anticholinergique délétère sur la cognition
- score de 1, ces médicaments sont considérés comme ayant un possible effet anticholinergique délétère sur la cognition. Ce sont des médicaments ayant un effet anticholinergique démontré *in vitro* par leur affinité pour le récepteur muscarinique ou par le calcul du niveau AAS, mais sans preuves d'effet délétère sur la cognition dans la littérature
- scores de 2 et 3, ces médicaments sont considérés comme ayant un effet anticholinergique délétère modéré (score 2) ou sévère (score 3) sur la cognition. Ce sont des médicaments ; i) dont l'activité anticholinergique *in vitro* a été démontré par l'AAS, ii) dont les effets délétères sur la cognition ont été identifiés dans la littérature et iii) qui traversent la BHE.

III-4-3) L'échelle du risque anticholinergique (Anticholinergic Risk Scale [ARS])  
(Rudolph et al., 2008) (Annexe)

L'échelle ARS est similaire à l'échelle ACB. Dans un premier temps, les 500 médicaments les plus prescrits dans un centre de santé aux États-Unis (*Veterans Affairs Boston Healthcare System*) ont été identifiés par un gériatre et 2 pharmaciens en recherchant une potentielle activité anticholinergique. Ensuite l'activité anticholinergique a été confirmée par : 1) une revue de la littérature (MEDLINE) et 2) une recherche dans la base de données « micromedex » (base de données en ligne sur les caractéristiques de tous les médicaments autorisés par la *Food and Drugs Administration, FDA*, l'*European Medicine Agency, EMA*) pour une comparaison aux effets placebo 3) le calcul de la constante de dissociation (pKi) des médicaments en fonction de leur affinité, *in vitro*, pour les récepteurs muscariniques en utilisant *KiBank Database* (Roth et al, 2000). Un score anticholinergique est attribué ensuite à chaque médicament préalablement identifié :

- score de 0, aucune propriété anticholinergique connue
- score de 1, potentiel anticholinergique faible, risque faible
- score de 2, potentiel anticholinergique moyen, risque modéré,
- score de 3, potentiel anticholinergique élevé, risque majeur

III-4-4) L'index de la charge médicamenteuse (Drug Burden Index [DBI]) (Hilmer et al., 2007)

Cette échelle permet d'identifier, en plus des médicaments anticholinergiques, ceux ayant des propriétés sédatives. C'est une échelle qui est basé sur une liste de médicaments identifiés dans deux bases de données de prescriptions pour professionnels de santé (Nissen, 2004 ; Duplay 2004) comme étant des médicaments anticholinergiques ou ayant des propriétés sédatives. Un score DBI est ensuite calculée pour chaque médicament en fonction de l'équation suivante :  $DBI = \Sigma \frac{D}{\partial + D}$  (D est la dose journalière consommée et  $\partial$  est la dose journalière recommandée). La dose journalière recommandée peut être celle de la FDA ou celle utilisée dans la population d'étude selon les pratiques de chaque pays. La valeur de la DBI pour un médicament est comprise entre 0 et 1 ; plus la valeur est élevée, plus la charge anticholinergique et/ou sédatif du médicament, en fonction de sa dose, est forte. Dans certains protocoles de recherche, la contingence anticholinergique est utilisée dans le calcul du score de DBI quand seuls les effets des médicaments anticholinergiques sont évalués.

Contrairement aux trois autres échelles, la DBI ne prend pas en compte le calcul de l'affinité des molécules pour le récepteur muscarinique.

### **III-5) Consommation des médicaments à propriétés anticholinergiques (anti-muscariniques) : risque de chutes, troubles de l'équilibre et de la marche et troubles cognitifs**

Les effets indésirables des médicaments anticholinergiques ont été largement étudiés en particulier chez les personnes âgées chez lesquelles ils peuvent entraîner une détérioration de la qualité de vie comme précisé précédemment. De plus en plus de données récentes suggèrent qu'il existe chez les personnes âgées, une association entre la consommation des médicaments anticholinergiques et les effets néfastes suivant : le risque de chute, les troubles de l'équilibre et de la marche et les troubles cognitifs. Nous décrivons ci-dessous les principales études qui ont évalué chacun de ces effets néfastes des médicaments anticholinergiques.

Pour ce faire, nous décrivons pour chaque type d'effet néfaste, les principaux effets observés dans les études, les différentes méthodes d'évaluation des médicaments anticholinergiques, les méthodes d'évaluation des paramètres étudiés (chute, équilibre, marche et cognition), les effets des médicaments anticholinergiques sur le long terme et enfin les hypothèses sur les mécanismes d'action responsables de ces effets.

Les échelles utilisées pour identifier les médicaments anticholinergiques varient selon les différentes études. En outre, certaines études se sont intéressées au nombre de médicaments anticholinergiques consommés, et d'autres à la charge anticholinergique cumulée des médicaments (c-à-d, la somme des scores de tous les médicaments anticholinergiques consommés, tels qu'identifiés par les différentes échelles). L'utilisation de l'un ou l'autre de ces deux paramètres revêt une importance particulière dans l'interprétation des résultats. En effet, la charge anticholinergique cumulée renseigne sur l'effet additif des médicaments anticholinergiques consommés en prenant en compte le niveau d'activité anticholinergique de chaque médicament tandis que le nombre de médicaments renseigne sur l'effet additif des médicaments quel que soit leur niveau d'activité anticholinergique.

*III-5-1) Médicaments à propriétés anticholinergiques (anti-muscariniques) et risque de chute*

Le tableau 3 résume les principales études qui se sont intéressées au lien entre la consommation de médicaments anticholinergiques et le risque de chute chez les personnes âgées (pour revues voir, Cardwell et al., 2015 ; Ruxton et al., 2015 ; Collamati et al., 2016 ; Stewart et al., 2020).

Toutes les études décrites dans le tableau 3, à l'exception de 2 d'entre elles, ont montré que les personnes âgées qui consomment des médicaments anticholinergiques sont plus victimes de chute que celles qui n'en consomment pas. Plus la charge anticholinergique cumulée des médicaments augmente, plus le risque de chute augmente. Toutes les études ont montré que cette association est indépendante, notamment du nombre de comorbidités ou encore du statut cognitif. Les deux études qui n'ont pas montré de lien entre la consommation de médicaments anticholinergiques et le risque de chute suggèrent que cette absence d'effet serait due à l'influence de ces covariables dont certaines (maladie de Parkinson, ostéoporose, diabète, incontinence urinaire...), seraient en effet plus à risque de chute que la consommation de médicaments en soi (Fraser et al., 2014 ; Marcum et al., 2015). L'augmentation du risque de chute associée à la consommation des médicaments anticholinergiques semble dépendre du milieu de vie des personnes âgées étant donné que celles qui vivent en institution sont plus affectées que celles qui vivent à domicile (OR respectivement, [1,26-1,9] et [1,1-1,6]). Les antidépresseurs et les antipsychotiques ont été identifiés dans l'une des études comme les classes thérapeutiques de médicaments anticholinergiques qui seraient les plus associées au risque de chute (Marcum et al., 2016).

Par ailleurs, le lien entre la consommation de médicaments anticholinergiques et le risque de chute a été également étudié dans des populations de personnes âgées hospitalisées en gériatrie (Dauphinot et al., 2014 ; Jean-Bart et al., 2017) souffrant de dépression (Chatterjee et al., 2016), de maladies psychiatriques (Aizenberg et al., 2002), de troubles cognitifs de type MCI ou encore de démence de tout type (Green et al., 2019). Ces études, montrent également que les consommateurs de médicaments anticholinergiques sont plus victimes de chutes que les non consommateurs (OR = 1,13 et HR compris entre 1,9 et 2,6). Il faut rappeler que dans cette population, l'effet des médicaments anticholinergiques ne fait qu'aggraver le risque de chute qui est souvent déjà associé à ces pathologies.

Onze études sur les 16 recensées dans le tableau 3, ont utilisé une méthodologie longitudinale avec des périodes de suivi allant de quelques jours à quelques années, et montrent que le lien entre la consommation de médicaments anticholinergiques et la survenue de chute persiste sur le long terme.

Parmi les mécanismes d'actions responsables du rôle des médicaments dans le phénomène de chute évoqué dans le tableau 1 (voir page), on peut supposer que l'activité anticholinergique des médicaments soit responsable de l'hypotension orthostatique ainsi que des troubles de la conduction et du rythme cardiaque. En effet, au niveau périphérique, les récepteurs muscariniques sont situés en abondance au niveau du cœur (voir tableau 2). Par ailleurs, comme décrit précédemment (voir page 37), l'augmentation du risque de chute en présence de troubles cognitifs, est bien connue. Compte tenu de l'importance du système cholinergique et des récepteurs muscariniques, dans les fonctions cognitives, l'on peut également supposer que les effets des médicaments anticholinergiques sur les fonctions cognitives peuvent entraîner une augmentation du risque de chute.

**En résumé**, plus la charge anticholinergique cumulée des médicaments consommés augmente, plus le nombre de chute augmente. Cependant, aucune étude ne s'est intéressée à cet effet délétère en fonction du nombre de médicaments anticholinergiques consommés. En outre, la nature observationnelle de toutes ces études ne permet pas de conclure quant à une relation de cause à effet, et les médicaments anticholinergiques n'étaient pas les seuls médicaments consommés par les personnes âgées inclus dans ces études. Cependant toutes ces études montrent une forte association entre la consommation de médicaments anticholinergiques et le risque de chute notamment avec des ORs élevé (1,1-2,7) et suggèrent également que cette association persiste sur le long terme.

Là encore, le rôle des médicaments anticholinergiques lors des chutes a été majoritairement décrit chez des personnes âgées de 65 ans ou plus, mis à part 2 études qui ont inclus des jeunes séniors (40-65 ans). L'une de ces 2 études montre que plus la charge anticholinergique cumulée des médicaments augmente, plus le risque de chute augmente, comme chez les séniors âgés tandis que la deuxième n'avait pas trouvé d'effet significatif de la consommation des médicaments anticholinergiques sur le risque de chute. Le peu d'études chez les séniors de cet âge est étonnant puisqu'ils sont également exposés à la consommation de médicaments anticholinergiques et les chutes sont par ailleurs également fréquentes dès l'âge de 55 ans comme indiqué dans les données épidémiologiques.

Il serait donc important d'étudier de plus près le rôle des médicaments anticholinergiques dans le phénomène de chutes dans une population incluant des séniors d'un âge compris entre 55 et 65 ans.

En outre, aucune étude n'a déterminé s'il existait un niveau seuil du nombre de médicaments ou de la charge anticholinergique cumulée des médicaments consommés, au-delà duquel, l'on observerait une augmentation du risque de chute. Ce type de donnée peut s'avérer important en pratique clinique et permettrait d'identifier une consommation de médicaments anticholinergiques pouvant être considérée comme raisonnable vis-à-vis de leurs effets néfastes.

Code couleur pour la lecture des tableaux :

Etudes transversales

Etudes longitudinales

Comparaison consommateurs vs non consommateur de médicaments anticholinergiques

Effets de l'augmentation de la consommation de médicaments anticholinergiques

Auteurs	Type d'étude	Population	Échelle anticholinergique	Évaluation des chutes	Analyses et Résultats	
<b>Jamieson et al 2017</b>	Transversale	N = 71 859 Age ≥ 65 ans Vivant à domicile Nouvelle Zélande	<b>Échelle DBI</b>	Analyse du nombre de chutes dans les 3 mois précédents l'étude	Plus la <b>charge anticholinergique cumulée, augmente</b> ↘ plus le <b>nombre de chutes augmente</b>	<b>(OR= 1,11 (1,07–1,15) ; 1,27 (1,22–1,32) 1,41 (1,32–1,50))</b> <i>p</i> < 0,001
<b>Naharaci et al 2020</b>		N = 537387 Age ≥ 65 ans Vivant à domicile Nouvelle Zélande	<b>Échelle ACB</b>	Nombre de chutes dans les 12 mois précédant l'étude		<b>(OR= 2,71-3,84 95% IC (1,25–9,93)</b> <i>p</i> < 0,01
<b>Nishtala et al 2014</b>		N = 520 Age ≥ 65 ans Vivant à domicile Turquie	<b>Échelle DBI</b>	Nombre de chutes pendant la période de suivi	Une <b>charge anticholinergique cumulée élevé (DBI&gt;0)</b> ↘ <b>augmentation de la probabilité de chute</b> IRR = <b>1,56 95 % CI (1,476–1,651)</b> , <i>p</i> < 0,001	

Tableau 3. Effets de la consommation des médicaments anticholinergiques sur le risque de chute lors du vieillissement

OR : Odd Ratio ; IRR : Incident Rate Ratio ; DBI : Drug Burden Index ; ACB : Anticholinergic Cognitive Burden

Tableau 3 suite

Auteurs	Type d'étude	Population	Échelle anticholinergique	Évaluation des chutes	Analyses et Résultats
<b>Chatterjee et al 2016</b>	Transversale	N = 202260 Age ≥ 65 ans Syndrome dépressif États-Unis	<b>Échelle ADS</b>	Nombre de chutes avec fracture dans les 12 mois précédant l'étude	Consommateurs de médicaments anticholinergiques ↘ <b>augmentation de fracture suite à une chute</b> comparés aux non consommateurs ( <b>OR = 1,14</b> , 95% IC = 1,11–1,17) $p < 0,001$
<b>Green et al 2019</b>		N = 10698 Age ≥ 65 ans Vivant à domicile Statut cognitif : normal ou MCI États-Unis	<b>Échelle ACB</b>		Une <b>charge anticholinergique cumulée élevée</b> (ACB ≥ 2) ↘ <b>augmentation de la probabilité de chute (HR<sup>6</sup> = 1,56-2,06</b> ; 95% CI 1.16–2.83) $p < 0,001$

OR : Odd Ratio; HR : Hazard Ratio ; ADS : Anticholinergic Drugs Scale; MCI : Mild Cognitive Impairment; ACB : Anticholinergic Cognitive Burden

<sup>6</sup> Le Hazard Ratio (HR) peut être interprété de la même manière que l'odd ratio (OR). Plus il est élevé, plus la probabilité de survenue de l'événement est élevée. A la différence de l'OR le HR s'utilise dès lors que l'on est en présence de données censurées, c'est-à-dire des temps d'événement inconnus à causes de durées de suivi différentes selon les patients.

Tableau 3 suite

Auteurs	Type d'étude	Population	Échelle anticholinergique	Évaluation des chutes	Analyses et Résultats	
<b>Berdot et al 2009</b>	Longitudinale	N = 6434 Age ≥ 65 ans Vivant à domicile France	<b>Liste de Laroche et Beers Criteria</b>	Nombre de chutes dans les 12 mois précédant l'étude (ou la période de suivi)	Consommateurs de médicaments anticholinergiques ↪ <b>augmentation du nombre de chutes</b> comparés aux non consommateurs	<b>OR = 1,6</b> 95 % IC (1,2–2,1), <i>p</i> < 0,001
<b>Marcum et al 2015</b>		N = 2948 Age = 70-79 ans Vivant à domicile États-Unis	<b>Beers Criteria</b>	Nombre de chutes répétées (≥ 2) dans les 12 mois précédant l'étude		<i>p</i> < <b>0,05</b>
<b>Marcum et al 2016</b>		N = 61451 Age = 65-79 ans Vivant à domicile États-Unis	<b>Echelle ADS</b>	Nombre de chutes répétées (≥ 2) dans les 12 mois précédant l'étude		<b>(OR = 2.00,</b> 95 % IC (1.73–2.32), <i>p</i> < 0,001

OR : Odd Ratio; ADS : Anticholinergic Drugs Scale

Tableau 3 suite

Auteurs	Type d'étude	Population	Échelle anticholinergique	Évaluation des chutes	Analyses et Résultats
<b>Fraser et al 2014</b>	Longitudinale	N= 7753 Age ≥ 50 ans Dom. Canada	<b>Échelle ARS</b>	Nombre de chutes pendant la période de suivi	Consommateurs de <b>médicaments anticholinergiques</b> ↗ augmentation du nombre de chutes comparés aux non consommateurs (OR = 1,45-1,54 95 % IC (1,14–1,98) <i>p</i> < 0,001 Ce résultat n'est pas indépendant des covariables
<b>Jean-Bart et al 2017</b>		N = 374 Age ≥ 65 ans Hospitalisés en gériatrie <sup>a</sup> France	<b>Échelle ADS et DBI</b>	Nombre de chutes avec fracture dans les 12 mois précédant l'étude	Pas d'effet du nombre ni du score anticholinergique des médicaments (échelles ADS et DBI) sur le risque de chute
<b>Wilson et al 2011</b>		N= 602 Age ≥ 70 ans Inst. Australie	<b>Échelle DBI</b>	Nombre de chutes dans les 12 mois précédant l'inclusion (ou la période de suivi)	Plus la <b>charge anticholinergique cumulée, augmente</b> ↘ plus le <b>nombre de chutes augmente</b> <b>DBI &gt; 0 IRR = 1.61</b> 95 % IC (1.17–2.23) ; <b>DBI ≥ 1 IRR = 1.90</b> 95 % IC (1.30–2.78)] <i>p</i> < 0,01

*OR* : Odd Ratio ; *DBI* : Drug Burden Index ; *ARS* : Anticholinergic Risk Scale ; *Inst* : Vivant en institution ; <sup>a</sup>*Durée (20-60 jours), Démence de tout type, Maladie de Parkinson, Syndrome dépressif, Anxiété, Cancer, Hypertension, Diabète* ; *IRR* : Incident Rate Ratio [L'IRR) peut être interprété de la même manière que l'odd ratio (OR). Plus il est élevé, plus la probabilité de survenue de l'événement est élevée. A la différence de L'OR, le IRR];

Tableau 3 suite

Auteurs	Type d'étude	Population	Échelle anticholinergique	Évaluation des chutes	Analyses et Résultats	
<b>Aizenberg et al 2002</b>	Longitudinale	N = 414 Age ≥ 65 ans Troubles Psychiatriques États-Unis	<b>Échelle ABS</b> , [Shilo et al., 1999]	Nombre de chutes pendant la période de suivi	Plus la <b>charge anticholinergique cumulée, augmente</b> ↘ plus le <b>nombre de chutes augmente</b>	$p < 0,05$
<b>Landi et al 2014</b>		N = 1490 Age ≥ 65 ans Inst. Italie	<b>Échelle ARS</b>			<b>OR = 1.26 ;</b> 95% IC (1.13-1.41) $p < 0,01$
<b>Dauphinot et al 2014</b>		N = 337 Age ≥ 65 ans Hospitalisés en gériatrie <sup>a</sup> France	<b>Échelle DBI</b>			<b>HR = 2.9</b> 95%IC (1,1–7,1) $p$ < 0,05

OR : Odd Ratio ; HR : Hazard Ratio; ADS : Anticholinergic Drug Scale ; DBI : Drug Burden Index ; ABS Anticholinergic Burden Score ; Inst : Vivant en institution

Tableau 3 Suite

Auteurs	Type d'étude	Population	Échelle anticholinergique	Évaluation des chutes	Analyses et Résultats	
<b>Suehs et al 2019</b>	Longitudinale	8 ans N = 414 Age = 65-89 ans Incontinence urinaire États-Unis	<b>Échelle ACB</b>	Nombre de chutes pendant la période de suivi	Plus la <b>charge anticholinergique cumulée augmente</b> ↘ plus le <b>nombre de chutes augmente</b>	( <b>OR = 1,04-1,31</b> 95% IC = 1,00–1,36) $p < 0,001$
<b>Tan et al 2020</b>		20 ans en moyenne N = 1490 Age = 40-79 ans Vivant à domicile États-Unis				( <b>HR = 1,20-1,39</b> ; 95% IC (1,09-1,60) $p < 0,001$ )

*OR : Odd Ratio ; HR: Hazard Ratio; ACB: Anticholinergic Cognitive Burden*

*III-5-2) Médicaments anticholinergiques (anti-muscariniques) et troubles de l'équilibre et de la marche*

Les principales études selon 3 revues récentes de la littérature portant sur le lien entre la consommation de médicaments anticholinergiques et les troubles de l'équilibre et de la marche sont représentées dans le tableau 4 (pour revue voir, Fox et al., 2014 ; Cardwell et al. 2015 ; Collamati et al., 2016).

L'évaluation de l'équilibre et de la marche a été effectuée notamment par : le test de marche sur 15 mètres, le lever de chaise, l'évaluation de la force musculaire (Hilmer et al., 2009 ; Wilson et al., 2010 ; Gnjidic et al., 2009). Une seule étude a utilisé le test du TUG (Gnjidic et al., 2012). Cinq études ont évalué l'autonomie des participants dans l'exécution des activités de la vie quotidienne, notamment, toilette personnelle, mobilité à domicile, montée des escaliers, se nourrir etc. (Lowry et al., 2012 ; Landi et al., 2014 ; Boccardi et al., 2016 ; Sura et al., 2016 ; Brombo et al., 2018).

Toutes les études du tableau 4 rapportent que les consommateurs des médicaments anticholinergiques ont des performances faibles aux différents tests mesurant l'équilibre et la marche comparés aux non consommateurs. Trois études montrent que plus la charge anticholinergique cumulée des médicaments augmente, plus les performances d'équilibre et de la marche sont diminuées (Nebes et al., 2007 ; Gnjidic et al., 2009 ; Wilson et al., 2010). Ces résultats sont indépendants des covariables utilisés dans les analyses statistiques notamment, l'âge, le sexe, le nombre de comorbidités, le niveau socioculturel, l'indice masse corporelle etc. On remarque en outre que les personnes âgées qui vivent en institution sont plus affectées par ces effets néfastes que celles vivant à domicile.

Par ailleurs, Cao et ses collaborateurs (2007) ont montré que chez des sujets ayant une dépendance dans l'exécution des activités de la vie quotidienne, la consommation des médicaments anticholinergiques est associée à une diminution de l'équilibre, de la vitesse de marche et également de la force musculaire. En outre, chez des personnes âgées hospitalisés dans les services gériatriques, souffrant de troubles cognitifs légers de type MCI ou de démence notamment de la maladie d'Alzheimer, une consommation de médicaments anticholinergiques est associée à des troubles fonctionnels tels que mesurés par les tests mesurant une dépendance

dans l'exécution des activités de la vie quotidienne (Lowry et al., 2012 ; Boccardi et al., 2016 ; Sura et al., 2016 ; Brombo et al., 2018).

En outre, bien que les échelles d'identification des médicaments anticholinergiques soient différentes, toutes les études ont montré un effet délétère des médicaments anticholinergiques sur l'équilibre et la marche.

Les effets de l'utilisation des médicaments anticholinergiques sur l'équilibre et la marche semblent persister sur le long terme comme suggéré par les 5 études ayant effectué des analyses longitudinales (Hilmer et al., 2009 ; Wilson et al., 2010 ; Landi et al., 2014 ; Sura et al., 2016 ; Brombo et al., 2018).

**En résumé**, la consommation des médicaments anticholinergiques est associée à une diminution des performances aux tests d'équilibre et de marche. Plus la charge anticholinergique cumulée des médicaments augmente, plus les troubles de l'équilibre et de la marche sont fréquents. Aucune étude ne s'est intéressée à l'effet du nombre de médicaments anticholinergiques sur les performances d'équilibre et de marche.

En outre, on remarque qu'il n'y a aucune étude évaluant les effets de la consommation des médicaments anticholinergiques sur l'équilibre et la marche dans une population incluant de jeunes seniors d'un âge compris entre 55 et 65 ans ; pourtant ces derniers consomment également des médicaments anticholinergiques (Langeard et al., 2016 ; Andre et al., 2019).

Par ailleurs là encore, aucune étude n'a déterminé s'il existait un seuil de consommation de médicaments anticholinergiques à partir duquel l'on observerait une altération de l'équilibre et de la marche.

Tableau 4. Effets de la consommation des médicaments anticholinergiques sur l'équilibre et la marche lors du vieillissement.

Auteurs	Type d'étude	Population	Échelle anticholinergique	Évaluation de la marche et	Analyses et Résultats
<b>Nebes et al 2007</b>	Transversale	N = 88 Age ≥ 65 ans Vivant à domicile États-Unis	<b>AAS</b> grâce à un dosage d'échantillon sanguin prélevé pour chaque participant	Temps de marche sur une distance de 15 m, force musculaire	Plus la <b>charge anticholinergique cumulée, augmente</b> ↘ <b>plus les performances diminuent</b>
<b>Cao et al 2007</b>		N = 932 Age ≥ 65 ans Vivant à Domicile Dépendance dans l'exécution des activités de la vie quotidienne États-Unis	<b>Échelle DBI</b>	Vitesse de marche, lever de chaise, test du tandem, force musculaire	
<b>Landi et al 2007</b>		N = 354 Age ≥ 80 ans Vivant à domicile Italie	<b>AAS</b> selon les données de la littérature	Vitesse de marche, lever de chaise, force musculaire	<b>Consommateurs</b> de médicaments anticholinergiques ↘ <b>diminution des performances</b> comparés aux non consommateurs de médicaments anticholinergiques <i>p</i> < 0,05

AAS : Activité Anticholinergique dans le Sérum ; OR : Odd Ratio ; DBI : Drug Burden Index

Tableau 4 suite

Auteurs	Type d'étude	Population	Échelle anticholinergique	Évaluation de l'équilibre et de la marche	Analyses et Résultats	
<b>Gnjidic et al 2009 a</b>	Transversale	N = 700 Age ≥ 75 ans Vivant à domicile Australie	<b>Échelle DBI</b>	Vitesse de marche, lever de chaise,	Consommateurs de médicaments anticholinergiques ↘ <b>diminution des performances</b> comparés aux non consommateurs,  <b>[OR = 0,71</b> 95% IC (0,55-0,91)] <i>p</i> < 0,001	
<b>Lowry et al 2012</b>		N = 362 Age ≥ 60 ans Hospitalisés en gériatrie <sup>a</sup> Angleterre	<b>Échelle DBI</b>	ADL		<b>OR = 1,42</b> 95% IC (1,10-1,83)] <i>p</i> < 0,01
<b>Boccardi et al 2016</b>		N = 2359 Age ≥ 65 ans Statut cognitif : normal, MCI ou Maladie d'Alzheimer, Italie	<b>Échelle ARS</b>			

OR : Odd Ratio ; ADL : Activity of Daily living ; MCI : Mild Cognitive Impairment ; MA : Maladie d'Alzheimer ; ARS : Anticholinergic Risk Scale ; <sup>a</sup>Durée (4-24 jours), Démence de tout type (20%), Chute (27%), Troubles de mobilité (16%) Maladies respiratoire (14%) ou cardiaque (4%), Confusion (12%).

Tableau 4 suite

Auteurs	Type d'étude	Population	Échelle anticholinergique	Évaluation de l'équilibre et de la marche	Analyses et Résultats
<b>Gnjidic et al 2009 b</b>	Transversale	N = 1705 Age ≥ 70 ans Vivant à domicile Australie	<b>Échelle DBI</b>	Vitesse de marche, lever de chaise,	Plus la charge anticholinergique cumulée, augmente ↘ plus les performances diminuent $p < 0,001$
<b>Wilson et al 2010</b>	Longitudinale	12 mois N = 602 Age ≥ 70 ans Inst. Australie	<b>Échelle DBI</b>	Vitesse de marche, force musculaire	(OR=1,57, 95% IC 1,08–2,27), $p = 0,02$
<b>Hilmer et al 2009</b>		5 ans N = 3075 Age = 70-79 ans Vivant à domicile États-Unis	<b>AAS</b> selon les données de la littérature	Vitesse de marche, lever de chaise, force musculaire	Consommateurs de médicaments anticholinergiques. ↘ comparés aux non consommateurs <b>diminution des performances, <math>p &lt; 0,001</math></b>

AAS : Activité Anticholinergique dans le Sérum ; OR : Odd Ratio ; DBI : Drug Burden Index ; Inst : vivant en institution

Tableau 4 Suite

Auteurs	Type d'étude	Population	Échelle anticholinergique	Évaluation de l'équilibre et de la	Analyses et Résultats
<b>Landi et al 2014</b>	Longitudinale	N = 1905 Age ≥ 65 ans Inst. Italie	<b>Echelle ARS</b>	ADL	Consommateurs de médicament anticholinergique ↘ <b>diminution des performances,</b>
<b>Sura et al 2016</b>		N = 112 Age ≥ 65 ans Démence États-Unis	<b>Echelle ADS</b>	ADL et IADL	comparés aux non consommateurs <b>des</b> $p < 0,05$
<b>Brombo et al 2018</b>		N = 112 Age ≥ 65 ans Hospitalisés en gériatrie <sup>a</sup> Italie	<b>Echelle ACB et ARS</b>	ADL	Une charge anticholinergique cumulée, élevé (ACB>3 et ARS >1) ↘ <b>diminution des performances</b> OR = 2,9-3,5 95 % CI (1,42–5,75), $p < 0,001$

OR : Odd Ratio ; ADL : Activity of Daily living ; IADL : Instrumental Activity of Daily living ; ARS : Anticholinergic Risk Scale ; ACB : Anticholinergic Cognitive Burden ; ADS : Anticholinergic Drug Scale ; <sup>a</sup> Démence de tout type, Maladie de Parkinson, Maladies respiratoire ou cardiaque, symptôme dépressif, Diabète, maladie rénale.

III-5-3) Médicaments à propriétés anticholinergiques (anti-muscariniques) et troubles cognitifs

Les effets néfastes des médicaments anticholinergiques sur la cognition ont été très étudiés dans les données récentes de la littérature. Le tableau 5 résume les principales études selon des revues récentes (voir Campbell et al., 2009 ; Fox et al., 2014 ; Cardwell et al., 2015 ; Collamati et al., 2016 ; Gray et al., 2016 ; Andrade et al., 2019 ; Chatterjee et al., 2020).

Dans les études présentées dans le tableau 5, il est montré notamment que la consommation des médicaments anticholinergiques est associée une diminution des performances à différents tests neuropsychologiques, comparée à une non consommation de médicaments anticholinergiques. Ces effets ont été démontrés sur la cognition globale (*Mini Mental State Examination*, MMSE) mais également sur la mémoire épisodique (*Free and Cued Selective Reminding Test* FCSRT, rétention de mots), l'attention (test du Zazzo), la fluence verbale, et les fonctions exécutives (*Trail Making Test*, TMT). D'autres études présentées dans le tableau 5 ont également montré qu'au-delà d'un déclin cognitif, la consommation de médicaments anticholinergiques était également associée à un déficit cognitif identifié grâce à des scores déficitaires par rapport à des normes. Dans la majorité des études du tableau 5 (24/26), l'effet néfaste de la consommation de médicaments anticholinergiques sur la cognition était indépendant des covariables utilisées dans les analyses statistiques (âge, niveau socio-culturel, nombre de comorbidités ...). Là encore on observe que les personnes âgées vivant en institution semblent être plus affectées par les effets néfastes des médicaments anticholinergiques que ceux vivant à domicile. Selon le tableau 5 on remarque que les médicaments anticholinergiques affectent la cognition chez une population de personnes âgées souffrant de plaintes cognitives, de troubles cognitifs de type MCI, de démence de tout type notamment de la maladie d'Alzheimer, de maladie de Parkinson ou encore étant hospitalisés en gériatrie. En effet, dans 4 études sur les 26 du tableau 5, le nombre de MCI est plus élevé chez les consommateurs que chez les non consommateurs de médicaments anticholinergiques. Par ailleurs, le nombre de personnes atteintes de démence augmente chez les consommateurs de médicaments anticholinergiques. Dans l'étude longitudinale prospective (sur 4 ans) de Campbell et de ses collaborateurs (2018), la consommation de médicaments anticholinergiques augmentait le risque de transition du MCI vers la démence. D'autres études ont également montré que la consommation des médicaments anticholinergiques accentuait les troubles cognitifs lors de la maladie d'Alzheimer.

Soixante-quinze pour cent des études du tableau 5 ont effectué une comparaison entre consommateurs et non consommateurs de médicaments anticholinergiques. Parmi les 7 études qui se sont intéressées à l'effet de l'augmentation de la consommation de médicaments anticholinergiques, 5 ont évalué l'effet de la charge anticholinergique cumulée et 2, l'effet du nombre de médicaments anticholinergiques consommés. Ces 7 études ont montré que plus la consommation de médicaments anticholinergique augmente, plus les troubles cognitifs sont fréquents.

On remarquera que rares sont les études qui ont tenté de déterminer si certaines classes thérapeutiques de médicaments anticholinergiques affectaient plus la cognition que d'autres. Il a toutefois été suggéré que, parmi les différentes classes de médicaments ayant des propriétés anticholinergiques, les antipsychotiques étaient ceux qui avaient le plus d'effets néfastes sur la cognition (Ziad et al., 2018).

La nature de l'échelle d'identification des médicaments anticholinergiques dans ces études impacte les résultats, contrairement à ce que nous avons rapporté pour les études sur l'équilibre et la marche ou encore sur le risque de chute où toutes les échelles choisies donnaient lieu aux mêmes résultats. En effet, dans une étude canadienne, parmi les 4 échelles que nous avons décrites ci-dessus comme classiquement utilisées dans la littérature, seule l'utilisation de la DBI permettait de montrer une association positive entre la consommation de médicaments anticholinergiques et les fonctions exécutives. Selon les auteurs, l'utilisation d'une échelle ou d'une autre entraîne une différence entre le nombre de médicaments anticholinergiques identifiables et la valeur de la charge anticholinergique. De plus, les échelles d'identification des médicaments anticholinergiques sont basées sur des méthodologies différentes. Si l'échelle ACB se base uniquement sur des médicaments anticholinergiques qui agissent sur la cognition, l'ARS et l'ADS prennent en compte également les effets périphériques. Ces différences sont donc à prendre en compte dans la comparaison des études ayant utilisé l'une ou l'autre de ces échelles. Notons que dans certaines études du tableau 5 (5/26), les auteurs ont utilisé non pas des échelles classiques mais des échelles conçues spécialement pour leurs études respectives, en se basant sur une revue de la littérature, les bases de données de médicaments ou encore sur des avis d'experts.

Il est également important de préciser que toutes ces études que nous avons décrites, sont observationnelles, ce qui exclut la conclusion quant à une relation de cause à effet.

Cependant les effets des médicaments anticholinergiques sur la cognition semblent persister sur le long terme. Une seule étude issue des 17 études longitudinales ne confirme pas l'effet délétère des médicaments anticholinergiques sur la cognition (Andre et al., 2018). Il a été suggéré qu'il faudrait de nouvelles études longitudinales avec des méthodologies comparables pour éclaircir cette observation (pour revue voir, Andre et al., 2019). Par ailleurs, selon la revue de Gray et de ses collaborateurs (2016), l'association entre la consommation de médicaments anticholinergiques et le nombre élevé de cas de démences, est consistante à travers les études notamment avec des ORs élevés (1,5-2,1). Ces effets de la consommation de médicaments anticholinergiques ont par ailleurs été identifiés suite à une préexposition aux médicaments anticholinergiques (1 à 20 ans) avant l'apparition des troubles cognitifs (pour revue, voir Gray et al., 2016). En outre, 2 revues récentes dont une méta-analyse, confirment les liens entre la consommation de médicaments anticholinergiques et le risque de démence (Dyer et al., 2019 ; Chatterjee et al., 2020).

Il a été suggéré dans la littérature que cet effet néfaste des médicaments anticholinergiques sur la cognition résulterait principalement de leurs activités antagonistes au niveau des récepteurs muscariniques du système cholinergique compte tenu du rôle important joué par ces récepteurs dans les fonctions cognitives (pour revue Campbell et al., 2009) (voir page 60).

En ce qui concerne le lien entre les médicaments anticholinergiques et les troubles cognitifs lors des démences, notamment celle de la maladie d'Alzheimer, il pourrait s'expliquer par l'hypothèse cholinergique de la maladie d'Alzheimer évoquée ci-dessus (voir page 61). En effet, il est largement démontré que le système cholinergique est considérablement atteint dans certains types de démences, en particulier dans la maladie d'Alzheimer, et l'on peut supposer que l'action des médicaments anticholinergiques viendrait aggraver cet état de fait. Cependant, les mécanismes d'action par lesquels les médicaments anticholinergiques entraîneraient ces effets dans les démences, sont encore non élucidés.

**En résumé,** notons que la majorité des études (45%) se sont intéressées aux effets des médicaments anticholinergiques sur la cognition globale, suivi par les effets sur la mémoire de tout type (35%) et seulement 25 % des études se sont intéressés aux effets sur les fonctions exécutives (fluence verbale, flexibilité mentale).

Les fonctions exécutives font pourtant partie des fonctions cognitives les plus atteintes lors du vieillissement et sont par ailleurs cruciales dans l'exécution des activités de la vie quotidienne, vu le nombre élevé de situations dans lesquelles elles sont impliquées.

Seules trois études sur 26 (soit 12%) ont inclus dans leur population des séniors de moins de 65 ans (âge compris entre 50 et 65 ans) ; pour rappel le nombre d'études ayant inclus de jeunes séniors étaient de 13% (2/16) et de 0% (0/12) pour celles ayant étudié les effets néfastes des médicaments anticholinergiques sur respectivement, le risque de chute et « l'équilibre et la marche ». En outre, aucune comparaison n'a été faite entre séniors jeunes (50-65 ans) et âgés (> 65 ans) concernant les effets des médicaments anticholinergiques sur la cognition. En effet, il est uniquement rapporté que plus l'âge augmente plus la vulnérabilité aux effets des anticholinergiques est importante (Tariot et al., 1996).

Enfin, là encore, aucune étude ne s'est intéressée à identifier l'existence d'un seuil de consommation de médicaments anticholinergiques à partir duquel l'on observerait les effets néfastes sur la cognition décrits ci-dessus.

Tableau 5. Effets de la consommation des médicaments sur la cognition lors du vieillissement

Auteurs	Type d'étude	Population	Échelle anticholinergique	Évaluation de la cognition	Analyses et Résultats
<b>Lechevallier-Michel et al 2005</b>	Transversale	N = 1 780 Age ≥ 70 ans Vivant à domicile Cohorte PAQUID France	Antihistaminiques-H1, antispasmodiques, antiémétiques, bronchodilatateurs, antiparkinsoniens, antidépresseurs, antipsychotiques	MMSE ( <b>cognition globale</b> ) BVRT ( <b>mémoire visuo-spatiale</b> ), (IST, <b>fluence verbale</b> )	Consommateurs comparés aux non consommateurs de médicaments anticholinergiques  ↗ <b>augmentation du nombre de performances déficitaires</b> (< au 10 <sup>ème</sup> percentile) dans tous les tests ( <b>OR = 1,6-1,9</b> 95% IC 1,1-2,8) <i>p</i> < 0,0001
<b>Cancelli et al 2008, b</b>		N = 230 Age ≥ 60 ans Statut cognitif : MA Italie	Échelle construite pour l'étude avec valeur de <b>l'AAS</b>	MMSE ( <b>cognition globale</b> )	
<b>Kersten et al 2012</b>		N = 87 Age ≥ 73 ans Inst. Norvège	<b>Échelle ADS</b>	MMSE ( <b>cognition globale</b> )	Pas d'effet sur le MMSE

*Odd Ratio ; Inst : vivant en institution ; MMSE : Mini Mental State Examination ; BVRT : Benton Visual Retention Test ; IST : Isaacs' Set Test ; ACB : Anticholinergic Cognitive Burden ; TMT : Trail Making Test ; ADS : Anticholinergic Drug Scale ; AAS : Activité Anticholinergique dans le sérum*

Tableau 5 suite

Auteurs	Type d'étude	Population	Échelle anticholinergique	Évaluation de la cognition	Analyses et Résultats	
<b>Campbell et al 2016</b>	Transversale	N = 3 344 Age ≥ 65ans Vivant à domicile Normal ou MCI États-Unis	<b>Échelle ACB</b>	Diagnostic de MCI	Consommateurs comparés aux non consommateurs de médicaments anticholinergiques	↪ <b>Augmentation du risque de troubles cognitifs (OR = 1,13 95% IC, 1,0–1,2), p &lt; 0,02</b>
<b>Grande et al 2017</b>		N= 4 249 Age ≥ 45 ans Vivant à domicile Plaintes cognitives Italie		MMSE (cognition globale)		↪ <b>Diminution du score au MMSE p &lt; 0,001</b>
<b>Ziad et al 2018</b>		N = 34267 Age ≥ 45 ans Cohorte Constances France	<b>Échelle ACB</b>	DSST, <b>traitement de l'information + attention), TMT (traitement de l'information + fonctions exécutives) FCSRT (mémoire épisode)</b>		↪ <b>Diminution des performances au test de TMT (A et B ; durée), p &lt; 0,001</b>

OR : Odd Ratio; MCI : Mild Cognitive Impairment ; MMSE : Mini Mental State Examination ; ACB : Anticholinergic Cognitive Burden FCSRT : Free and Cued Selective

Reminding test; DSST : Digit symbol substitution test

Tableau 5 suite

Auteurs	Type d'étude	Population	Échelle anticholinergique	Évaluation de la cognition	Analyses et Résultats	
<b>Cancelli et al 2008</b>	Transversale	N = 750 Age ≥ 65 ans Vivant à domicile Inst Italie	Échelle construite pour l'étude avec valeur de l'AAS	MMSE (Cognition globale)	Plus le nombre de médicaments anticholinergiques augmente ↘ plus le nombre de <b>performances déficitaires</b> au test du MMSE (<24) est élevé ( <b>OR = 2,30</b> 95% IC, 1,19–4,45), <i>p</i> < 0,001	
<b>Mulsant et al 2003</b>		N = 201 Age ≥ 65 ans Vivant à domicile USA	Dosage de l'AAS suite à une prise sanguine		Plus la charge anticholinergique cumulée, augmente ↘ plus le nombre de <b>performances déficitaires (&lt;24)</b> augmente	( <b>OR = 16</b> 95% IC 2,0- 138,2), <i>p</i> < 0,01
<b>Pfistermeister et al 2017</b>		N = 89 579 Age = 77 à 87 ans. Vivant à domicile Allemagne	<b>Échelle ACB</b>			<b>OR = 1,11</b> 95% IC, 1,19– 1,13), <i>p</i> < 0,0001
<b>Sargent et al 2018</b>		N = 87 Age ≥ 73 ans Inst. Norvège				( <b>OR = 1,21</b> 95% IC, 1,06– 1,31), <i>p</i> < 0,001

AAS: Activité Anticholinergique dans le Sérum ; OR : Odd Ratio ; MMSE : Mini Mental State Examination ; ACB : Anticholinergic Cognitive Burden ; Inst : Vivant en institution

Tableau 5 suite

Auteurs	Type d'étude	Population	Échelle anticholinergique	Évaluation de la cognition	Analyses et Résultats	
<b>Dauphinot et al 2017</b>	Transversale	N = 473 Age ≥ 65 ans Vivant à domicile Statut cognitif : SCD <sup>a</sup> et NCD <sup>a</sup> France	Échelle ACB, ADS, ARS et celle de Han et de ses collaborateurs (2008)	MMSE (Cognition globale)	Plus le nombre de médicaments et la charge anticholinergique cumulée, augmentent ↪ plus le nombre de <b>performances déficitaires</b> (MMSE <24) augmente <i>p</i> < 0,01	
<b>Bottiggi et al 2006</b>	Longitudinale	6 ans	N = 592 Age ≥ 60 ans Vivant à domicile Italie	Revue de la littérature sur les médicaments anticholinergiques les plus prescrits	MMSE (cognition globale), TMT A et B (vitesse de traitement + fonction exécutives)	Consommateurs de médicaments anticholinergiques <i>p</i> < 0,001
<b>Carrière et al 2009</b>		4 ans	N = 6 912 Age ≥ 65 ans Vivant à domicile France	ATC, VIDAL, Thériaque et Banque de Données Automatisées sur les médicaments	MMSE (cognition globale), IST (fluence verbale et mémoire sémantique), BVRT (mémoire visuo-spatiale), diagnostic de démence	↪ <b>diminution des performances comparés</b> aux non consommateurs MMSE, IST et BVRT (OR = 1,22-1,63 95% IC, 1,11–2,44) <i>p</i> < 0,01

AAS: Activité Anticholinergique dans le Sérum ; OR : Odd Ratio ; MMSE : Mini Mental State Examination ; TMT : Trail Making Test ; IST : Isaac's Set Test ; ATC : Anatomical Therapeutic Chemical ; BVRT : Benton Visual Retention Test

Tableau 5 suite

Auteurs	Type d'étude	Population	Échelle anticholinergique	Évaluation de la cognition	Analyses et Résultats
<b>Low et al 2009</b>	Longitudinale	N = 2 058 Age 60-64 ans Dom. Australie	Échelle ADS	SDMT, traitement de l'information	↘ <b>diminution des performances</b> <b>OR = 1,26</b> ; 95% IC (1.13-1.41) $p < 0,01$
<b>Campbell et al 2010</b>		N = 1 652 Age $\geq 70$ ans Vivant à domicile Statut cognitif : normal MCI ou démence États-Unis	Échelle ACB	Diagnostic de MCI et de démence	↘ nombre élevé de <b>MCI ou démence</b> ( <b>OR = 1,46</b> 95% IC, 1,07–1,99, $p < 0,05$ )
<b>Jessen et al 2010</b>		N = 2 605 Age $\geq 75$ ans Vivant à domicile MCI ou démence Allemagne	Revue de la littérature	Diagnostic de MCI et de démence dont MA	↘ nombre élevé de <b>démence</b> HR = 2.081, $p < 0,001$ )

ADS : Anticholinergic Drug Scale ; ACB : Anticholinergic Cognitive Burden ; SDMT : Symbol Digits Modalities Test ; MCI : Mild Cognitive impairment ; MA : Maladie d'Alzheimer

Tableau 5 suite

Auteurs	Type d'étude	Population	Échelle anticholinergique	Évaluation de la cognition	Analyses et Résultats	
<b>Shah et al 2013</b>	Longitudinale	10 ans N = 896 Age ≥ 65 ans Vivant à domicile USA	<b>Échelle ACB</b>	MMSE ( <b>cognition globale</b> ) + 19 tests évaluant la mémoire, l'attention et les fonctions exécutives.	Consommateurs de médicaments anticholinergiques ↳ <b>déclin cognitif</b> , comparés aux non consommateurs	Déclin évalué par une moyenne de Z-score des performances à tous les tests, $p < 0,001$
<b>Kayshap et al 2014</b>		1 an N = 102 Age ≥ 60 ans Vivant à domicile Canada	<b>Échelle ADS, ARS, ACB et DBI</b>	MMSE, MoCA, <b>cognition globale</b> ), FCSRT, <b>mémoire épisode</b> ), TMT et Stroop, <b>fonctions exécutives</b>		<b>Déclin mnésique (OR = 5,3-6,5 ; 95% IC, 1,11-32,3) avec toutes les échelles); Déclin exécutif TMT B (OR = 2,9 95% IC, 1,11-8,0) seulement avec l'échelle DBI. <math>p &lt; 0,01</math></b>
<b>Papenberg et al 2017</b>		6 ans N= 1 473 Age = 60-90 ans Vivant à domicile Suède	ATC et <i>Swedish National Board of Welfare indicators for drug therapy</i>	Rétention de mots ( <b>mémoire épisode</b> ), Empan ( <b>mémoire à court terme</b> ) Test de fluence verbale, Test de Zazzo <b>(Attention)</b>		<b>Déclin mnésique OR = 1.26 ; 95% IC (1.13- 1.41) <math>p &lt; 0,01</math></b>

OR : Odd Ratio ; MMSE : Mini Mental State Examination ; MoCA : Montreal Cognitive Assessment ; ARS : Anticholinergic Risk Scale ; ADS : Anticholinergic Drug Scale ; DBI : Drug Burden Index ; FCSRT : Free and Cued Selective Reminding test ATC : Anatomical Therapeutic Chemical

Tableau 5 suite

Auteurs	Type d'étude	Population	Échelle anticholinergique	Évaluation de la cognition	Analyses et Résultats	
<b>Risacher et al 2016</b>	Longitudinale	N = 402 Age moyen = 73 ans Vivant à domicile Plaintes mnésiques États-Unis	<b>Échelle ACB</b>	TMT (partie B, <b>fonctions exécutives</b> ) WMS-R ( <b>mémoire à court terme</b> ) Évaluation de l'atrophie des structures cérébrales suivantes : lobe temporal, ventricules, cortex (IRM)	Consommateurs comparés aux non consommateurs de médicaments anticholinergiques	<b>Diminution des performances</b> à tous les tests cognitifs, et diminution du volume cortical total et du volume du lobe temporal, comparés aux non consommateurs $p < 0,05$
<b>Chuang et al 2017</b>		N = 722 Séniors $\geq 80$ ans Vivant à domicile Statut cognitif : normal ou MA États-Unis	<b>Échelle ACB</b>	Diagnostic de MA Évaluation de l'atrophie corticale par IRM		↳ <b>Augmentation</b> du risque de développer une MA ( <b>HR = 1,63</b> 95% IC, 1,14–1,11) ; diminution du volume de la substance grise corticale. $p < 0,05$

*Odd Ratio; MMSE: Mini Mental State Examination; MA: Maladie d'Alzheimer; TMT: Trail Making Test; ACB: Anticholinergic Cognitive Burden; WMS-R Wechsler Memory Scale-Revised*

Tableau 5 suite

Auteurs	Type d'étude	Population	Échelle anticholinergique	Évaluation de la cognition	Analyses et Résultats
<b>Brombo et al 2018</b>	Longitudinale	N = 1 123 Age ≥ 65 ans Patients hospitalisés en gériatrie <sup>a</sup> Italie	<b>Échelle ARS</b>	MMSE (Cognition globale)	↪ <b>Diminution du score</b> au MMSE (-0,15 par mois), $p < 0,01$
<b>Campbell et al 2018</b>		N = 350 Age ≥ 65 ans Vivant à domicile Normal ou MCI Etats-Unis	<b>Échelle ACB</b>	Diagnostic de MCI	↪ <b>Augmentation</b> du risque de transition d'un statut cognitif normal à un statut de troubles cognitifs légers (MCI), $p < 0,05$
<b>Richardson et al 2018</b>		N = 40 770 Age 65-99 ans Vivant à domicile Normal ou démence Angleterre	<b>Échelle ACB</b>	Diagnostic de démence dont MA	↪ <b>Augmentation</b> du nombre de <b>sujets déments</b> ( <b>OR = 1,11</b> 95% IC, 1,08–1,14, $p < 0,01$ )

<sup>a</sup>SCD : Subjectives Cognitive disorders et NCD Neurocognitive Disorders diagnostiqués par un neuropsychologue ; AAS : Activité Anticholinergique dans le Sérum ; OR : Odd Ratio MMSE : Mini Mental State Examination ; MCI : Mild Cognitive Impairment ; ACB : Anticholinergic ; Cognitive Impairment ; MA : Maladie d'Alzheimer

Tableau 5 Suite

Auteurs	Type d'étude	Population	Échelle anticholinergique	Évaluation de la cognition	Analyses et Résultats
<b>Gray et al 2015</b>	Longitudinale	10 ans N = 3434 Age ≥ 65 ans Statut cognitif : normal ou démence Angleterre	<b>Échelle ACB</b>	Diagnostic de démence dont MA	Plus le <b>charge anticholinergique cumulée</b> , augmente ↪ Plus le nombre de démences augmente $p < 0,001$ ↪ Plus le nombre de performances déficitaires (MMSE < 21) augmente, $p < 0,02$
<b>Grossi et al 2020</b>		20 ans N = 7635 Age ≥ 65 ans Vivant à domicile Canada	<b>Échelle ACB</b>	MMSE, <b>cognition globale</b>	

*MMSE : Mini Mental State Examination; MA: Maladie d'Alzheimer ; ACB : Anticholinergic Cognitive Burden*

***Résumé des données bibliographiques sur l'association entre la prise de médicament et 1) le risque de chute, 2) les troubles de l'équilibre et de la marche et 3) les troubles cognitifs.***

L'augmentation de la consommation de médicaments est quasi-inévitable dans la population des personnes âgées. En effet ces personnes sont confrontées à une polymédication en raison d'une polypathologie fréquente. Cette polymédication les expose à de nombreux effets indésirables qui sont aggravés par les effets du vieillissement sur les fonctions physiologiques. Parmi ces effets indésirables de la polymédication, le risque de chute, les troubles de l'équilibre et de la marche et les troubles cognitifs peuvent être particulièrement marqués et invalidants. Dans la littérature, de plus en plus de données suggèrent que les médicaments appartenant à la classe thérapeutique des psychotropes et à la classe pharmacologique des médicaments à propriétés anticholinergiques de type anti-muscarinique sont les plus incriminés dans ces effets néfastes, aussi bien lors du vieillissement normal que pathologique. Ces deux types de médicaments feront ainsi l'objet des études expérimentales réalisées dans le cadre de ce travail de thèse.



## PREMIERE PARTIE : OBJECTIFS

---



L'objectif principal de la première partie de ce travail de thèse était de mieux comprendre les effets des médicaments psychotropes et des médicaments à propriétés anticholinergique de type anti-muscarinique sur la cognition et sur la marche dès l'âge de 55 ans. Pour cela, dans le cadre d'un programme hospitalier de recherche clinique (PHRC), « Chute, Fracture et cognition » (CFC), [PHRC 2011 n°2011- A00556-35/ promoteur : CHU de Caen, investigateur principal : Pr Christian Marcelli ; investigateur associé co-responsable scientifique : Dr Chantal Chavoix], nous avons réalisé les trois études suivantes :

**Étude 1. Polymédication de psychotropes chez les séniors âgés de 55 ans ou plus : un risque de troubles cognitifs, en particulier des fonctions exécutives, et des troubles de marche.**

Les données bibliographiques présentées précédemment, indiquent que la consommation à long terme de médicaments psychotropes peut être à l'origine d'une augmentation du risque de chute, de troubles de l'équilibre et d'une augmentation de l'incidence de troubles cognitifs chez les personnes âgées. Cependant, à notre connaissance, aucune étude n'a porté sur l'effet des psychotropes sur la marche alors qu'il est probable que la marche soit également affectée par la consommation de ces médicaments, favorisant ainsi les chutes. Par ailleurs, on ne sait actuellement pas si ces effets délétères sont observés dès la consommation d'un seul psychotrope ou seulement à partir d'un certain nombre de psychotropes. Enfin, l'association positive entre la consommation de psychotropes et l'augmentation du risque de chute, les troubles de l'équilibre et les troubles cognitifs a majoritairement été décrite chez les personnes âgées de 65 ans ou plus, or les jeunes séniors consomment pourtant des psychotropes et sont par ailleurs victimes de chutes et parfois aussi de troubles cognitifs.

L'objectif principal de l'**étude 1** était donc de déterminer s'il existait un niveau seuil du nombre de psychotropes consommés qui pourraient conduire à des troubles cognitifs et de la marche dès l'âge de 55 ans. Par ailleurs, vu l'implication des fonctions cognitives dans la marche (voir page 35), nous avons cherché à savoir si les effets potentiels des médicaments psychotropes sur la marche d'une part et sur la cognition d'autre part, étaient dépendants des liens entre la marche et la cognition (voir figure 13).

Cette étude a fait l'objet d'un article publié dans un journal à comité de lecture.

Loggia, G., **Attoh-Mensah, E.**, Pothier, K., Morello, R., Lescure, P., Bocca, M. L., Marcelli, C., & Chavoix, C. (2020). Psychotropic Polypharmacy in Adults 55 Years or Older: A Risk for Impaired Global Cognition, Executive Function, and Mobility. *Frontiers in pharmacology*, 10, 1659.

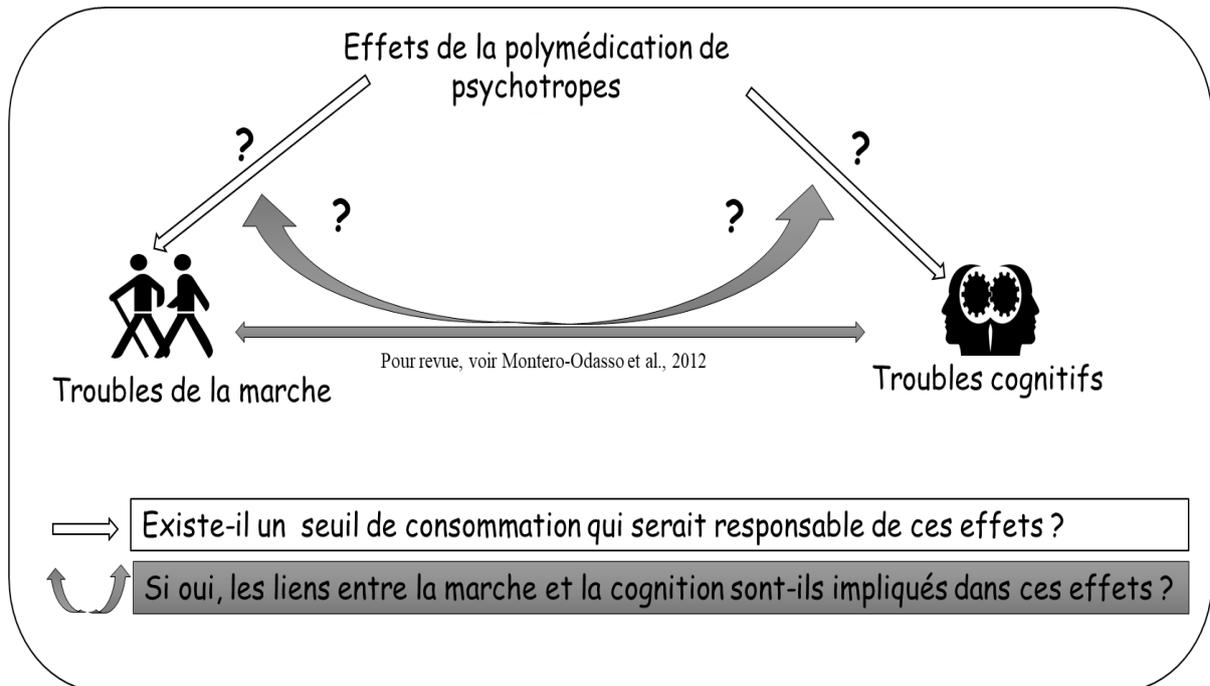


Figure 13. Objectifs de l'étude 1 de la première partie

**Étude 2. Consommation de médicaments à propriétés anticholinergiques (anti-muscariniques) : seuil d'induction de troubles cognitifs et de la marche chez deux groupes d'âge de seniors (entre 55 et 74 ans et  $\geq$  de 75 ans).**

Selon les données bibliographiques présentées dans ce travail de thèse, la consommation de médicaments anticholinergiques est également associée à une augmentation du risque de chute, des troubles de l'équilibre et de la marche et des troubles cognitifs lors du vieillissement. Là encore aucune étude ne s'est intéressée à l'existence ou non d'un seuil de consommation de médicaments anticholinergiques, en termes de nombre de molécules ou de score anticholinergique, à partir duquel on observerait ces effets néfastes. En outre, de rares études ont décrit ces effets néfastes des médicaments anticholinergiques dans une population incluant des seniors jeunes, mais aucune n'a comparé ces effets entre des seniors jeunes et âgés. Or il a été suggéré que plus l'âge augmente, plus la vulnérabilité aux effets des anticholinergiques est importante.

Par ailleurs, là également, aucune étude ne s'est intéressée à savoir si les effets des médicaments anticholinergiques sur la marche et la cognition étaient indépendants des liens entre la marche et la cognition.

L'objectif principal de **l'étude 2** était donc de déterminer s'il existait un niveau seuil de consommation de médicaments anticholinergiques en termes de nombre de molécules et de charge anticholinergique cumulée, à partir duquel on observerait des troubles cognitifs et de marche, dès l'âge de 55 ans et ce en comparant deux groupes d'âge : jeunes séniors (âge compris entre 55 et 65 ans) et séniors âgés ( $\geq 75$  ans). Il nous a paru pertinent de comparer les effets des médicaments anticholinergiques dans ces deux groupes d'âge en raison d'une étude effectuée précédemment au laboratoire qui montre que ces deux groupes ont des profils cognitifs et de marche en double-tâche différents, associés à des stratégies compensatoires distinctes (Pothier et al., 2014). A nouveau, nous avons cherché à savoir si les effets potentiels des médicaments anticholinergiques sur la marche d'une part et sur la cognition d'autre part, étaient dépendants des liens entre la marche et la cognition (voir figure 14).

Cette étude a fait l'objet d'un article publié dans un journal à comité de lecture.

**Attoh-Mensah E**, Loggia G, Schumann-Bard P, Morello R, Descatoire P, Marcelli C, Chavoix C. Adverse Effects of Anticholinergic Drugs on Cognition and Mobility: Cutoff for Impairment in a Cross-Sectional Study in Young-Old and Old-Old Adults. *Drugs Aging*. 2020 Apr; 37(4):301-310.

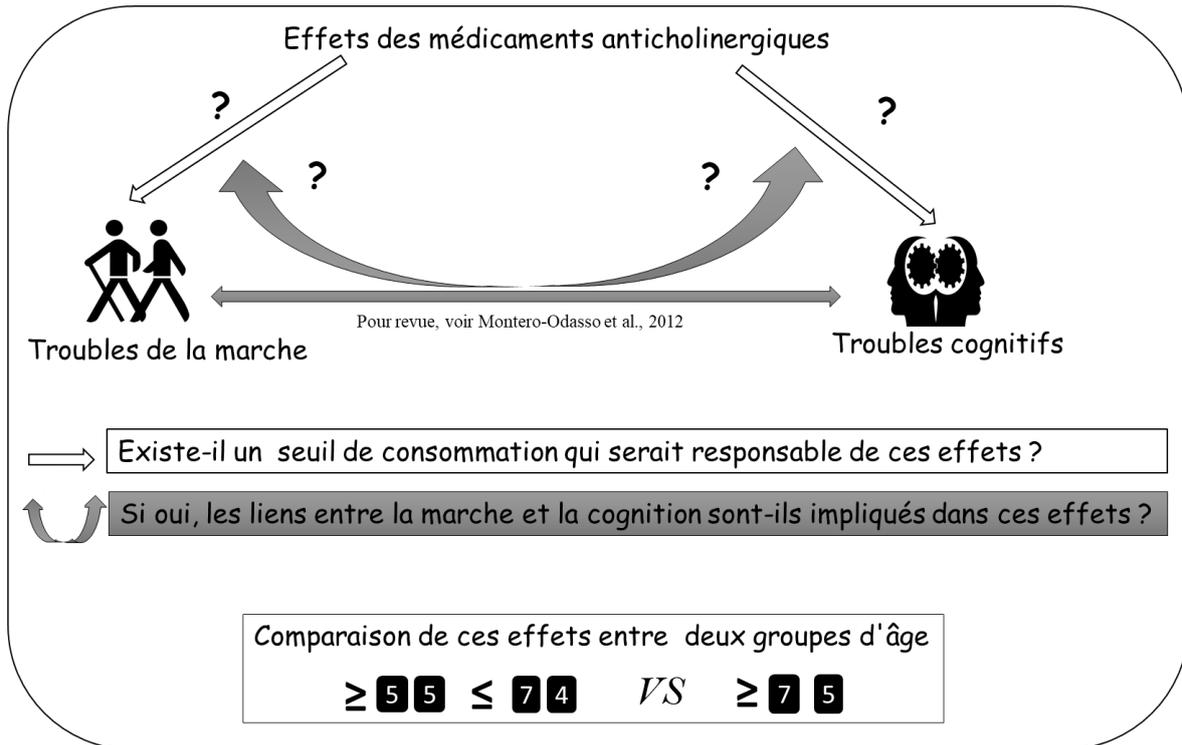


Figure 14. Objectifs de l'étude 2 de la première partie

### Étude 3. Identification des médicaments à propriétés anticholinergiques (anti-muscariniques) les plus associés aux troubles cognitifs et de la marche.

Il existe peu de données sur les classes thérapeutiques de médicaments anticholinergiques qui sont les plus néfastes pour la cognition et pour la marche. Par ailleurs, en ce qui concerne les principes actifs de ces médicaments, il a été montré que ceux ayant une charge anticholinergique élevée sont les plus néfastes aussi bien pour la cognition que pour l'équilibre et la marche et qu'ils sont également associés à un risque élevé de chute (voir tableaux 3 à 5). Cependant, aucune étude ne s'est intéressée aux effets des médicaments anticholinergiques les plus prescrits, quels étaient ceux ayant le plus d'effets néfastes, quelle que soit leur charge anticholinergique.

L'objectif de l'étude 3 était d'identifier les médicaments anticholinergiques les plus prescrits dans la population issue du PHRC CFC, d'après les résultats de l'étude 2, et d'évaluer leurs effets sur la cognition et sur la marche. Les résultats de cette étude (voir page 138) sont en cours de rédaction pour une publication.

## PREMIERE PARTIE : METHODOLOGIE

---



Ce travail de thèse a été réalisé dans le cadre du PHRC, CFC (PHRC 2011 n°2011-A00556-35/ promoteur : CHU de Caen, investigateur principal : Pr Christian Marcelli ; investigateur associé co-responsable scientifique : Dr Chantal Chavoix). Cette étude est enregistrée sur ClinicalTrials.gov sous le code NCT02292316 et a été approuvée par le Comité de Protection des Personnes (No. 2011A00556-35). Le protocole CFC s'est déroulé entre 2011 et 2019 sur deux centres, les CHU de Caen et de Rouen. Dans ce travail de thèse, seules les données des participants de Caen ont été considérées. En effet les données du site de Rouen ont été tardivement disponible. L'objectif principal du protocole CFC était de déterminer si les troubles cognitifs sont un facteur de risque de fracture post-chute indépendant de la fragilité osseuse. Les objectifs de ce travail de thèse tels que précédemment décrits (voir page) étaient des objectifs secondaires de l'étude CFC. Nous présenterons ci-dessous la population d'étude, le protocole expérimental et les différentes variables mesurées, lors de l'étude CFC, qui sont nécessaire pour appréhender ce travail de thèse.

## **I) Population d'étude**

### **I-1) Critères d'inclusion**

Le principal critère d'inclusion était la survenue d'une chute « bénigne » ou « grave » (avec fracture), de sa hauteur et à faible énergie (ne courrait pas, ne faisait pas de vélo...), dans les 12 derniers mois précédant l'inclusion. Les sujets fracturés étaient des victimes d'une fracture du membre supérieur ou inférieur, et ayant accepté de passer une ostéodensitométrie dans le cadre du suivi médical de leur fracture. L'échantillon des sujets fracturé a été recruté *via* la filière ostéoporose du CHU de Caen (Levasseur et al., 2007). L'échantillon des sujets victimes d'une chute « bénigne » était apparié à celui des sujets fracturés par l'âge, le sexe, le niveau socio-culturel et le lieu de vie. Ces sujets ont été inclus grâce à une diffusion dans les salles d'accueil des patients au CHU de Caen et par des annonces chez des médecins généralistes. Par ailleurs, les sujets devaient :

- être âgé de 55 ans ou plus ;
- être inscrits à la sécurité sociale ;
- pouvoir tenir debout et marcher sans aide sur 15 mètres.

## **I-2) Critères de non-inclusion**

Les critères de non-inclusion dans l'étude étaient les suivants :

- personne privée de liberté, sous curatelle ou tutelle ;
- pathologie influençant l'équilibre (Parkinson, séquelles d'AVC, troubles cérébelleux, ...);
- Consommation importante d'alcool (> 14 verres/semaine pour les femmes ; >21 verres/semaine pour les hommes) ;
- Troubles visuels importants ; dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), acuité visuelle avec lunettes correctives inférieure à 6/10 pour au moins l'un des deux yeux
- Etat dépressif (score à l'échelle de Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) > 30) ;
- l'inclusion du sujet dans un autre protocole de recherche biomédicale pendant la présente étude (sauf si aval préalable de l'investigateur principal) ;
- la chute avait été provoquée par un tiers (*ex*, bousculade) ou le sujet n'avait pas chuté de sa hauteur (*ex*, chute d'une échelle) ;
- pour le groupe de sujets fracturés ; la fracture n'était pas consécutive à une chute ; la fracture était pathologique, hors ostéoporose (*ex*, métastases osseuses) ; la dernière chute responsable de fracture remontait à plus de 6 mois ;
- pour les victimes de chute bénigne ; la chute remontait à plus d'un an ; la chute avait donné lieu à une consultation médicale.

## **II) Procédure expérimentale**

L'inclusion dans le protocole se faisait après la décision du médecin lors d'une visite médicale. Tous les participants avaient reçu une information détaillée concernant le protocole et avaient signé un consentement éclairé avant leur inclusion. L'ensemble du protocole se déroulait sur une demi-journée avec des pauses régulières dans le but d'éviter la fatigue. Chaque sujet inclus a passé un bilan médical, un bilan sanguin, une ostéodensitométrie et a ensuite été soumis à différentes tests d'équilibre et de marche ainsi qu'à un bilan neuropsychologique approfondi (voir Figure 15). Nous ne détaillerons ici que les variables mesurées dans le cadre de l'étude CFC et qui ont été utilisées dans ce travail de thèse (voir Figure 16).

Un suivi concernant notamment les nouvelles chutes et la modification éventuelle des traitements médicamenteux a été effectué aux moyens d'un cahier remis aux participants le jour de leur inclusion pour que ces derniers y notent ces infos et par des entretiens téléphoniques réalisés régulièrement (tous les 3 mois), sur une période de 2 ans.

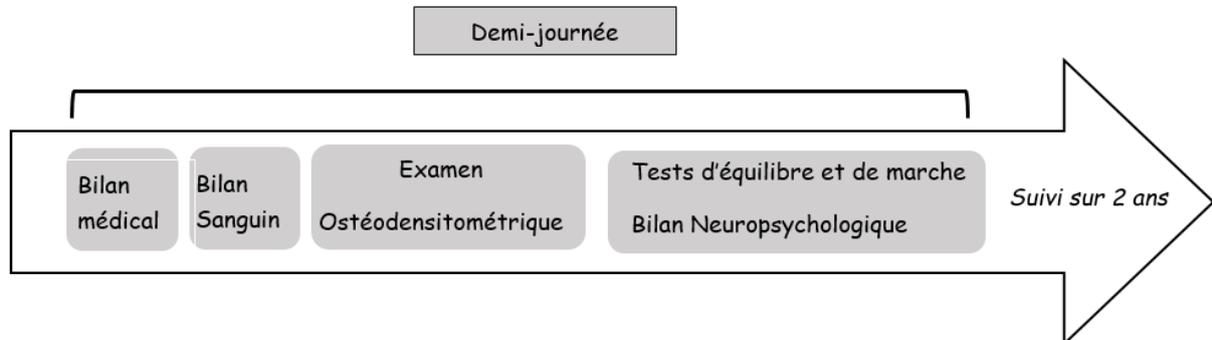


Figure 15. Déroulement du protocole expérimental de l'étude « Chute Fracture et Cognition »

*Les différents examens du protocole ont été réalisés sur une demi-journée puis un suivi sur 2 ans a été effectué.*

Variables étudiées dans le cadre de cette thèse		
Médicales	Equilibre et Marche	Cognition
		
Poids et taille	TUG	
Facteurs de risque de chute	Force musculaire (Handgrip)	
Nombre de Comorbidités		
Traitements médicamenteux		

Figure 16. Variables mesurées lors de l'étude « Chute Fracture et Cognition » et ayant été utilisées dans le cadre de ce travail de thèse.

*TUG : Timed Up and Go ; MMSE : Mini Mental State Examination; MoCA : Montreal Cognitive Assessment ; TMT : Trail Making Test.*

### III) Variables mesurées

#### III-1) Variables médicales et sociodémographiques

Les variables suivantes, importantes pour notre étude, ont été relevées lors de la visite médicale :

- l'âge et le niveau socio-culturel des participants en nombre d'année d'étude ; 12 ans d'étude correspondant au niveau baccalauréat
- le poids et la taille, afin de calculer l'Indice de Masse Corporelle (« IMC ») :  $IMC = \text{Poids}/\text{Taille}^2$  ;
- le nombre de comorbidités a été déterminé à l'aide de l'échelle de Kaplan–Feinstein (Kaplan-feinsten, 1974). Cette échelle, choisie suite à une décision consensuelle des médecins investigateurs, fait partie de celles les plus utilisées en recherche clinique (de Groot et al., 2003 ; Rosas-Carrasco et al., 2011). Les différentes comorbidités inclus dans cette échelle sont représentés sont une hypertension artérielle, une maladie cardiaque, une maladie cérébrale ou psychique, une maladie respiratoire, une maladie rénale, une maladie hépatique, une maladie gastro-intestinale, une maladie vasculaire périphérique, un cancer, une incapacité locomotrice, un alcoolisme, et une connectivite ;
- de la même manière que pour le nombre de comorbidités (*c-à-d* par consensus), un certain nombre de facteurs de risques de chutes (hypotension, troubles rhumatologiques, acouphènes, faiblesse musculaire, troubles de la sensibilité proprioceptive des membres inférieurs, et femme âgée de 75 ans ou plus), en dehors de ceux qui seront étudiés dans ce travail de thèse, ont également été relevés grâce à l'examen médical des sujets ;
- le nombre de chutes dans les 12 mois précédents l'étude ;
- les traitements médicamenteux : les médicaments consommés étaient minutieusement relevés, *via* un entretien du médecin et une copie des dernières ordonnances avec cachets du pharmacien. Le nombre de molécules actives contenues dans chaque médicament était ensuite calculé pour chaque participant. Ensuite les médicaments étaient classés selon leur code ATC et ceux ayant une propriété anticholinergique ont été identifiés par l'échelle ADS.

### III-2) Variables mesurées lors du bilan de l'équilibre et de la marche

La mobilité de base a été évaluée par l'épreuve du *Timed Up and Go* (TUG) (Podsiadlo et Richardson, 1991). Lors de cette épreuve, le sujet est assis sur une chaise avec appui-bras ; au signal de l'examineur, ce-dernier doit se lever, parcourir une distance de 3 mètres à vitesse normale, faire demi-tour, revenir au point de départ et se rasseoir. L'exercice était chronométré et le score correspondait au temps mis pour le réaliser. Chaque participant a réalisé 2 essais et le score retenu était le meilleur des deux (c'est-à-dire le temps le plus court) (voir figure 17).

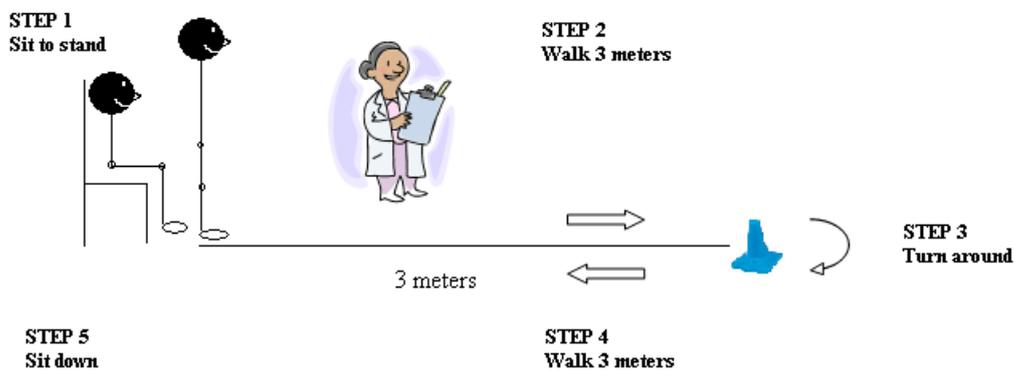


Figure 17. Test Timed Up and Go (strokengine.ca ©)

*Le sujet se lève d'une chaise, marche sur trois mètres, fait demi-tour et revient s'asseoir*

Les patients victimes d'une fracture du membre inférieur n'ont pas été soumis au test de TUG car l'absence probable de récupération complète du membre inférieur fracturé dans les 6 mois maximum prévus pour cette évaluation, aurait pu rendre les données ininterprétables.

La force musculaire a été évaluée par le test du Handgrip. Les participants devaient appuyer de toute leur force avec leur main, en position assise, sur un dynamomètre. Le test a été réalisé deux fois avec chaque main et le meilleur score des 4 enregistrés a été retenu. Ce test est reconnu comme reflétant la force musculaire des membres supérieurs, et les performances au test de Handgrip sont également corrélées à la force musculaire des membres inférieurs (Cruz et al., 2019).

### III-3) Variables mesurées lors du bilan neuropsychologique

Les mesures cognitives ont été obtenues à l'aide d'épreuves neuropsychologiques de type « papier-crayon » classiquement utilisées. Les tests se sont déroulés dans une pièce calme, le sujet et l'expérimentateur étant face à face, séparés par une table. Ces mesures n'étaient pas à visée diagnostic d'un trouble pathologique mais avaient pour but une évaluation à large spectre des fonctions cognitives que nous pensions pouvoir être affectées. Cette évaluation neuropsychologique a porté sur l'efficacité cognitive globale, la vitesse de traitement de l'information ainsi que les fonctions attentionnelles, mnésiques et exécutives. Néanmoins, seuls seront décrits ci-dessous, les tests utilisés, dans le cadre de ce travail de thèse, les tests d'évaluation de l'efficacité cognitive globale de la vitesse de traitement de l'information et des fonctions exécutives.

#### *III-3-1) Efficacité cognitive globale*

Le MMSE « Mini Mental State Examination » (Folstein et al., 1973) quantifie la sévérité des troubles cognitifs d'un point de vue global grâce à 30 questions (voir Annexe). Ce test dure généralement 10 min et porte sur les différents domaines cognitifs suivants : orientation, apprentissage, attention et calcul, mémoire, langage et praxies constructives. Le score maximal est de 30.

Le « *Montreal Cognitive Assessment* » MoCA (Nasreddine et al., 2005) est très similaire au MMSE en termes de durée et de type de questions mais permet de détecter des troubles cognitifs plus légers car, contrairement au MMSE, il inclut des items permettant d'évaluer les fonctions exécutives (voir Annexe). Le MoCA est corrigé par le niveau socio-culturel (majoré de 1 point pour les participants dont le nombre d'années d'études est < à 12). Le score maximal au test du MoCA est également de 30.

#### *III-3-2) Vitesse de traitement de l'information*

La vitesse de traitement de l'information a été mesurée à l'aide du de la Partie A du « Trail Making Test » TMT, dans laquelle le sujet doit relier dans l'ordre croissant, des chiffres disposés aléatoirement sur une feuille de format A4 (Reitan et al., 1958). Les variables retenues étaient la durée de l'épreuve et le nombre d'erreurs.

### *III-3-3) Fonctions exécutives*

Les fonctions exécutives ont été évaluées à l'aide de la partie B du test de TMT, où le sujet doit relier alternativement des chiffres, et des lettres (dans l'ordre croissant pour les chiffres et dans l'ordre alphabétique pour les lettres). A nouveau, les variables retenues étaient la durée de l'épreuve et le nombre d'erreurs. Nous avons également utilisé le score de différence « TMT B-A » qui correspond à la différence entre la durée de la partie B et celle de la partie A ; ce score de différence est utilisé dans diverses études comme meilleur indicateur des fonctions exécutives (Sánchez-Cubillo et al., 2009)

### **III-4) Traitement des données**

Concernant les performances de marche et les performances cognitives, outre les données brutes décrites ci-dessus, nous nous sommes intéressés à la notion de performances déficitaires (c'est-à-dire des performances inférieures à la norme ou valeur seuil, pour le test considéré).

Concernant le TUG, les seuils que nous avons utilisés sont ceux établis par Bohannon et ses collaborateurs (2006) qui proposent des valeurs de normes en fonction de l'âge des sujets.

Pour le test du MMSE, nous nous sommes basés sur une étude française de standardisation et d'étalonnage du test du MMSE qui a déterminé un score déficitaire en fonction de l'âge et du niveau socio culturel (Kalafat et al., 2003). Pour le test du MoCA, un score inférieur à 26 était considéré comme déficitaire (Nasredine et al., 2005)

Quant au test du TMT, le seuil du score déficitaire était basé sur les données normatives stratifiées par âge et l'éducation pour chaque partie du test (A et B). Pour la différence entre les deux parties (TMT B – A), en plus d'une stratification par l'âge et le niveau socioculturel, le niveau du score TMT-A (faible, moyen, rapide) a été utilisé pour définir la valeur seuil (Senior et al., 2017).

### **III-5) Analyses statistiques**

Les variables continues ont été représentées en moyenne  $\pm$  Sem, et les variables catégorielles en nombre (pourcentages).

La comparaison de ces variables entre les groupes de consommateurs ou non de médicaments a été réalisée par le test-t de Student, le test U de Mann-Whitney, une ANOVA, le test de Kruskal-Wallis, le test de Chi<sup>2</sup>, ou encore le test exact de Fisher conformément à la distribution des données.

Pour déterminer s'il existait une valeur seuil de consommation de médicaments à partir duquel on observe des troubles de mobilité et ou de cognition, nous avons utilisé la technique de la courbe *Receiver Operating Characteristic* (ROC). Cette technique est fréquemment utilisée en biologie clinique afin de prédire le risque de présence de certains événements, souvent des maladies, en déterminant s'il existe une valeur seuil optimale d'une variable biologique à risque pour cet événement (Delacour et al., 2005). Cette courbe est une représentation graphique des relations existantes entre la sensibilité et la spécificité de toutes les valeurs seuils possibles pour la variable considérée. La figure 18 illustre une courbe ROC pour laquelle la valeur seuil optimale se trouve au niveau du point 1. Cette valeur seuil optimale associe la meilleure sensibilité et la meilleure spécificité ; elle correspond au point sur la courbe qui est le plus éloigné de la diagonale du graphique, laquelle représente un test « d'apport nul ». La diagonale est en effet une courbe plate pour laquelle aucune des valeurs seuils possibles n'est plus prédictive que l'autre. La valeur du seuil optimal est lue sur un tableau de coordonnées de la courbe sur lequel sont inscrits la sensibilité et la spécificité correspondant aux valeurs de la variable considérée. La valeur de l'aire sous la courbe (AUC : « *Area Under the Curve* ») indique la puissance de la prédiction : plus l'AUC est proche de 1, plus la prédiction est forte. A cette valeur d'AUC est associée une valeur de *p* permettant de retenir ou non la significativité. La courbe ROC est classiquement utilisée pour prédire un seuil pour l'aspect caractère malade ou non malade de patients. Dans notre cas, nous utiliserons cette courbe ROC pour une prédiction de valeur seuil les scores déficitaires aux différentes épreuves pour d'évaluation cognitive et/ou de mobilité.

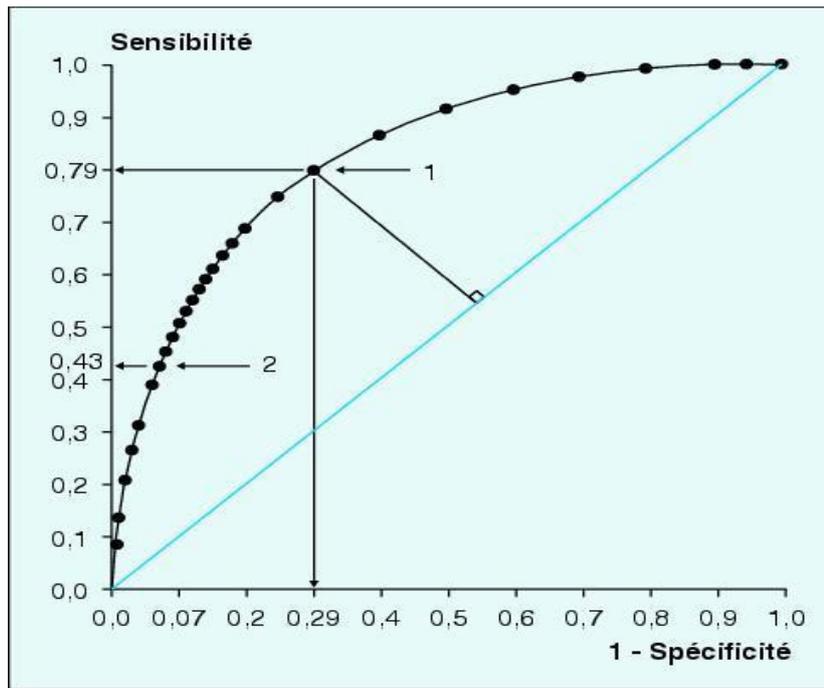


Figure 18. Exemple de choix d'une valeur seuil optimale à l'aide d'une courbe *Receiver Operating Characteristic* (Delacour et al., 2005).

En ce qui concerne les relations entre le nombre de médicaments consommés et les performances aux différents tests d'évaluation cognitives et/ou de mobilité, nous avons réalisé dans un premier temps, des corrélations de Pearson et de Spearman selon la distribution des variables. Dans un second temps, sur la base des valeurs seuils identifiées par la technique de la courbe ROC, nous avons réalisé des régressions logistiques univariées et multivariées pour analyser les relations entre la consommation de médicament et l'occurrence de performances déficitaires. La régression logistique était basée sur la méthode de pas à pas descendante. Les variables d'ajustement qui ont été incluses dans l'analyse multivariée sont celles ayant une valeur de  $p$  de régression  $< 0,15$ .

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SPSS 24.0® (IBM ; Armonk, NY, USA).



## PREMIERE PARTIE : RESULTATS

---



## **I) Polymédication de psychotropes chez les séniors âgés de 55 ans ou plus : un risque de troubles cognitifs, de troubles des fonctions exécutives, et de troubles de la marche**

Cette étude a fait l'objet d'un article publié dans un journal à comité de lecture.

Loggia, G., **Attoh-Mensah, E.**, Pothier, K., Morello, R., Lescure, P., Bocca, M. L., Marcelli, C., & Chavoix, C. (2020). Psychotropic Polypharmacy in Adults 55 Years or Older: A Risk for Impaired Global Cognition, Executive Function, and Mobility. *Frontiers in pharmacology*, *10*, 1659. doi: 10.3389/fphar.2019.01659.

### **I-1) Objectifs**

Avec leur large spectre d'action, les psychotropes font partie des médicaments les plus couramment prescrits aux personnes âgées et également aux jeunes séniors (Beck et al., 2012). Cependant, leur consommation a été associée à : une augmentation du risque de chute, des troubles de l'équilibre et des troubles cognitifs (Bloch et al., 2011 ; de Groot et al., 2013 ; Billioti de Cage et al., 2015). Pour déterminer si les psychotropes ont des effets délétères dès la consommation d'un seul de ces médicaments ou seulement lorsque plusieurs de ces médicaments sont consommés simultanément, nous avons recherché s'il existait un nombre seuil de psychotropes pouvant conduire à des effets néfastes sur la cognition et la marche. Par ailleurs, étant donné les relations étroites entre cognition et marche, nous avons cherché à savoir si les effets potentiels des médicaments anticholinergiques sur la marche d'une part, et sur la cognition d'autre part, étaient dépendants des liens entre la marche et la cognition.

### **I-2) Méthodologie et analyses**

- Le nombre de molécules psychotropes consommé quotidiennement a été relevé.
- La cognition globale a été évaluée avec le MMSE et le MoCA, la vitesse de traitement avec le TMT A et les fonctions exécutives avec le TMT B et la différence de durée d'exécution entre la partie B et A (TMT B-A).
- La marche a été évaluée avec le TUG.
- Les nombres seuils de molécules psychotropes ont été déterminés par analyse des courbes ROC.

- Sur la base de ces valeurs seuils, une régression logistique multinomiale ajustant les covariables a ensuite été effectuée

**I-3) Résultats clés**

Les résultats de la courbe ROC ont révélé qu'à partir de deux molécules de psychotropes par jour, les personnes âgées de 55 et plus étaient à risque de troubles cognitifs et de la marche. Les régressions logistiques ont montré qu'à partir de ce seuil de consommation quotidienne de deux molécules psychotropes, il existait une augmentation du risque de troubles des fonctions exécutives ( $p = 0,05$  et  $0,005$  respectivement pour le TMT B et le TMT B-A), de troubles de la cognition globale ( $p = 0,006$  et  $0,001$  respectivement pour le MMSE et le MoCA) et de troubles de la marche ( $p = 0,005$  pour le TUG). Ces résultats étaient indépendants des facteurs confondants, dont les comorbidités. De plus, les effets néfastes de la consommation de médicaments psychotropes sur la marche semblent être médiés par une action sur les fonctions exécutives.

**I-4) Article 1 : “Psychotropic Polypharmacy in Adults 55 Years or Older: A Risk for Impaired Global Cognition, Executive Function, and Mobility”**



# Psychotropic Polypharmacy in Adults 55 Years or Older: A Risk for Impaired Global Cognition, Executive Function, and Mobility

Gilles Loggia<sup>1,2</sup>, Elpidio Attoh-Mensah<sup>1</sup>, Kristell Pothier<sup>1†</sup>, Rémy Morello<sup>3</sup>, Pascale Lescure<sup>1,2</sup>, Marie-Laure Bocca<sup>1</sup>, Christian Marcelli<sup>1,4</sup> and Chantal Chavoix<sup>1\*</sup>

## OPEN ACCESS

### Edited by:

Tahir Mehmood Khan,  
University of Veterinary and Animal  
Sciences, Pakistan

### Reviewed by:

Robert L. Lins,  
Independent Researcher,  
Antwerp, Belgium  
Natasja Duborija-Kovacevic,  
University of Montenegro,  
Montenegro

### \*Correspondence:

Chantal Chavoix  
chantal.chavoix@inserm.fr

### †Present address:

Kristell Pothier,  
Psychologie des Âges de la Vie et  
Adaptation, University of Tours, Tours,  
France

### Specialty section:

This article was submitted to  
Pharmaceutical Medicine and  
Outcomes Research,  
a section of the journal  
Frontiers in Pharmacology

Received: 15 October 2019

Accepted: 17 December 2019

Published: 30 January 2020

### Citation:

Loggia G, Attoh-Mensah E, Pothier K,  
Morello R, Lescure P, Bocca M-L,  
Marcelli C and Chavoix C (2020)  
Psychotropic Polypharmacy in  
Adults 55 Years or Older: A Risk for  
Impaired Global Cognition, Executive  
Function, and Mobility.  
Front. Pharmacol. 10:1659.  
doi: 10.3389/fphar.2019.01659

<sup>1</sup> Normandie Univ, UNICAEN, INSERM, COMETE, Caen, France, <sup>2</sup> Department of Geriatrics, Normandie Univ, UNICAEN, CHU de Caen Normandie, Caen, France, <sup>3</sup> Department of Statistics and Clinical Research, Normandie Univ, UNICAEN, CHU de Caen Normandie, Caen, France, <sup>4</sup> Department of Rheumatology, Normandie Univ, UNICAEN, CHU de Caen Normandie, Caen, France

**Objectives:** With their broad spectrum of action, psychotropic drugs are among the most common medications prescribed to the elderly. Consequently, the number of older adults taking multiple psychotropic drugs has more than doubled over the last decade. To improve knowledge about the deleterious effects of psychotropic polypharmacy, we investigated whether there is a threshold number of psychotropic molecules that could lead to impairment of global cognition, executive function, or mobility. Furthermore, relationships between the number of psychotropic molecules and cognitive and mobility impairment were examined.

**Design:** Cross-sectional study

**Setting:** University Hospital of Caen (France) and advertisements in medical offices

**Participants:** Community-dwelling older adults 55 years and older ( $n = 177$ ;  $69.8 \pm 9.3$  years; 81% women)

**Measurements:** Number of psychotropic molecules taken daily, global cognition assessed with the Mini Mental State Examination (MMSE) and the Montreal Cognitive Assessment (MoCA), processing speed with the Trail Making Test (TMT) A, executive function with the TMT B and TMT B-A, and mobility with the Time Up and Go (TUG). The threshold numbers of psychotropic molecules were determined by ROC curves analysis. Based on these threshold values, multinomial logistic regression adjusting for covariates was then performed.

**Results:** Logistic regressions showed that the threshold of two daily psychotropic molecules, identified by the ROC curves analysis, increases the risk of impaired executive function ( $p = .05$  and  $.005$  for the TMT B and TMT B-A, respectively), global cognition ( $p = .006$  and  $.001$  for the MMSE and MoCA, respectively), and mobility ( $p = .005$  for the TUG), independent of confounding factors, including comorbidities. Furthermore, psychotropic polypharmacy would affect mobility through executive functions.

**Conclusion:** Impairment of global cognition, executive function, and mobility when as few as two psychotropic molecules are consumed in relatively healthy young older adults should alert physicians when prescribing combinations of psychotropic medications.

**Keywords:** polypharmacy, psychotropic drugs, cognition, executive function, gait

## INTRODUCTION

Polypharmacy, usually defined as the concomitant daily use of five or more medications (Gnjidic et al., 2012), is increasingly common. It is, however, associated with serious adverse events such as falls, frailty, disability, and mortality in older adults (Lai and Liao, 2013; Maher et al., 2014; Moulis et al., 2015). Polypharmacy increases the risk of falls by as much as five times (Montero-Odasso et al., 2005; Woolcott et al., 2009; de Groot et al., 2013; Montero-Odasso et al., 2019), in part through gait disturbances (Montero-Odasso et al., 2019). Polypharmacy also impairs cognition (Langeard et al., 2016; Rawle et al., 2018). Yet, association between low cognitive abilities and increased risk of falling is well-known (Herman et al., 2010; Montero-Odasso et al., 2012; Li et al., 2018), which is consistent with the high interference of cognitive demands with postural control, widely demonstrated in both young and older adults (Lundin-Olsson et al., 1997), and even more so in old-old adults (Pothier et al., 2015). Among the cognitive abilities, executive function would be preferentially involved in falls (Herman et al., 2010; Segev-Jacobovski et al., 2011; Hsu et al., 2012). We previously showed that community-dwelling older adults 55 years and over who took five or more medicinal molecules per day were at high risk for both impaired global cognition and mobility (Langeard et al., 2016); however, executive function and specific involvement of the different pharmacological classes were not investigated.

Psychotropic drugs (i.e. antidepressants, mood stabilizers, anxiolytics, antipsychotics, and various analgesics) are among the most common medications prescribed to the elderly (Bareis et al., 2018). In 2016, 25% of seniors 65 years and older and living at home, as well as 74% of those in institutions, received boxes of psychotropic drugs (INSEE References, 2018). This can be explained by their broad spectrum of action (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2019). For instance, antidepressants are prescribed for a wide array of illnesses besides depression (e.g. chronic pain, anxiety, smoking cessation), and anxiolytics mainly to treat anxiety but also for sleep disorders that are continually rising (Hartikainen et al., 2005).

As a consequence, the number of older adults taking multiple psychotropic drugs has more than doubled over the last decade. Thus, 12% of psychotropic users take at least two psychotropic drugs (Hartikainen et al., 2003), and one in four elderly persons uses analgesics and psycholeptics or antidepressants concomitantly (Hartikainen et al., 2005). Because psychotropic drugs put users at risk for falls (Bloch et al., 2011; Curkovic et al., 2016) and affect cognition (Brooks and Hoblyn, 2007; Vetrano et al., 2018), they may be significantly involved in the adverse effects of polypharmacy. This would be consistent with the

associations between the use of multiple central nervous system medications and 1.5- to 2.4-fold increased fall risk (Weiner et al., 1998), and the increased risk of fall injuries, hospitalization, and death in a dose-response manner with the use of four psychotropics (Johnell et al., 2016). The adverse effects of psychotropic polypharmacy, i.e., two or more psychotropic drugs, on cognition and mobility, and the possible links between both outcomes when taking psychotropic polypharmacy are thus important issues to address.

To this aim, we conducted an in-depth investigation on the effects of psychotropic drugs on global cognition, processing speed, executive function, and mobility performance. The main objective was to determine whether there is a threshold number of psychotropic molecules that could lead to cognitive or mobility impairment using a statistical method for risk prediction. Furthermore, relationships between the number of psychotropic molecules and cognitive and mobility impairment were examined.

## METHODS

### Patients

We included 177 community-dwelling adults 55 years and over in the study as part of a hospital clinical research program whose main objective was to investigate the role of osteoporosis and cognitive impairment in fall-related fractures in seniors. The age of 55 years was chosen as that from which fractures resulting from osteoporosis become increasingly common in women (Compston et al., 2019), which is also an age when some cognitive abilities have often begun to decline. Participants were recruited through the orthopedic and emergency departments at the university hospital of Caen (France) and advertisements in medical offices, from May 2011 to May 2017, following a low-energy fall, with or without fracture, in the year prior to the study. Exclusion criteria were as follows: inability to walk alone for 15 meters without help, pathology affecting balance, neurodegenerative or related pathology, drinking more than 21 units of alcohol per week (14 for women), and impaired vision (acuity <6/10). The Lower Normandy Ethics Committee approved the present study (no. 2011A00556-35; clinical trial registration number: NCT02292316), and each participant provided written informed consent. The present study focused on the cross-sectional outcomes obtained from the prospective cohort study.

### Outcome Measures

During the medical examination, drug treatment was meticulously noted from prescriptions and confirmed by

medical history. The following data were also collected: socio-demographic data, comorbidities (the 12 items from the Kaplan-Feinstein scale (Kaplan and Feinstein, 1974) such as hypertension, cardiac, central nervous system, or locomotion), number of risk factors for falling (e.g., hypotension, rheumatological disorders, muscular weakness, and abnormal proprioceptive sensitivity in the lower limbs), body mass index (BMI), and muscular strength as measured by a handgrip dynamometer. Trained experimenters, blind to the participants' medical treatment, performed cognitive and mobility evaluations.

Global cognitive performance was assessed with the Mini Mental State Examination (MMSE) and the Montreal Cognitive Assessment (MoCA). The cut-off score for impairment was set at 24/30 for the MMSE (Folstein et al., 1975) and 26/30 for the MoCA (Nasreddine et al., 2005). Processing speed was evaluated by the Trail Making Test (TMT) A, and executive function by the TMT-B. The TMT-A consists of connecting numbers, randomly displayed on an A4 sheet of paper, in ascending order, as quickly as possible. The TMT-B requires the subject to alternate between numbers (in ascending order) and letters (in alphabetical order) which involves mental flexibility. The completion time for each part of the TMT was recorded (further called TMT A and TMT B), and the difference score (TMT B-A) was used as a relatively pure indicator of executive control abilities (Sanchez-Cubillo et al., 2009). The presence of a deficit for each three scores was identified from the normative data stratified by age and education (Senior et al., 2018).

Mobility performance was assessed with the Time Up and Go (TUG) that requires standing up from an armchair, walking 3 meters, turning, walking back, and sitting down, all at a comfortable pace; two trials were attempted, and the shortest time to complete the task was recorded. Impaired TUG was based on the normative reference values corrected for age (Bohannon, 2006).

## Identification of the Psychotropic Molecules

The total number of molecules (e.g., two molecules in case of the combination of two molecules in a single tablet) that were taken per day by each participant was first determined and used to calculate medical exposure. Medications were then classified based on the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification, developed by WHO, to identify the pharmacological molecules with psychotropic properties, defined here as having an effect on the nervous system, i.e., anesthetics (N01), analgesics (N02), anti-epileptics (N03), anti-Parkinson drugs (N04), psycholeptics (N05), and psychoanaleptics (N06) (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2019). Analgesics that belong to the N02B subclass (e.g. acetylsalicylic acid, paracetamol) were excluded because they are not considered as psychotropic molecules.

## Statistical Analysis

Comparisons between characteristics of users and non-users of psychotropic molecules were performed using a two-sided Student's *t*-test or Mann Whitney U test, and a Chi-square test or Fisher's exact test when appropriate. The normality of the data

distribution was evaluated by the Kolmogorov-Smirnov test, and, if necessary, were log-transformed before analysis to meet requirements for normal distributions. Then, we used adjusted Pearson correlations to investigate the relationship between the number of daily psychotropic drugs taken and the variables studied. Adjustment variables were age, education, and comorbidities for the correlations with the cognitive scores (and age only for the MoCA scores already corrected for education), and age, handgrip strength, risks for falls, comorbidities, and BMI for correlation with TUG scores. The comorbidity items used as covariates were those that significantly differed between groups.

The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to determine whether there is threshold numbers of psychotropic molecules that could lead to an impaired cognitive or mobility score (Delacour et al., 2005). The area under the ROC curve (AUC) provides a measure of accuracy of the prediction (Faraggi and Reiser, 2002).

Finally, based on the threshold values thus determined, we performed univariate multinomial logistic regression analyses on the backward selection method to find specific links between the number of psychotropic molecules and cognitive and mobility scores (impaired vs normal). The adjustment variables were those not included for the cut-off calculation (see above in "Outcome measures"). Only the adjusted variables with a regression *p*-value <15% were further used in the multivariate model. All analyses were performed with IBM SPSS (version 24.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

## RESULTS

As shown in **Table 1**, mean age of the participants was 69.8 years  $\pm$  9.32. Participants were mostly women (81%), with high education (almost 12 years of schooling), and mean global cognitive and mobility scores (MMSE and MoCA, and TUG scores, respectively) within the range of normal values. Forty-one percent of the participants were taking psychotropic molecules, and 23% of these psychotropic users took a single psychotropic drug. Among psychotropic drugs, antidepressants was the class represented most frequently, closely followed by analgesics and hypnotics. There was no significant difference between men and women except for education ( $p = .01$ ) and comorbidities ( $p = .049$ ). The list of the psychotropic drugs and their frequency in the study population can be found in **Table 2**.

**Table 3** shows that users of psychotropic drugs were significantly older ( $p < .001$ ), took more daily medications ( $p < .001$ ), had a higher number of comorbidities ( $p < .01$ ), and lower muscular strength ( $p < .05$ ) than non-users of psychotropic drugs. Cognitive and mobility scores were significantly and consistently poorer in users than in non-users of psychotropic drugs.

In addition, the more the participants used psychotropic drugs, the lower their scores on the different cognitive and mobility tests. The correlations remained significant after controlling for potential covariates (MMSE:  $r = -.181$ ,  $p < .05$ ;

**TABLE 1 |** Characteristics of the study population (n = 177).

	General population n = 177	Women n = 144	Men n = 33	p-value <sup>#</sup>
Age	69.79 ± 9.32	69.8 ± 9.49	69.76 ± 8.19	NS <sup>a</sup>
Education (years)	11.61 ± 4.00	11.15 ± 3.55	13.64 ± 5.17	.01 <sup>a</sup>
Number of prescribed molecules	5.09 ± 3.98	5.10 ± 3.99	5.06 ± 4.04	NS <sup>a</sup>
Falls with injury, number (%)	112 (63)	104 (72)	8 (24)	.012 <sup>b</sup>
Psychotropic molecules taken				
Psychotropic molecules, number (%)				
0 psychotropic molecule	101 (59)	81 (56)	20 (61)	NS <sup>b</sup>
1 psychotropic molecule	43 (23)	33 (23)	10 (30)	NS <sup>b</sup>
2 psychotropic molecules	18 (10)	16 (11)	2 (6)	NS <sup>b</sup>
3 psychotropic molecules	14 (7)	13 (9)	1 (3)	NS <sup>b</sup>
4 psychotropic molecules	1 (1)	1 (1)	0 (0)	NS <sup>b</sup>
Psychotropic molecules in ATC class, number (%)				
Antidepressants	33 (30)	26 (28)	7 (40)	NS <sup>b</sup>
Analgesics	23 (21)	20 (22)	3 (18)	NS <sup>b</sup>
Hypnotics	20 (18)	18 (20)	2 (12)	NS <sup>b</sup>
Anxiolytics	17 (16)	16 (17)	1 (6)	NS <sup>b</sup>
Antiepileptics	11 (10)	9 (10)	2 (12)	NS <sup>b</sup>
Anti-dementia molecules	4 (4)	2 (2)	2 (12)	NS <sup>b</sup>
Antipsychotics	1 (1)	1 (1)	0 (0)	NS <sup>b</sup>
MMSE score	27.71 ± 2.45	27.63 ± 2.54	28.03 ± 2.17	NS <sup>a</sup>
MoCA score	26.41 ± 4.14	26.41 ± 3.62	27.27 ± 3.64	NS <sup>a</sup>
TUG score (sec)	9.41 ± 3.13	9.52 ± 3.35	8.97 ± 1.95	NS <sup>a</sup>
Impaired scores, number (%)				
MMSE	14 (7.9)	12 (8.3)	2 (6.1)	NS <sup>a</sup>
MoCA	51 (28.8)	45 (31.3)	6 (18.2)	NS <sup>a</sup>
TMT A, completion time	31 (17.5)	25 (17.4)	6 (18.2)	NS <sup>a</sup>
TMT B, completion time	27 (15.3)	22 (15.3)	5 (15.2)	NS <sup>a</sup>
TMT B-A, completion time	19 (10.7)	15 (10.4)	4 (12.1)	NS <sup>a</sup>
TUG	56 (31.6)	44 (30.6)	12 (36.4)	NS <sup>a</sup>

Unless indicated, values are mean ± SD; <sup>a</sup>Mann-Whitney U test, <sup>b</sup>Chi square test, NS, non-significant; SD, standard deviation; <sup>#</sup>: Gender comparison

MoCA:  $r = -.179$ ,  $p < .05$ ; time to completion on TMT B:  $r = .178$ ,  $p < .05$ ; TMT B-A:  $r = .188$ ,  $p < .02$ ; and TUG:  $r = .191$ ,  $p < .02$ , except for the TMT A ( $r = .097$ ;  $p = .20$ ).

Results from the ROC curves (Figure 1) revealed a threshold of one molecule for impaired MoCA, TMT B, and TMT B-A, with significant AUC ( $p < .05$ ,  $.02$ , and  $.005$ , respectively), and two molecules for impaired MMSE and TUG, also with a significant AUC ( $p < .01$  and  $.05$ , respectively).

We performed univariate multinomial logistic regression analysis based on these threshold values (0 vs ≥1 psychotropic molecules, and ≤1 vs ≥2 psychotropic molecules) to compare the risk of impaired cognition and mobility between participants, depending on their consumption of psychotropic molecules. It should be pointed out that impaired performance in participants was found in 31% for the TUG, 29% for the MoCA, 15% for the TMT A, 15% for the TMT, 11% for the TMT B-A, and 8% for the MMSE (Table 1). Table 4 summarizes the results of the final models (Model 3) after taking at least one psychotropic and more than two psychotropic molecules. The analyzes showed that participants taking two or more psychotropic molecules had a significant increased risk for impaired MMSE (Model 3.1), MoCA (Model 3.2), TMT B (Model 3.4), TMT B-A (Model 3.5), and impaired TUG (Model 3.6), independent of confounding factors.

Moreover, as summarized in Table 5, when the MMSE and TUG scores (Model 4.1) or the MoCA and TUG scores (Model 4.2) were included in the same model, each impaired score was

significantly and independently associated with the use of at least two daily psychotropic molecules. The Model 4.3, that included the TUG and TMT B scores, was not significant. Finally, when the TMT B-A and TUG scores were included in the same multivariate model (Model 4.4), only the impaired TMT B-A and one covariate (handgrip) were significantly, and independently, associated with the use of at least two daily psychotropic molecules; no interaction was found between TMT B-A and handgrip. Psychotropic polypharmacy would thus mainly affect TUG performance through the impaired TMT B-A.

## DISCUSSION

The present findings highlight the adverse effects of psychotropic drugs, particularly those resulting from concomitant daily use of several psychotropic molecules, on both cognition and mobility. Impaired mobility and global cognition are both significantly correlated with the number of psychotropic drugs taken, regardless of the psychotropic class. Furthermore, logistic regressions showed that the threshold of two psychotropic molecules per day, identified by the ROC curve analysis, increases the risk of impaired executive function (TMT B and TMT B-A), global cognition (MMSE and MoCA), and mobility (TUG) scores, independent of confounding factors. Finally, when the cognitive and mobility scores are included in the

**TABLE 2** | List of psychotropic drugs and their frequency in the study population, n = 109.

Drugs and ATC code	number (%)
<b>N06A Antidepressants</b>	<b>33 (30.3)</b>
N06AB10 Escitalopram	9 (8.3)
N06AB03 Fluoxetine	5 (4.6)
N06AX16 Venlafaxine	5 (4.6)
N06AX03 Mianserin	3 (2.8)
N06AB05 Paroxetine	3 (2.8)
N06AA04 Clomipramine	2 (1.8)
N06AB04 Citalopram	2 (1.8)
N06AX21 Duloxetine	2 (1.8)
N06AA09 Amitriptyline	1 (0.9)
N06AB06 Sertraline	1 (0.9)
<b>N02A Analgesics</b>	<b>23 (21.1)</b>
N02AX02 Tramadol	14 (12.9)
N02AJ06 Codeine	6 (5.5)
N02AA01 Morphine	2 (1.8)
N02AB03 Fentanyl	1 (0.9)
<b>N05C Hypnotics</b>	<b>20 (18.3)</b>
N05CF02 Zolpidem	11 (10.1)
N05CF01 Zopiclone	7 (6.4)
N05CM09 Valerianae radix	1 (0.9)
N05CD11 Loprazolam	1 (0.9)
<b>N05B Anxiolytics</b>	<b>17 (15.6)</b>
N05BA08 Bromazepam	8 (7.3)
N05BA12 Alprazolam	4 (3.7)
N05BA06 Lorazepam	3 (2.8)
N05BA05 Potassium Clorazepate	1 (0.8)
N05BB01 Hydroxyzine	1 (0.8)
<b>N03A Antiepileptics</b>	<b>11 (10.1)</b>
N03AX16 Pregabalin	5 (4.6)
N03AE01 Clonazepam	2 (1.8)
N03AG02 Valpromide	2 (1.8)
N03AF01 Carbamazepine	1 (0.9)
N03AX09 Lamotrigine	1 (0.9)
<b>N06D Anti-dementia molecules</b>	<b>4 (3.7)</b>
N06DX01 Memantine	2 (1.8)
N06DA02 Donepezil	1 (0.9)
N06DA03 Rivastigmine	1 (0.9)
<b>N05A Antipsychotics</b>	<b>1 (0.9)</b>
N05AL01 Sulpiride	1 (0.9)

same multinomial regression model, taking at least two psychotropic molecules is significantly and independently associated with concomitant impairments in global cognition (MMSE or MoCA) and TUG. Taking at least two psychotropic molecules is also significantly associated with impaired TMT B-A, but not with impaired TUG.

Poorer performance in global cognition and executive functions with increased use of psychotropic molecules adds strength to the adverse effects of these drugs on psychomotor function, concentration, attention, and memory reported in several large-scale population-based studies (Brooks and Hoblyn, 2007). Most of these studies focused on specific populations, in particular on psychiatric disorders, in which cognitive dysfunction is commonly encountered. Because participants of the present study had essentially normal cognition, our results extend the deleterious cognitive effects of psychotropic drugs to an essentially cognitively intact population.

Adverse effects of psychotropic drugs on balance and gait disorders have received little attention. The poorer basic mobility

**TABLE 3** | Comparisons between the characteristics of users and non-users of psychotropic molecules.

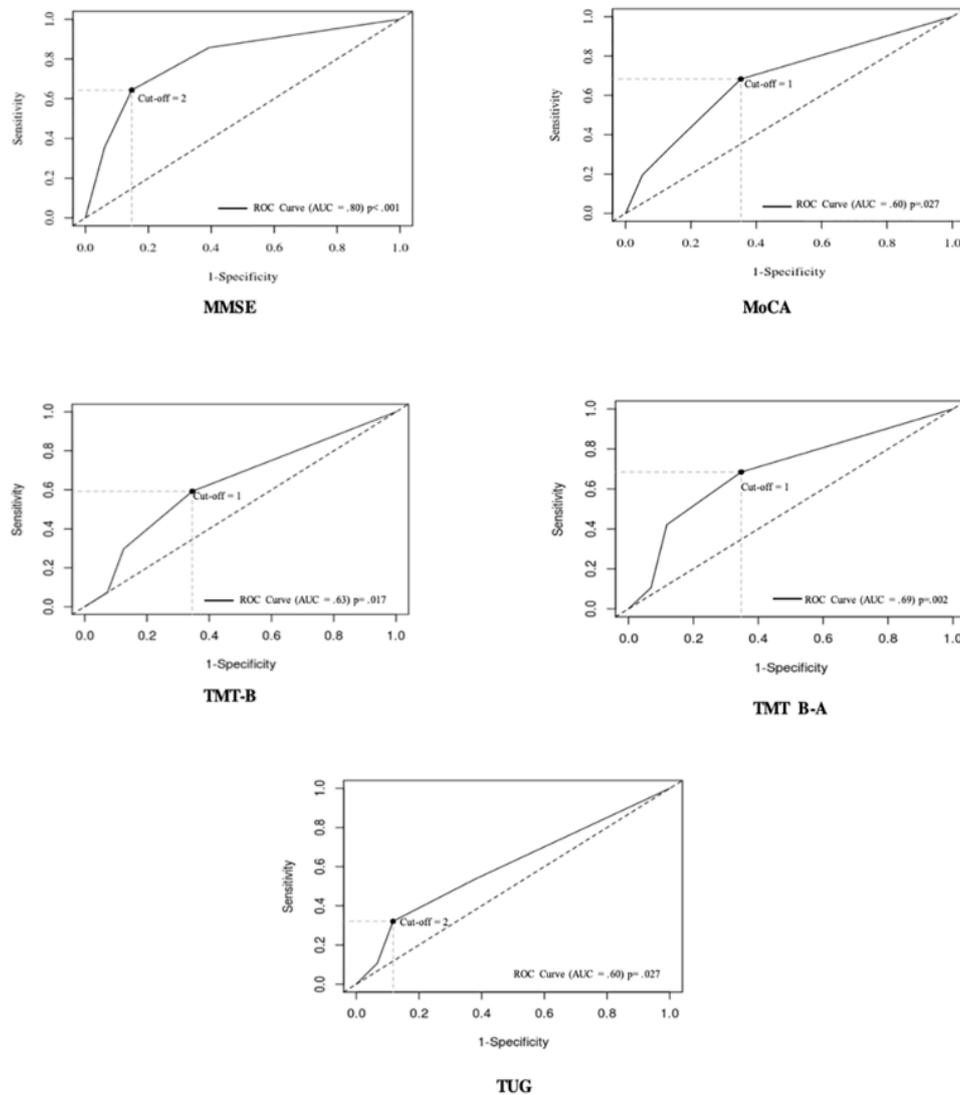
	Non-users of psychotropic molecules n = 115	Users of psychotropic molecules n = 62	p-value
Age	67.77 ± 9.13	72.49 ± 8.74	<.001 <sup>b</sup>
Education (years)	12.00 ± 4.07	11.09 ± 3.89	NS <sup>b</sup>
Falls with injury, number (%)	61 (60.40%)	51 (67.11%)	NS <sup>c</sup>
Risk factors of falls	0.80 ± 0.75	1.01 ± 1.11	NS <sup>b</sup>
Number of prescribed molecules	3.37 ± 3.02	7.39 ± 3.97	<.001 <sup>b</sup>
Comorbidities	1.50 ± 1.28	2.09 ± 1.57	<.009 <sup>b</sup>
Handgrip strength (kg)	23.13 ± 8.59	20.79 ± 8.13	.023 <sup>b</sup>
BMI	27.20 ± 4.96	27.75 ± 5.09	NS <sup>a</sup>
MMSE score	28.29 ± 1.86	26.95 ± 2.96	.002 <sup>b</sup>
MoCA score	27.48 ± 2.77	25 ± 5.14	<.001 <sup>b</sup>
TMT A, completion time (sec)	36.24 ± 14.74	43.43 ± 22.87	.006 <sup>b</sup>
TMT B, completion time (sec)	84.91 ± 38.78	108.73 ± 57.04	.001 <sup>b</sup>
TMT B-A (sec)	49.29 ± 31.82	69.58 ± 49.54	.001 <sup>b</sup>
TUG score (sec)	8.70 ± 1.75	10.36 ± 4.18	.002 <sup>b</sup>

Unless indicated, values are mean ± SD; <sup>a</sup>Student's t-test, <sup>b</sup>Mann-Whitney U test, <sup>c</sup>Chi square test, NS (non-significant), SD (standard deviation).

with the increased number of psychotropic molecules in the present study is, however, in line with the dose-response relationship between the number of psychotropic medications taken and balance impairment reported in a relatively young population aged 40 years and over (Bareis et al., 2018).

A major strength of the present study is the identification of a threshold value of two psychotropic molecules for both impaired cognition and mobility, with a 3- to 10-fold increased risk for cognitive impairment, and a 4-fold increased risk for mobility impairment. This threshold of two psychotropic molecules indicates that psychotropic drugs are highly involved in the risk for impaired mobility and global cognition following polypharmacy (Langeard et al., 2016). Furthermore and interestingly, this threshold of two psychotropic molecules was found here in a relatively healthy population that included both young and old seniors, and for all impaired cognitive and mobility scores, independent of confounding factors, including comorbidities. We may consider the question of whether this would also apply to younger adults.

Despite common prescription of multiple psychotropic medications in various populations (e.g., psychiatric, elderly, dementia, and community-dwelling population) (Hartikainen et al., 2005; Brett et al., 2017; Nørgaard et al., 2017; Rhee and Rosenheck, 2019), very few studies focused on the effects of psychotropic polypharmacy. Nevertheless, an association between the use of multiple psychotropic drugs and falls in older adults has been reported. Compared to non-users, older adults taking two or more psychotropic drugs are almost twice as likely to experience recurrent falls (Hanlon et al., 2009), and users of four psychotropic drugs have an increased risk of fall injuries, hospitalization, and even death in community-dwelling populations (Johnell et al., 2016). Consistent with these data, the Swedish National Board of Health and Welfare discourages prescribing three or more psychotropic drugs in older patients (Johnell et al., 2007). The present study suggests that physicians



**FIGURE 1** | Receiver-operating characteristic (ROC) curves for the number of psychotropic molecules that predict impaired MMSE, MoCA, TMT B, TMT B-A, and TUG scores. Each point on the ROC curve indicates a specific cut-off, with each cut-off having its own sensitivity and specificity. The optimal cut-off is defined as the value, here that of the number or psychotropic molecules, that provides the best combination of sensitivity and specificity. This optimal cut-off can be identified as the intersection of the ROC curve with the upper left to lower right diagonal line. The area under the curve (AUC) is equal to 1 for perfect discrimination and 0.5 for an uninformative cut-off point.

should even be cautioned when prescribing as few as two psychotropic molecules.

Looking at the relationships between cognition and mobility with psychotropic polypharmacy consumption provides other important findings. Thus, consuming two or more psychotropic molecules impaired global cognition and mobility in an independent manner. Interestingly, a similar finding has been reported for polypharmacy, with a cut-off of 5 medicinal molecules (Langeard et al., 2016). This was, however, not the case when focusing on executive function rather than on global cognition. Indeed, our data suggest that gait disorders observed when consuming two or more psychotropic drugs would be the consequence of an executive dysfunction. This further suggests

that psychotropic polypharmacy would preferentially affect executive function, which in turn would induce gait disorders. It is noteworthy that this was found with the TMT B-A score only, that is a more appropriate measure of executive function than completion time on the TMT-B (Sanchez-Cubillo et al., 2009), which did not reach significance.

In light of the close relationship between gait, falls, and cognition (Muir et al., 2012), and the preferential role of poor executive function in falls and gait abnormalities (Herman et al., 2010; Hsu et al., 2012), these findings suggest that impaired executive function following the use of psychotropic polypharmacy could explain some of the falls reported with multiple psychotropic drugs (Ming and Zecevic, 2018).

**TABLE 4 |** Relationships between the number of psychotropic molecules taken per day (0 vs  $\geq 1$  or  $\leq 1$  vs  $\geq 2$ ) and impairment in cognitive and mobility performance (logistic regression analysis).

Model	Variable	Number of psychotropic molecules					
		0 vs $\geq 1$			$\leq 1$ vs $\geq 2$		
		OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
3.1	MMSE	2.76	0.42–18.13	.29	10.33	1.96–54.36	<b>.006</b>
3.2	MoCA	1.89	0.81–4.41	.14	4.42	1.80–10.90	<b>.001</b>
3.3	TMT A	1.29	0.49–3.39	.61	2.47	0.94–6.55	.07
3.4	TMT B	0.88	0.28–2.81	.83	2.97	1–9.14	<b>.05</b>
3.5	TMT B-A	0.75	0.18–3.19	.70	5.76	1.67–19.80	<b>.005</b>
3.6	TUG	1.03	0.43–2.44	.96	3.87	1.52–9.88	<b>.005</b>

Different models were used to analyze the links between the number of psychotropic molecules taken and impaired MMSE (Model 3.1), impaired MoCA (Model 3.2), impaired TMT B (Model 3.3), impaired TMT B-A (Model 3.3), and impaired TUG (Model 3.5). All models were adjusted for covariates: age, education level, and comorbidities for MMSE; comorbidities and age only for MoCA (standard scores already adjusted for education level); comorbidities only for TMT scores; and BMI, handgrip strength, comorbidities, and risk of falls for TUG. Impaired scores on TMT B and TMT B-A were already stratified by age and education (Nasreddine et al., 2005), and impaired TUG scores, by age (Sanchez-Cubillo et al., 2009).

**TABLE 5 |** Interactions between cognition and mobility deficits and the number of psychotropic molecules taken per day (0 vs  $\geq 1$  or  $\leq 1$  vs  $\geq 2$ ) (univariate multinomial logistic regression analysis).

Model	Variable*	Number of psychotropic molecules					
		0 vs $\geq 1$			$\leq 1$ vs $\geq 2$		
		OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
4.1	MMSE	5.15	0.49–54.05	.17	20.65	2.20–193.83	<b>.008</b>
	TUG	0.99	0.40–2.45	.98	2.80	1.03–7.63	<b>.045</b>
4.2	MoCA	2.16	0.89–5.28	.09	3.42	1.30–9.00	<b>.013</b>
	TUG	0.94	0.39–2.27	.89	3.53	1.32–9.46	<b>.012</b>
4.3	TMT B	0.88	0.25–3.05	.84	2.34	0.69–8.00	.17
	TUG	0.73	0.29–1.85	.50	2.56	0.93–7.04	.07
4.4	TMT B-A	0.72	0.15–3.42	.68	4.94	1.21–20.16	<b>.026</b>
	TUG	0.75	0.29–1.9	.54	2.05	0.72–5.87	.18
	Handgrip	0.98	0.94–1.04	.55	0.93	0.86–0.99	<b>.047</b>

Different models were used to analyze the links between the number of psychotropic molecules taken and impaired MMSE and TUG scores (Model 4.1), impaired MoCA and TUG scores (Model 4.2), impaired TMT B and TUG scores (Model 4.3), and impaired TMT B-A and TUG scores (Model 4.4). All models were adjusted for covariates: age, education level and comorbidities for MMSE; comorbidities and age only for MoCA (standard scores already adjusted by education level); comorbidities only for TMT scores; and BMI, handgrip strength, comorbidities, and risk of falls for TUG. Impaired scores on TMT B and TMT B-A were already stratified by age and education level (Nasreddine et al., 2005), and impaired TUG scores, by age (Sanchez-Cubillo et al., 2009). Only covariates that reached statistical significance are listed in the table.

Prospective studies on falls risk with concomitant in-depth assessment of cognitive and mobility performance would be useful to confirm our hypothesis.

It is noteworthy that the cut-off of two psychotropic molecules for the risk of impaired cognition and mobility, as well as the dependency of TUG impairment upon the executive dysfunctioning when consuming two or more psychotropic molecules, were found regardless of the psychotropic class. Subclass analyses could not be performed due to the small

sample size per subclass. However, univariate multinomial logistic regression analysis focusing on the four subclasses most consumed by the participants (i.e. antidepressants, analgesics, hypnotics, and anxiolytics that were each taken by at least 17 participants) indicated that no psychotropic subclass appears to be significantly associated with impaired cognition and mobility (data not shown). This would be consistent with the lack of relationship recently reported between individual classes of psychotropic medications and balance impairment (Bareis et al., 2018). More studies are nevertheless required to explore the putative involvement of specific psychotropic classes in people at risk for cognitive or mobility impairments.

Some limitations can be addressed. First, one could argue that the present findings may not be relevant to the general population since all participants had fallen in the previous year. Nevertheless, as previously discussed in detail (Langeard et al., 2016), our population is very similar to the general population: a harmless fall in a large number of participants, and mean cognitive and mobility scores within the normal range. In addition, because 30% of individuals older than 65 years fall every year (Hopewell et al., 2018), and since we specifically searched for individuals who had fallen in the previous year, after our 5 years of inclusion we had likely collected a significant part of the general population. Regarding the small number of men in our sample, it is inherent to the lower number of men than women admitted to the hospital, and who experienced a fall with a low-energy fracture (21% in the initial description of the osteoporosis cohort of the University hospital in Caen (Levasseur et al., 2007) and 16% during the inclusion period of the present study), together with the well-known fact that men are less likely to agree to participate in this type of research (Markanday et al., 2013). Moreover, although our sample size is relatively small, the results of the multivariate logistic regression can be considered as robust because the confidence intervals are relatively narrow except for the MMSE and TMT B-A for which the lower limit confidence interval is, nonetheless, close to two. It would, however, be appropriate to confirm these results in a larger population, including more men if possible, and in a non-falling population. Nonetheless, it should be noted that a strong association has been reported between gait disorders and polypharmacy (George and Verghese, 2017) as well as between cognitive impairment and polypharmacy (Gnjidic et al., 2012) among non-falling community-dwelling adults. Second, we did not separately analyze the effects of the psychotropic molecules according to their specific action on the central nervous system (i.e. depressants, stimulants, or sedatives) due to the small population sample. Despite this fact, the present findings reflect the reality in terms of the use of psychotropic polypharmacy in the general population. Third, there could have been a *protopathic bias* since some psychotropic medications could have been prescribed for cognitive impairment; however, less than 8% of the participants had impaired MMSE, and only 4% of the prescribed psychotropic molecules were anti-dementia molecules. Finally, dose and duration of treatment were not considered, which would, however, be useful in future studies.

## CONCLUSION

The present study indicates that community-dwelling adults 55 years and older are at risk for both mobility and cognitive impairments when as few as two psychotropic molecules are consumed. Prospective studies would be useful to determine whether this threshold is similar or lower after long-term use of psychotropic molecules. The present findings also suggest that gait disorders observed when consuming two or more psychotropic molecules would mainly be the consequence of an executive dysfunction, which could further lead to falls. Such adverse effects of psychotropic polypharmacy in relatively healthy and young-old adults should alert physicians when prescribing combinations of psychotropic molecules. Health policy makers should also be aware of these findings in order to implement appropriate actions to alert prescribers of psychotropic polypharmacy.

## DATA AVAILABILITY STATEMENT

The datasets generated for this study are available on request to the corresponding author.

## ETHICS STATEMENT

The Lower Normandy Ethics Committee approved the present study (no. 2011A00556-35; clinical trial registration number: NCT02292316). The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

## REFERENCES

- Bareis, N., Sando, T., Mezuk, B., and Cohen, S. (2018). Association between psychotropic medication polypharmacy and an objective measure of balance impairment among middle-aged adults: results from the us national health and nutrition examination survey. *CNS Drugs* 32 (9), 863–871. doi: 10.1007/s40263-018-0542-4
- Bloch, F., Thibaud, M., Dugué, B., Brèque, C., Rigaud, A.-S., and Kemoun, G. (2011). Psychotropic drugs and falls in the elderly people: updated literature review and meta-analysis. *J. Aging Health* 23 (2), 329–346. doi: 10.1177/0898264310381277
- Bohannon, R. W. (2006). Reference values for the timed up and go test: a descriptive meta-analysis. *J. Geriatr. Phys. Ther.* 29 (2), 64. doi: 10.1519/00139143-200608000-00004
- Brett, J., Daniels, B., Karanges, E., Buckley, N., Schneider, C., Nassir, A., et al. (2017). Psychotropic polypharmacy in Australia, 2006 to 2015: a descriptive cohort study. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 83 (11), 2581–2588. doi: 10.1111/bcp.13369
- Brooks, J. O., and Hoblyn, J. C. (2007). Neurocognitive costs and benefits of psychotropic medications in older adults. *J. Geriatr. Psych. Neur.* 20 (4), 199–214. doi: 10.1177/0891988707308803
- Compston, J. E., McClung, M. R., and Leslie, W. D. (2019). Osteoporosis. *Lancet* 393 (10169), 364–376. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32112-3
- Ćurković, M., Dodig-Ćurković, K., Erić, A.-P., Kralik, K., and Pivac, N. (2016). Psychotropic medications in older adults: a review. *Psychiatr. Danub.* 28 (1), 13–24.
- de Groot, M., van Campen, J., Moek, M., Tulner, L., Beijnen, J., and Lamoth, C. (2013). The effects of fall-risk-increasing drugs on postural control: a literature review. *Drug Aging* 30 (11), 901–920. doi: 10.1007/s40266-013-0113-9

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

Study concept and design, and obtaining funding: CC and CM. Study supervision and integrity of the data: CC. Acquisition of subjects and/or data: GL, PL, KP, and EA-M. Analysis and interpretation of data: CC, GL, M-LB, and EA-M. Preparation/Critical review of the manuscript: All authors. Statistical expertise: RM.

## FUNDING

This work was supported by the French Ministry of Health (PHRC, Programme Hospitalier de Recherche Clinique 2011 no. 2011-A00534-37). EA-M by the Togolese Ministry of Higher Education and Research (No. 25/MESR/SG/DBS), and the Normandy Association for Physiology Research (ANDREP), and KP by the PHRC, the Regional Council of Lower Normandy, and the GRAAL association (Groupe de Recherche sur les Affections de l'Appareil Locomoteur).

## ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank all the participants for their time and cooperation, Drs. Valérie Caridroit, Nathalie Chastan, Thiphaine Ciappuccini, Murielle Michel, and Pablo Descatoire for their participation in the medical examinations, Antoine Langeard for his contribution to the experimental part, Anita Jamet for her contribution to the recruitment of the participants, and Valérie Constans for the English proofreading.

- Delacour, H., Servonnet, A., Perrot, A., Vigezzi, J.-F., and Ramirez, J.-M. (2005). ROC (receiver operating characteristics) curve: principles and application in biology. *Ann. Biol. Clin.* 63 (2), 145–154.
- Faraggi, D., and Reiser, B. (2002). Estimation of the area under the ROC curve. *Stat. Med.* 21 (20), 3093–3106. doi: 10.1002/sim.1228
- Folstein, M., Folstein, S., and McHugh, P. (1975). 'Mini-mental'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 12 (3), 189–198. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6
- George, C., and Verghese, J. (2017). Polypharmacy and gait performance in community-dwelling older adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* 65 (9), 2082–2087. doi: 10.1111/jgs.14957
- Gnjidic, D., Hilmer, S., Blyth, F., Naganathan, V., Waite, L., Seibel, M., et al. (2012). Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J. Clin. Epidemiol.* 65 (9), 989–995. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.02.018
- Hanlon, J., Boudreau, R., Roumani, Y., Newman, A., Ruby, C., Wright, R., et al. (2009). 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.* 64 (4), 492–498. doi: 10.1093/gerona/gln043
- Hartikainen, S., Rahkonen, T., Kautiainen, H., and Sulkava, R. (2003). Kuopio 75+ study: does advanced age predict more common use of psychotropics among the elderly? *Int. Clin. Psychopharmacol.* 18 (3), 163–167. doi: 10.1097/01.yic.0000063500.97247.71
- Hartikainen, S., Mäntyselkä, P., Louhivuori-Laako, K., Enlund, H., and Sulkava, R. (2005). Concomitant use of analgesics and psychotropics in home-dwelling elderly people - Kuopio 75 + study. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 60 (3), 306–310. doi: 10.1111/j.1365-2125.2005.02417.x

- Herman, T., Mirelman, A., Giladi, N., Schweiger, A., and Hausdorff, J. (2010). Association of executive function impairment, History of falls and physical performance in older adults: a cross-sectional population-based study in eastern France. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* (10), 1086–1092. doi: 10.1093/gerona/gkq077
- Hopewell, S., Adedire, O., Copesey, B., Boniface, B., Sherrington, C., Clemson, L., et al. (2018). Multifactorial and multiple component interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst. Rev.* 7, CD012221. doi: 10.1002/14651858.CD012221.pub2
- Hsu, C.-L., Nagamatsu, L., Davis, J.-C., and Liu-Ambrose, T. (2012). Examining the relationship between specific cognitive processes and falls risk in older adults: a systematic review. *Osteoporos. Int.* 23 (10), 2409–2424. doi: 10.1007/s00198-012-1992-z
- INSEE References. (2018). *France, portrait social* (Paris, France).
- Johnell, K., Fastbom, J., Rosén, M., and Leimanis, A. (2007). Inappropriate drug use in the elderly: a nationwide register-based study. *Ann. Pharmacother.* 41 (7), 1243–1248. doi: 10.1345/aph.1K154
- Johnell, K., Jonasdottir Bergman, G., Fastbom, J., Danielsson, B., Borg, N., and Salmi, P. (2016). Psychotropic drugs and the risk of fall injuries, hospitalisations and mortality among older adults. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 32 (4), 414–420. doi: 10.1002/gps.4483
- Kaplan, M. H., and Feinstein, A. R. (1974). The importance of classifying initial comorbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. *J. Chronic. Dis.* 27 (7–8), 387–404. doi: 10.1016/0021-9681(74)90017-4
- Lai, S.-W., and Liao, K.-F. (2013). Optimal cutoff of polypharmacy and outcomes. *J. Clin. Epidemiol.* 66 (4), 465. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.10.008
- Langeard, A., Pothier, K., Morello, R., Lelong-Boulouard, V., Lescure, P., Bocca, M.-L., et al. (2016). Polypharmacy cut-off for gait and cognitive impairments. *Front. Pharmacol.* 7, 296. doi: 10.3389/fphar.2016.00296
- Levasseur, R., Sabatier, J.-P., Guilcher, C., Guaydier-Souquières, G., Costentin-Pignol, V., Jean-Jacques, P.-Y., et al. (2007). Medical management of patients over 50 years admitted to orthopedic surgery for low-energy fracture. *Joint Bone Spine* 74 (2), 160–165. doi: 10.1016/j.jbspin.2006.03.003
- Li, K., Bherer, L., Mirelman, A., Maidan, I., and Hausdorff, J. (2018). Cognitive involvement in balance, gait and dual-tasking in aging: a focused review from a neuroscience of aging perspective. *Front. Neurol.* 9 (10), 1–13. doi: 10.3389/fneur.2018.00913
- Lundin-Olsson, L., Nyberg, L., and Gustafson, Y. (1997). 'Stops walking when talking' as a predictor of falls in elderly people. *Lancet* 349 (9052), 617. doi: 10.1016/S0140-6736(97)24009-2
- Maher, R. L., Hanlon, J., and Hajjar, E. R. (2014). Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert. Opin. Drug Saf.* 13 (1), 57–65. doi: 10.1517/14740338.2013.827660
- Markanday, S., Brennan, S., Gould, H., and Pasco, J. (2013). Sex-differences in reasons for non-participation at recruitment: Geelong Osteoporosis Study. *BMC Research Notes* 6 (1). doi: 10.1186/1756-0500-6-104
- Ming, Y., and Zecevic, A. (2018). Medications & polypharmacy influence on recurrent fallers in community: a systematic review. *Can. Geriatr. J.* 21 (1), 14–25. doi: 10.5770/cgj.21.268
- Montero-Odasso, M., Schapira, M., Soriano, E. R., Varela, M., Kaplan, R., Camera, L. A., et al. (2005). Gait velocity as a single predictor of adverse events in healthy seniors aged 75 years and older. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 60 (10), 1304–1309. doi: 10.1093/gerona/60.10.1304
- Montero-Odasso, M., Verghese, J., Beauchet, O., and Hausdorff, J. (2012). Gait and cognition: a complementary approach to understanding brain function and the risk of falling. *J. Am. Geriatr. Soc.* 60 (11), 2127–2136. doi: 10.1111/j.1532-5415.2012.04209.x
- Montero-Odasso, M., Sarquis-Adamson, Y., Yuan Song, H., Walter Bray, N., Pieruccini-Faria, F., and Speechley, M. (2019). Polypharmacy, gait performance, and falls in community-dwelling older adults. Results from the gait and brain study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 67 (6), 1182–1188. doi: 10.1111/jgs.15774
- Moulis, F., Moulis, G., Balardy, L., Gérard, S., Sourdet, S., Rougé-Bugat, M.-E., et al. (2015). Searching for a polypharmacy threshold associated with frailty. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 16 (3), 259–261. doi: 10.1016/j.jamda.2014.11.016
- Muir, S., Gopaul, K., and Montero-Odasso, M. (2012). The role of cognitive impairment in fall risk among older adults: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing* 41, 299–308. doi: 10.1093/ageing/afs012
- Nørgaard, A., Jensen-Dahma, C., Gasseb, C., Wimberley, T., Elsebeth Steno, H., et al. (2017). Mortality risk associated with psychotropic polypharmacy in patients with dementia. *J. Neurol. Sci.* 381, 1028. doi: 10.1016/j.jns.2017.08.2902
- Nasreddine, Z.-S., Phillips, N.-A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., et al. (2005). The montreal cognitive assessment, moca: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J. Am. Geriatr. Soc.* 53 (4), 695–699. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
- Pothier, K., Benguigui, N., Kulpa, R., and Chavoix, C. (2015). Multiple object tracking while walking: similarities and differences between young, young-old, and old-old adults. *J. Gerontol. B. Psychol. Sci. Soc. Sci.* 70 (6), 840–849. doi: 10.1093/geronb/gbu047
- Rawle, M., Cooper, R., Kuh, D., and Richards, M. (2018). Associations between polypharmacy and cognitive and physical capability: a british birth cohort study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 66 (5), 916–923. doi: 10.1111/jgs.15317
- Rhee, T. G., and Rosenheck, R. A. (2019). Psychotropic polypharmacy reconsidered: between-class polypharmacy in the context of multimorbidity in the treatment of depressive disorders. *J. Affect Disord.* 252, 450–457. doi: 10.1016/j.jad.2019.04.018
- Sánchez-Cubillo, I., Periañez, J.-A., Adrover-Roig, D., Rodríguez-Sánchez, J.-M., Ríos-Lago, M., Tirapu, J., et al. (2009). Construct validity of the trail making test: role of task-switching, working memory, inhibition/interference control, and visuomotor abilities. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 15 (3), 438–450. doi: 10.1017/S1355617709090626
- Segev-Jacobovski, O., Herman, T., Yogeve-Seligmann, G., Mirelman, A., Giladi, N., and Hausdorff, J. (2011). The interplay between gait, falls and cognition: can cognitive therapy reduce fall risk? *Expert. Rev. Neurother.* 11 (7), 1057–1075. doi: 10.1586/ern.11.69
- Senior, G., Piovesana, A., and Beaumont, P. (2018). Discrepancy analysis and australian norms for the trail making test. *Clin. Neuropsychol.* 32 (3), 510–523. doi: 10.1080/13854046.2017.1357756
- Vetrano, D., Villani, E., Grande, G., Giovannini, S., Cipriani, M., Manes-Gravina, E., et al. (2018). Association of polypharmacy with 1-year trajectories of cognitive and physical function in nursing home residents: results from a multicenter european study. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 19 (8), 710–713. doi: 10.1016/j.jamda.2018.04.008
- Weiner, D. K., Hanlon, J. T., and Studenski, S. A. (1998). Effects of central nervous system polypharmacy on falls liability in community-dwelling elderly. *Gerontology*. 44 (4), 217–221. doi: 10.1159/000022013
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. (2019). Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 2019. Oslo, 2018.
- Woolcott, J.-C., Richardson, K., Wiens, M., Patel, B., Marin, J., Khan, K.-M., et al. (2009). Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch. Intern. Med.* 169 (21), 1952–1960. doi: 10.1001/archinternmed.2009.357

**Conflict of Interest:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2020 Loggia, Attoh-Mensah, Pothier, Morello, Lescure, Bocca, Marcelli and Chavoix. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

**II) Étude 2. Consommation de médicaments à propriétés anticholinergiques (anti-muscariniques) : seuil d'induction de troubles cognitifs et de la marche chez deux groupes d'âge de seniors (entre 55 et 74 ans et ≥ de 75 ans).**

Cette étude a fait l'objet d'un article publié dans un journal à comité de lecture.

**Attoh-Mensah E**, Loggia G, Schumann-Bard P, Morello R, Descatoire P, Marcelli C, Chavoix C. Adverse Effects of Anticholinergic Drugs on Cognition and Mobility: Cutoff for Impairment in a Cross-Sectional Study in Young-Old and Old-Old Adults. *Drugs Aging*. 2020 Apr; 37(4):301-310. doi: 10.1007/s40266-019-00743-z.

**II-1) Objectifs**

Les médicaments anticholinergiques (antimuscariniques) sont couramment prescrits chez les personnes âgées malgré un nombre croissant d'études qui suggèrent qu'ils peuvent engendrer des effets néfastes invalidants, notamment : une augmentation du risque de chute, des troubles de l'équilibre et de la marche et des troubles cognitifs (Cardwell et al., 2015 ; Collamati et al., 2016 ; Chatterjee et al., 2020). Plusieurs questions concernant ces effets néfastes restent non résolues, comme l'existence d'un seuil à partir duquel la consommation de médicaments anticholinergiques a des effets néfastes sur la cognition et la marche.

L'objectif principal de cette étude était donc de déterminer s'il existait un niveau seuil de consommation de médicaments anticholinergiques, en termes de nombre de molécules et de charge anticholinergiques, à partir duquel on observerait des troubles cognitifs et de la marche, dès l'âge de 55 ans et ce en comparant deux groupes d'âge : jeunes seniors (âge compris entre 55 et 65 ans) et seniors âgés ( $\geq 75$  ans). Nous avons également cherché à savoir si les effets potentiels des médicaments anticholinergiques sur la marche d'une part, et sur la cognition d'autre part, étaient dépendants des liens entre la marche et la cognition.

## II-2) Méthodologie

- Le nombre de médicaments anticholinergiques consommé quotidiennement et leur score anticholinergique, ont été relevés.
- La cognition globale a été évaluée avec le MMSE, la vitesse de traitement avec le TMT A et les fonctions exécutives avec le TMT B et la différence de durée d'exécution entre la partie B et A (TMT B-A).
- La marche a été évaluée avec le TUG.
- Les nombres seuils de molécules psychotropes ont été déterminés par analyse des courbes ROC.
- Sur la base de ces valeurs seuils, une régression logistique multivariée ajustant les covariables a ensuite été effectuée

## II-3) Résultats clés

- L'analyse des courbes ROC indiquait que consommer quotidiennement un seul médicament anticholinergique était à risque de troubles cognitifs et de troubles de la marche chez les séniors âgés ( $\geq 75$  ans). Ces effets étaient observés dès une charge cholinergique minimale (soit un score anticholinergique de 1).
- Les analyses de regressions logistiques ont montré que ces risques de déficits cognitifs et de mobilité étaient indépendants des facteurs de confusion, y compris des comorbidités.
- L'association entre la consommation de médicaments anticholinergiques et les performances cognitives et de marche déficitaires était significativement plus prononcée chez les séniors âgés que chez les jeunes séniors.
- La consommation de médicaments anticholinergiques semblait affecter la marche à travers une action sur les fonctions exécutives.

## II-4) Article 2 : “Adverse Effects of Anticholinergic Drugs on Cognition and Mobility: Cutoff for Impairment in a Cross-Sectional Study in Young-Old and Old-Old Adults”



# Adverse Effects of Anticholinergic Drugs on Cognition and Mobility: Cutoff for Impairment in a Cross-Sectional Study in Young–Old and Old–Old Adults

Elpidio Attoh-Mensah<sup>1</sup> · Gilles Loggia<sup>1,2</sup> · Pascale Schumann-Bard<sup>1</sup> · Rémy Morello<sup>3</sup> · Pablo Descatoire<sup>1,2</sup> · Christian Marcelli<sup>1,4</sup> · Chantal Chavoix<sup>1</sup>

© Springer Nature Switzerland AG 2020

## Abstract

**Background** Drugs with anticholinergic properties are commonly prescribed in older adults despite growing evidence of their adverse outcomes. Several issues regarding these detrimental effects remain unresolved, such as the putative existence of a threshold above which anticholinergic drug consumption impairs cognitive or mobility performance.

**Objectives** We aimed to investigate the number of anticholinergic drugs and the anticholinergic burden that leads to mobility or cognitive impairment and compare the effects in community-dwelling older adults in two age groups (“young–old” 55–74 vs. “old–old”  $\geq 75$  years).

**Methods** In a cross-sectional study, we identified drugs with anticholinergic (antimuscarinic) properties using the Anticholinergic Drug Scale. Cognition was assessed using the Mini Mental State Examination (MMSE) and the Trail Making Test (TMT-A and TMT-B), and mobility was assessed using the Timed Up and Go (TUG) test.

**Results** The study population consisted of 177 volunteers, 114 of whom were classed as young–old and 63 were classed as old–old adults. Despite the lack of cutoff values for impaired outcomes in young–old adults, impaired MMSE were significantly more numerous in users than in nonusers of anticholinergic drugs. In old–old adults, receiver operating characteristic (ROC) curve analysis indicated that taking a single anticholinergic drug per day was associated with impaired TMT-B completion time, TMT difference score (B–A), and TUG scores. The cutoff for anticholinergic burden was also one for these same outcomes. Based on these cutoff values, multivariate logistic regressions in old–old adults showed that the increased risk of impaired cognition and mobility was independent of confounding factors, including comorbidities. They also suggested that anticholinergic drugs would affect mobility through executive functions.

**Conclusions** Drugs with anticholinergic (antimuscarinic) properties are associated with cognitive impairment in individuals as young as 55 years, and only one such drug per day, regardless of its anticholinergic burden, is associated with both impaired cognition and impaired mobility in old–old adults. Therefore, wherever possible, clinicians should avoid prescribing drugs with anticholinergic properties.

**Electronic supplementary material** The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s40266-019-00743-z>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Chantal Chavoix  
chantal.chavoix@inserm.fr

<sup>1</sup> INSERM, UniCaen, U1075, COMETE, PFRS, Normandie University, 2 rue des Rochambelles, 14000 Caen Cedex, France

<sup>2</sup> Department of Geriatrics, CHU Caen, 14000 Caen, France

<sup>3</sup> Department of Statistics and Clinical Research, CHU Caen, 14000 Caen, France

<sup>4</sup> Department of Rheumatology, CHU Caen, 14000 Caen, France

## Key Points

Daily consumption of a single drug with anticholinergic (antimuscarinic) properties is associated with impaired cognition and mobility among community-dwelling older adults.

The association between consumption of anticholinergic drugs and deficits in cognition and mobility is more pronounced in adults aged  $\geq 75$  years.

Drugs with anticholinergic (antimuscarinic) properties affect mobility through executive functions.

## 1 Introduction

Drugs with anticholinergic properties are commonly prescribed in older adults, with 10–50% of people aged  $\geq 60$  years using at least one such drug [1–6]. These drugs are prescribed for various medical conditions, such as overactive bladder or asthma, but many prescribers are unaware that numerous drugs have unintended anticholinergic activity unrelated to their primary indication (e.g., furosemide or paroxetine) [7, 8]. This is an important issue because anticholinergic drugs often lead to adverse effects, linked to either their peripheral effects, such as mouth dryness and constipation, or their central effects, such as cognitive impairment and delirium [9–11].

The use of drugs with anticholinergic properties has been associated with lower global cognitive performance [1, 12], impaired global cognition [3, 13], and lower performance in memory and executive functions [14, 15]. Furthermore, some studies have indicated that drugs with anticholinergic properties could increase the risk of developing Alzheimer's disease [16]. These drugs have also been shown to increase the risk of falls in the elderly [17] and to affect physical functions and functional mobility [18–21].

Despite the convergence of evidence regarding the deleterious effects of drugs with anticholinergic properties on cognition and mobility, several issues remain unresolved. First, the putative existence of a threshold at which anticholinergic consumption impairs cognitive or mobility performance has never been addressed. Langeard et al. [22] previously showed that community-dwelling older adults aged  $\geq 55$  years who took five or more medicinal molecules per day were at high risk for both impaired cognition and impaired mobility regardless of the pharmacological class, but the anticholinergic properties of the drugs were not studied. Second, most drug studies in older adults have focused on populations aged  $> 65$  years [1, 12], whereas young seniors commonly take many and varied drugs, including anticholinergics [15, 22]. Older adults are known to be more sensitive than young adults to the adverse cognitive effects of drugs with anticholinergic properties [23]. However, age-related vulnerability to these drugs among older adults has not been investigated. To address this issue, it would be relevant to compare older adults aged  $< 75$  years with those aged  $> 75$  years, since these two age groups have different gait and cognitive profiles associated with distinct compensatory strategies [24]. Finally, whether altered gait induced by anticholinergic drugs is linked to or independent of cognitive disorders is unknown. Yet, cognitive functions are highly involved in gait, and cognitive impairments—particularly executive dysfunction—lead to an increased risk of falls [25, 26].

The objective of this original cross-sectional study was to improve knowledge about the deleterious effects of drugs with anticholinergic (antimuscarinic) properties on cognition and mobility as early as age 55 years and in two age groups: “young–old” (aged 55–74 years) and “old–old” (aged  $\geq 75$  years). To this aim, in each age group, we (1) investigated the effects of anticholinergic drugs on impaired performance compared with normal values, on global cognition, executive functions, and mobility tests; (2) determined whether a cutoff value exists for the number or burden of anticholinergic drugs that could lead to mobility or cognitive impairment; and (3) examined the relationships between anticholinergic drug consumption, cognition, and mobility.

## 2 Methods

### 2.1 Participants

The study population consisted of individuals aged  $> 55$  years who took part in a clinical research program at the University hospital of Caen (France), the main objective of which was to investigate the role of cognitive impairment in fall-related fractures among seniors. The present study addresses one of the secondary objectives: to investigate the involvement of different drugs in cognitive and mobility impairment. Participants were divided into two age groups, as described in Sect. 1.

All participants had experienced one or more fall, with or without injury, in the year before the study. They were recruited over a 5-year period, between late 2011 and early 2017, among community-dwelling older adults. Participants with injurious falls were those admitted to the orthopedic and emergency departments of the University Hospital of Caen and included in the osteoporosis cohort [27]; participants with noninjurious falls were recruited through official bulletin boards at the hospital and advertisements in medical offices. Individuals were excluded if they had fallen  $\leq 2$  months or  $\geq 6$  months ago, were unable to walk for 15 m without help, had pathologies that affected posture, drank  $> 21$  units (for men) or  $> 14$  units (for women) of alcohol per week, had severe depression (Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) score  $> 30$ ) or had impaired vision (corrected acuity  $< 6/10$ ). Participants included in the present study were volunteers who agreed to come to the hospital specifically for this clinical research program and who completed both mobility and cognitive assessments. As such, fallers with lower-limb fractures were excluded to avoid the after effects on mobility assessment.

## 2.2 Outcome Measures

During the medical examination for this cross-sectional study, the physician carefully collected information about drugs taken via medical prescriptions, which was confirmed by a medication history interview and the pharmacist stamp on the prescription that attested to the date and delivery of the drugs. The physician also collected comorbidities (from the Kaplan–Feinstein scale [28]: hypertension, cardiac, cerebral or psychic, respiratory, renal, hepatic, gastrointestinal, peripheral vascular, cancer, locomotor, alcoholism, and miscellaneous) and risk factors for falls (hypotension, rheumatological disorders, tinnitus, muscular weakness, abnormal proprioceptive sensitivity in the lower limbs, and women aged  $\geq 75$  years). The Kaplan–Feinstein index was selected because it is one of the most valid and reliable methods of measuring comorbidity in clinical research [29–31] and the different physician-investigators involved in the scoring of comorbidities in the setting of this clinical research program agreed to use it. The risk factors for falls were similarly defined (i.e., by consensus) after elimination of the exclusion criteria (e.g., low visual acuity, depression) and the factors used as variables of interest (mobility and cognitive impairment) or adjustment variables (e.g., age, body mass index [BMI]). Trained neuropsychologists who were blinded to the participants' medical treatments evaluated cognition and mobility. Global cognitive performance was assessed using the Mini Mental State Examination (MMSE) [32], and processing speed and executive functions were assessed using the Trail Making Test, A (TMT-A) and B (TMT-B), respectively [33]. The TMT-A requires the subject to connect numbers, randomly displayed on an A4 sheet of paper, in ascending order, whereas the TMT-B requires alternating between numbers (in ascending order) and letters (in alphabetical order). The completion time for each test was recorded and the difference (TMT-B–TMT-A; hereafter “TMT A–B”) was used as a relatively pure indicator of executive control abilities [34, 35]. Muscular strength was assessed with a handgrip dynamometer, which has been recognized as a good simple measure of muscle strength and correlates with leg strength [36]. Basic functional mobility was assessed using the Timed Up and Go (TUG) test [37], which requires the participant to stand up from an armchair, walk 3 m, turn, walk back, and sit down, all at a comfortable pace. Participants attempted the TUG test twice, and the shortest time taken to complete the task was recorded. Impaired scores were identified using French normative data stratified by age and education for the MMSE [38], using normative data stratified by age and education for the TMT (TMT-A, TMT-B, and TMT B–A), and using the level of the TMT-A score (low, average, fast) for TMT B–A [35]. Impaired scores were stratified by age only for the TUG [39].

## 2.3 Anticholinergic Drug Identification

Drugs used by the participants were classified according to the anatomical therapeutic chemical classification as recommended by the World Health Organization. The total number of prescribed molecules was used to estimate medication exposure (e.g., two molecules combined in a single tablet was counted as two molecules). Drugs with anticholinergic (antimuscarinic) properties were identified using the Anticholinergic Drug Scale (ADS) [7], which classifies drugs into four levels according to their affinity for muscarinic receptors (from zero for “no anticholinergic activity” to three for “strong anticholinergic activity”). For ease of reading, drugs with anticholinergic (antimuscarinic) properties are henceforth referred to as “anticholinergic drugs.” The number of anticholinergic drugs used daily and the anticholinergic cumulative burden was then determined for each participant, with cumulative burden defined as cumulative exposure to multiple medicines with anticholinergic properties [8]. When the exact date of the first exposure to anticholinergic drugs was unavailable, the duration of exposure was established in relation to the date of the fall that occurred  $\geq 2$  months before inclusion, according to the exclusion criteria. We deliberately chose the ADS for its detection of anticholinergic drugs acting at both the central and the peripheral level because of our interest in both cognition and mobility and in all adverse effects of anticholinergic drugs.

## 2.4 Statistical Analysis

We compared the characteristics of users and nonusers of anticholinergic drugs, by age group, using Student's two-tailed *t* test, the Mann–Whitney *U* test, or the Chi-squared test, as appropriate. The normality of the data distribution was evaluated using the Kolmogorov–Smirnov test. We also performed receiver operating characteristic (ROC) analyses [40] to determine whether an optimal cutoff value existed for the number of anticholinergic drugs or anticholinergic cumulative burden that could lead to impaired scores on the MMSE, TMT, and TUG. The area under the ROC curve (AUC) provided a measure of accuracy of the prediction.

Finally, based on the cutoff values identified from the ROC curves analysis, we performed univariate and multivariate logistic regressions on the backward selection method to clarify the links between anticholinergic drugs (number and burden) and MMSE, TMT-A, TMT-B, TMT B–A, or TUG scores (impaired vs. normal). The adjustment variables were age, educational level, BMI, handgrip strength, risk factors for falls, and comorbidities, as appropriate. Only the adjusted variables with a regression *p* value  $< 0.15$  were

further used in the multivariate model. All analyses were performed with SPSS 23.0<sup>®</sup> software (IBM; Armonk, NY, USA).

### 3 Results

Of the 2409 participants included in the osteoporosis cohort [27] during the inclusion period, 2047 did not respond to the postal invitation or declined and 250 did not meet the inclusion criteria for the present study. Therefore, 112 injured fallers were included. After searching for noninjured fallers paired by age, 65 additional participants were included. This study thus included 177 participants, of whom 114 were classed as young-old and 63 were classed as old-old adults. About 97% (60/62) and 42% (26/62) of participants had been taking at least one anticholinergic drug for > 2 and > 6 months before the outcome measures, respectively. In total, 49% of the old-old adults and 27% of the young-old adults took at least one anticholinergic drug, mainly psychotropics (19 and 33% of the study population for young-old and old-old adults, respectively). Most took a single anticholinergic drug (18 and 35% for young-old and old-old adults, respectively) and had an anticholinergic cumulative burden of one (18 and 29% for young-old and old-old adults, respectively); more details can be found in Table S1 in the Electronic Supplementary Material (ESM). Table S2 in the ESM lists the anticholinergic drugs taken by study participants. The most frequently used anticholinergic drugs, each taken by at least seven participants, were tramadol, furosemide, prednisone/prednisolone, and codeine. None of the inhalational agents taken by the participants were included since they are not listed in the ADS. As shown in Table 1, medication exposure was higher in old-old than in young-old adults (seven vs. four, respectively), and old-old adults had lower cognitive and mobility scores than young-old adults. Nevertheless, mean MMSE and TUG scores were within the normal ranges regardless of the age group. Also regardless of age group, participants were mostly women and had a relatively high level of education (mean years of schooling 11–12 in each group), and users of anticholinergic drugs had significantly more comorbidities and took significantly more daily medications than nonusers ( $p < 0.001$  for each comparison). Furthermore, impaired MMSE scores were significantly more numerous in users than nonusers of anticholinergic drugs in young-old adults ( $p < 0.05$ ), whereas impaired TMT-B, TMT B–A, and TUG scores ( $p = 0.02$  for each of the three scores) were significantly more numerous in users than in nonusers in old-old adults.

Analysis of the ROC curves did not reveal any significant threshold for the number of anticholinergic drugs or cumulative burden that led to impaired outcomes in young-old adults. In contrast, in old-old adults, optimal cutoff values

were found for both impaired cognition and impaired mobility: one anticholinergic drug per day was associated with impaired TMT-B, TMT B–A, and TUG scores, and an anticholinergic cumulative burden of one was associated with similar impaired outcomes, with significant AUC for each outcome (Table 2; Fig. 1).

We performed logistic regressions based on these cutoff values for the TMT-B, TMT B–A, and TUG scores. Regarding the cutoff of one anticholinergic drug (i.e., old-old adults taking no anticholinergic drugs vs. old-old adults taking one or more anticholinergic drugs), univariate analyses showed that old-old adults taking one or more anticholinergic drugs had an increased risk of having impaired TMT-B (odds ratio [OR] 3.8; 95% confidence interval [CI] 1.5–12.8;  $p = 0.02$ ), impaired TMT B–A (OR 9.3; 95% CI 1.1–84.1;  $p = 0.04$ ), and impaired TUG (OR 4.0; 95% CI 1.0–13.2;  $p = 0.02$ ). Multivariate analyses showed a ninefold increase in the risk of impaired TMT B–A among old-old adults taking one or more anticholinergic drugs, independent of educational level and comorbidities (Table 3, model II). These old-old adults also had a threefold increase in impaired TUG scores, independent of confounding factors (Table 3, model III). Finally, when TMT-B and TUG scores were included in the same multivariate model, the impaired TUG scores were no longer associated with the use of at least one anticholinergic drug (TMT-B: OR 4.0; 95% CI 1.1–14.3;  $p = 0.03$ ; TUG: OR 2.2; 95% CI 0.5–9.6;  $p = 0.28$ ). The results from the logistic regressions based on the cutoff of an anticholinergic cumulative burden of one are identical to those based on the cutoff of one anticholinergic drug already described, since old-old adults taking one or more anticholinergic drug were obviously the same as those who had an anticholinergic cumulative burden of at least one.

### 4 Discussion

To the best of our knowledge, this is the first study to show a threshold for the use of anticholinergic drugs that is associated with impaired cognition and mobility, but only in old-old adults: daily consumption of a single anticholinergic drug with a minimal anticholinergic burden is associated with impaired TMT-B, TMT B–A, and TUG scores. Logistic regressions based on the cutoff values showed that the risk of impaired TMT B–A and TUG for adults aged  $\geq 75$  years was independent of confounding factors and that only impaired TMT-B was associated with the use of at least one anticholinergic drug when TMT-B and TUG scores were included in the same multivariate model.

Our finding of more cases of impaired cognitive performance in users than in nonusers of anticholinergic drugs is consistent with previous studies [1, 6]. However, as shown here for the first time, young-old and old-old users of

Anticholinergic Drugs and Cutoff for Cognitive and Mobility Impairment

**Table 1** Characteristics of the study population and comparisons between users and nonusers of anticholinergic drugs in young-old (55–74 years) and old-old adults ( $\geq 75$  years)<sup>a</sup>

Characteristics	Young-old adults (n = 114)	Old-old adults (n = 63)	p value	Young-old adults, n = 114			Old-old adults, n = 63		
				Ach nonusers (n = 83)	Ach users (n = 31)	p value	Ach nonusers (n = 32)	Ach users (n = 31)	p value
Age, years	64.04 ± 5.38	80.19 ± 4.33	0.001 <sup>b</sup>	63.53 ± 5.57	65.42 ± 4.66	0.612 <sup>c</sup>	79.63 ± 3.91	80.77 ± 4.71	0.196 <sup>b</sup>
Education, years	10.97 ± 3.45	10.97 ± 3.45	0.160 <sup>c</sup>	11.96 ± 3.76	11.97 ± 5.40	0.100 <sup>c</sup>	10.97 ± 3.33	10.97 ± 3.63	0.114 <sup>c</sup>
Women	92 (81)	52 (83)	0.840 <sup>c</sup>	65 (83)	23 (74)	0.390 <sup>d</sup>	27 (84)	25 (78)	0.29 <sup>d</sup>
Falls with injury	75 (65)	37 (59)	0.410 <sup>c</sup>	58 (69)	17 (54)	0.150 <sup>d</sup>	18 (57)	19 (61)	0.18 <sup>d</sup>
Handgrip strength, kg	25.15 ± 8.75	17.25 ± 6.30	< 0.001 <sup>c</sup>	24.17 ± 8.49	26.13 ± 9.31	0.130 <sup>c</sup>	18.07 ± 5.71	16.70 ± 8.10	0.111 <sup>c</sup>
BMI	28.91 ± 6.50	26.26 ± 4.70	< 0.001 <sup>c</sup>	27.87 ± 4.65	29.95 ± 6.71	0.055 <sup>b</sup>	25.83 ± 4.35	26.70 ± 5.66	0.077 <sup>b</sup>
Comorbidities	1.77 ± 1.07	2.19 ± 1.70	0.013 <sup>c</sup>	1.36 ± 1.12	2.19 ± 1.70	0.014 <sup>c</sup>	1.56 ± 1.41	2.58 ± 1.47	< 0.001 <sup>c</sup>
Risk factors for falls	0.55 ± 0.41	0.55 ± 0.65	< 0.001 <sup>c</sup>	0.55 ± 0.62	0.55 ± 0.65	0.770 <sup>c</sup>	1.34 ± 0.60	1.69 ± 1.02	0.123 <sup>c</sup>
Prescribed drugs, N	4.13 ± 3.75	6.84 ± 3.82	0.010 <sup>c</sup>	2.84 ± 2.70	7.58 ± 3.8	< 0.001 <sup>c</sup>	5.06 ± 2.60	8.65 ± 4.05	< 0.001 <sup>c</sup>
MMSE score	28.22 ± 2.04	26.79 ± 2.9	< 0.001 <sup>c</sup>	28.52 ± 1.61	27.39 ± 2.77	0.133 <sup>c</sup>	27.19 ± 2.04	26.39 ± 3.19	0.29 <sup>c</sup>
TUG score, s	8.58 ± 1.73	10.96 ± 4.33	< 0.001 <sup>c</sup>	8.37 ± 1.59	9.13 ± 2.00	0.115 <sup>c</sup>	9.92 ± 2.04	12.03 ± 5.72	0.14 <sup>c</sup>
Impaired MMSE	13 (11)	8 (13)	0.170 <sup>d</sup>	4 (5)	9 (29)	0.046 <sup>d</sup>	3 (9)	5 (16)	0.098 <sup>d</sup>
Impaired TMT-A	10 (9)	21 (33)	0.250 <sup>d</sup>	7 (8)	3 (9)	0.722 <sup>d</sup>	9 (28)	12 (39)	0.42 <sup>d</sup>
Impaired TMT-B	9 (8)	18 (30)	< 0.001 <sup>d</sup>	5 (6)	4 (13)	0.241 <sup>d</sup>	6 (19)	12 (39)	0.02 <sup>d</sup>
Impaired TMT B-A	12 (11)	7 (11)	0.790 <sup>d</sup>	8 (9)	4 (14)	0.723 <sup>d</sup>	1 (3)	6 (19)	0.02 <sup>d</sup>
Impaired TUG	38 (33)	18 (30)	0.730 <sup>d</sup>	25 (30)	13 (41)	0.167 <sup>d</sup>	5 (17)	13 (42)	0.02 <sup>d</sup>

Data are presented as mean ± standard deviation or N (%) unless otherwise indicated. Impaired scores for the MMSE, TMT-A, and TMT-B completion time ranged from < 23 to < 26, < 62.60 to < 39, and < 157.95 to < 123.51, respectively, depending on educational level in participants aged  $\geq 50$  years [35, 38]. Impaired scores for the TUG ranged from  $\geq 9$  to  $\geq 12.7$ , depending on age [39]

Ach anticholinergic drug, BMI body mass index, MMSE Mini Mental State Examination, TMT Trail Making test, TUG Timed Up and Go test

<sup>a</sup>Young-old adults are aged < 74 years; old-old adults are aged  $\geq 75$  years

<sup>b</sup>Student's *t* test

<sup>c</sup>Mann-Whitney *U* test

<sup>d</sup>Chi-squared test

anticholinergic drugs have distinct cognitive profiles. The lack of a significant difference in the number of impaired MMSE scores in users compared with nonusers of anticholinergic drugs in old-old adults (16 vs. 9%), at variance with the few studies that investigated impaired MMSE in older adults aged  $\geq 65$  years [3, 13], may be because of the relatively small sample of participants ( $n = 63$ ) together with the few impaired MMSE scores (13%) in this age group. Nevertheless, deficits in TMT-B and TMT B-A were significantly more frequently found in users than in nonusers of anticholinergic drugs in old-old adults only, whereas no significant difference was found for the TMT-A in either group. This suggests that anticholinergic drugs would particularly impair executive functions in adults aged  $\geq 75$  years. Negative

associations between anticholinergic drug exposure and executive functions have been reported previously [15, 41], but no study, to our knowledge, focused on executive dysfunctioning. TUG scores were also more frequently impaired in users than in nonusers of anticholinergic drugs in old-old adults only. Again, although a few studies found an association between anticholinergic drugs and physical functions [18–21], none examined impaired performance based on normal reference values. Nevertheless, it is interesting to note that one of these studies showed that high exposure to anticholinergic drugs was associated with low physical function, as assessed through a longitudinal study over 5 years in community-dwelling older adults aged 70–79 years at baseline [21]. This higher vulnerability to cognitive and mobility

**Table 2** Optimal cutoff for the number of anticholinergic drugs and the anticholinergic cumulative burden leading to impaired MMSE, TMT-A, TMT-B, TMT B–A, and TUG scores in old–old adults

Outcomes	Cutoff value	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Youden Index	AUC	<i>p</i> value
Number of anticholinergic drugs						
Impaired MMSE	1	64	68	0.26	0.634	0.251
Impaired TMT-A	1	58	59	0.17	0.583	0.294
Impaired TMT-B	1	69	58	0.37	0.681	0.031
Impaired TMT B–A	1	78	79	0.57	0.826	0.006
Impaired TUG	1	67	62	0.29	0.698	0.021
Anticholinergic cumulative burden						
Impaired MMSE	1	58	57	0.15	0.584	0.441
Impaired TMT-A	1	59	57	0.16	0.577	0.328
Impaired TMT-B	1	57	58	0.14	0.677	0.032
Impaired TMT B–A	1	68	72	0.45	0.809	0.009
Impaired TUG	1	79	73	0.52	0.687	0.034

Impaired scores for the MMSE, TMT-A, and TMT-B completion time ranged from <23 to <26, <62.60 to <39, and <157.95 to <123.51, respectively, depending on educational level in participants aged  $\geq 50$  years [35, 38]. Impaired scores for the TUG range ranged from  $\geq 9$  to  $\geq 12.7$ , depending on age [39]

AUC area under the curve, MMSE Mini Mental State Examination, TMT Trail Making Test, TUG Timed Up and Go test

adverse effects of anticholinergic drugs in old–old compared with young–old adults would be consistent with an increased sensitivity to anticholinergic drugs with age [23] and with the worsening of the damage to the cholinergic system with advanced age [42].

Another new and significant finding of the present study was the identification of a cutoff value of one daily anticholinergic drug for the risk of impaired TMT-B, TMT B–A, and TUG in old–old adults, whereas none was identified in young–old adults. The same cutoff was found using the anticholinergic cumulative burden, in favor of a detrimental effect on executive functions and mobility as soon as a single drug with minimal muscarinic anticholinergic activity is consumed daily in adults aged  $\geq 75$  years only. The absence of any cutoff value for the risk of impaired MMSE or TMT-A supports a preferential cognitive effect of anticholinergic drugs on executive functions.

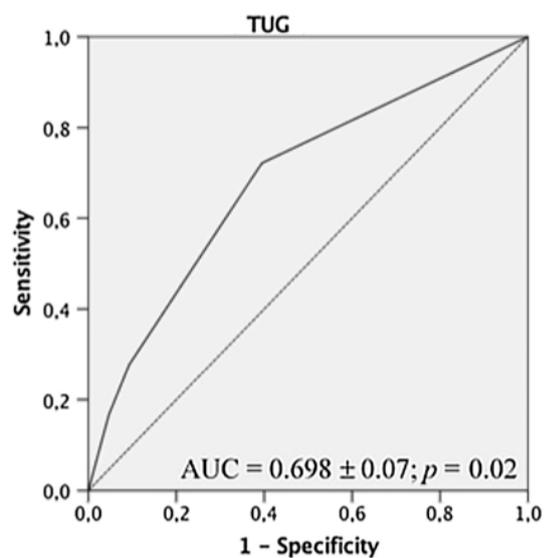
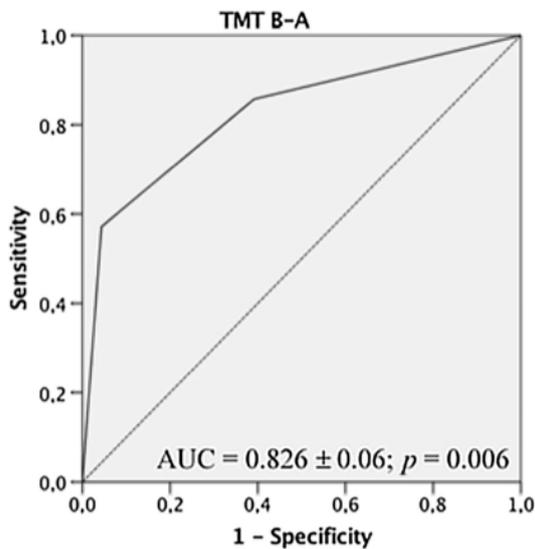
Regarding cognition, the ninefold increase in the risk of executive dysfunction as measured by the TMT B–A in old–old adults when taking a single anticholinergic drug with the lowest anticholinergic burden, independent of any comorbidity or educational level, strengthens the significance of these findings. Interestingly, being exposed to anticholinergic drugs with a one-point score on the Anticholinergic Cognitive Burden scale has been negatively associated with performance on the Digit Symbol Substitution test [15], which measures processing speed, attention, and executive functions. However, our results indicate that neither the TMT-A score, a measure of processing speed, nor the completion time on the TMT-B, which involves both processing speed and executive functions [34], were associated

with the increased risk of cognitive impairment in users of anticholinergic drugs after adjustment for confounding factors. Because the TMT-B difference score is a more appropriate measure of executive functions than is completion time on the TMT-B [34, 35], our findings strengthen the evidence for a preferential cognitive effect of anticholinergic drugs on executive functions in older adults aged  $\geq 75$  years.

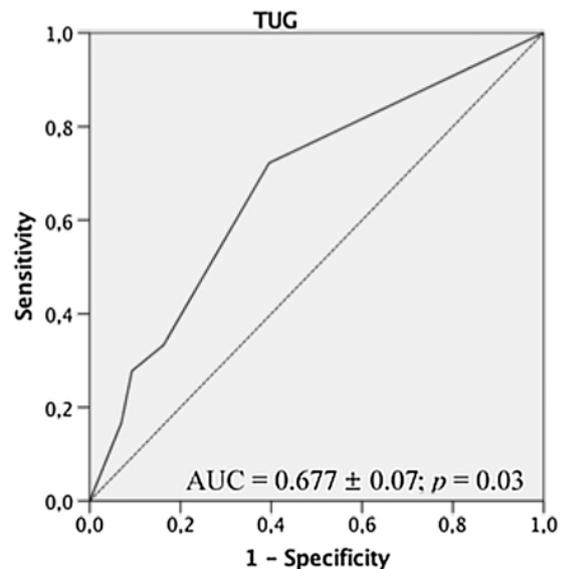
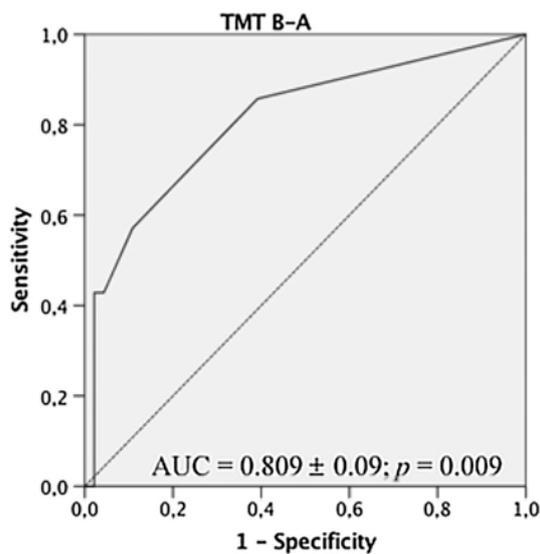
Surprisingly, the cutoff value for impaired mobility in old–old adults was the same as that found for executive dysfunction (i.e., a single anticholinergic drug with a minimal anticholinergic burden). However, the increased risk of impaired TUG, again independent of confounding factors (here, comorbidities, handgrip strength, BMI, and risk factors for falls) was lower than for the increased risk of executive dysfunction (fourfold vs. ninefold).

Finally, the fact that having impaired TUG was no longer associated with anticholinergic drug consumption in old–old adults when TMT-B completion time and TUG scores were included in the same multivariate model suggests that anticholinergic drugs mainly affect mobility through cognition in old–old adults. This would be consistent with the deleterious effects of anticholinergics on gait and balance but not on muscular strength [20]. Impaired mobility from anticholinergic drugs through cognitive impairment, especially executive dysfunction, would not be surprising since attentional resources are highly involved in gait and balance, especially in the elderly, and executive dysfunction has been linked to gait disorders [43]. Given the links between executive dysfunction, mobility disorders, and increased fall risks [26], we suggest that taking a single anticholinergic drug when aged  $\geq 75$  years would be a risk factor for falls. While

**I: Number of anticholinergic drugs**



**II: Anticholinergic cumulative burden**



**Fig. 1** Each point on the ROC curve corresponds to a specific cutoff, with each cutoff having its own sensitivity and specificity. The optimal cutoff is defined here as the value of the number or the cumulative burden of anticholinergic drugs that provides the best combination of sensitivity and specificity. This optimal cutoff can be identified

as the intersection of the ROC curve and the diagonal. The AUC is equal to one for perfect discrimination and 0.5 for an uninformative cutoff point. *AUC* area under the curve, *ROC* receiver operating curve, *TMT* trail-making test, *TUG* timed up and go test

this conclusion aligns with the known association between anticholinergic drugs and falls risk [17], further studies would be useful to confirm our hypothesis.

It is noteworthy that, although our findings highlight the substantial vulnerability of old-old adults to anticholinergic drugs, they do not exclude adverse effects of anticholinergic drugs on younger adults. Indeed, MMSE was impaired in users of anticholinergic drugs in young-old adults aged 55–74 years. In addition, a longitudinal study showed that

consumption of anticholinergic drugs during midlife would lead to incident Alzheimer’s disease and greater brain atrophy [16].

**4.1 Study Limitations**

This study had some limitations. First, it may be argued that our population was not representative of the general population since all participants had experienced at least

**Table 3** Results from the three multivariate logistic regressions performed to analyze the relationships between number of daily anticholinergic drugs (0 vs.  $\geq 1$ ) and the TMT B (I), TMT B–A (II), and TUG (III) scores in old–old participants

Multivariate logistic regression	OR (95% CI)	<i>p</i> value
<b>I</b>		
Impaired vs. normal TMT-B <sup>a</sup>	2.62 (0.71–9.63)	0.14
Comorbidities	1.62 (1.04–2.51)	0.03
Educational level	1.05 (0.89–1.25)	0.51
<b>II</b>		
Impaired vs. normal TMT B–A <sup>a</sup>	9.33 (1.03–84.08)	0.04
Comorbidities	1.45 (0.90–2.33)	0.17
Educational level	1.06 (0.90–1.25)	0.46
<b>III</b>		
Impaired vs. normal TUG <sup>a</sup>	3.76 (1.06–13.36)	0.04
Comorbidities	1.74 (1.10–2.74)	0.01
Handgrip Strength	0.92 (0.82–1.03)	0.17
BMI	1.01 (0.88–1.17)	0.80
Risk factors of falls	1.17 (0.58–2.34)	0.65

*BMI* body mass index, *CI* confidence interval, *OR* odds ratio, *TMT* Trail Making Test, *TUG* Timed Up and Go

<sup>a</sup>Impaired scores for the TMT-A and TMT-B completion time ranged from < 62.60 to < 39 and from < 157.95 to < 123.51, respectively, depending on educational level in participants aged  $\geq 50$  years [35]. Impaired scores for the TUG ranged from  $\geq 9$  to  $\geq 12.7$  depending on age [39]

one fall in the previous year. Nevertheless, as previously detailed [22], our population shares many common points with the general population: (1) the fall was noninjurious in a large number of participants (almost one-third); (2) mean cognitive and mobility scores were within the normal range; (3) drug consumption was comparable to that in other studies, with, in particular, 35% of participants taking at least one anticholinergic drug versus 44% in another French study that also used the ADS in elderly people who all had cognitive disorders [2]. The only difference from the general population comes from the mode of recruitment, since we specifically searched for individuals who had fallen in the previous year. Because 30% of individuals aged > 65 years fall every year [44], it is likely that, after our 5-year inclusion period, we had collected a significant part of the general population. Second, the relatively small sample size is inherent to the design of the study, in which only volunteers who agreed to attend for cognitive and mobility assessments could be included. However, the small sample size, which limits statistical power, can be viewed as a strength when compared with epidemiological studies in which some outcomes of relevance cannot be obtained. Finally, the failure to consider the dose and the duration of the anticholinergic treatment is partly compensated for by our confidence in

the long-term anticholinergic treatment in most participants. Indeed, about 97% of the participants had been taking at least one anticholinergic drug for > 2 months (42% for > 6 months), and only 19% of the 58 participants who completed the 2-year follow-up had discontinued using the anticholinergic drugs (data not shown).

## 5 Conclusions

Consuming a single drug with anticholinergic properties per day, regardless of the anticholinergic burden, is associated with both impaired executive function and impaired mobility in older adults aged  $\geq 75$  years. Our findings further suggest that anticholinergic drugs could affect mobility through executive functions, which would be a risk factor for falls. In younger older adults, and as early as 55 years of age, drugs with anticholinergic properties would also affect cognition, albeit only global cognition. These important findings should be confirmed in prospective epidemiological studies, which are beginning to be performed, at least in the cognitive field [45]. In light of our findings, it is likely that long-term use of anticholinergic drugs may strongly contribute to the cognitive and mobility impairments and frequent falls characteristic of Alzheimer's disease. Anticholinergic drugs should thus be avoided and changed to alternative therapies whenever possible, particularly in older adults aged  $\geq 75$  years who are more sensitive to the toxic effects of these drugs. All healthcare professionals should be alert for impaired cognition and mobility in patients receiving these drugs so they can help prevent functional decline and improve health outcomes in the aging population. Our findings should also urge drug manufacturers to orient future research toward drug therapies with fewer adverse effects. Better education for prescribing physicians is also required to improve their knowledge of drugs that are not overtly recognized as having anticholinergic properties. Further investigations on the putative preferential detrimental effects of specific drug classes, as recently performed [15], or targeting commonly prescribed anticholinergic drugs would also be very useful.

**Acknowledgements** The authors thank Drs. Valérie Caridroit, Thiphaine Ciappucini, Murielle Michel, and Pascale Lescure for their participation in the medical examinations, Kristell Pothier for her significant contribution to the experimental part, Anita Jamet for her contribution to the recruitment of participants, and Valérie Constans for English proofreading.

## Compliance with Ethical Standards

**Funding** This work was supported by the French Ministry of Health (PHRC Programme Hospitalier de Recherche Clinique 2011 no. 2011-

A00534-37), and E. Attoh-Mensah was supported by the Togolese Ministry of Higher Education and Research (No. 525/MESR/SG/DBS) and the Normandy Association for Physiology Research (ANDREP).

**Conflict of interest** EA-M, GL, PS-B, RM, PD, CM, and CC have no conflicts of interest that are directly relevant to the content of this article.

**Ethical approval** The Lower Normandy Ethics Committee approved this study (no. 2011-A00534-37; clinical trial registration number: NCT02292316).

**Informed consent** Each participant signed and provided written informed consent.

## References

- Campbell N, Boustani M, Limbil T, et al. The cognitive impact of anticholinergics: A clinical review. *Clin Interv Aging*. 2009;4:225–33.
- 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. *Alzheimers Res Ther*. 2017;9(1):58.
- Cancelli I, Gigli GL, Piani 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;28(6):654–9.
- Ferret L, Ficheur G, Delaviez E, et al. Inappropriate anticholinergic drugs prescriptions in older patients: analysing a hospital database. *Int J Clin Pharm*. 2018;40(1):94–100.
- de Germay S, Lapeyre-Mestre M, Montastruc J-L, Montastruc F. Atropinic burden and anticholinergic drugs: interest and application in clinical practice in the elderly. *Therapie*. 2018.
- Andre L, Gallini A, Montastruc F, et al. Anticholinergic exposure and cognitive decline in older adults: effect of anticholinergic exposure definitions in a 3-year analysis of the Multidomain Alzheimer Preventive Trial (MAPT) study. *Br J Clin Pharmacol*. 2018.
- Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Culp KR. The Anticholinergic Drug Scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. *J Clin Pharmacol*. 2006;46(12):1481–6.
- Boustani M, Campbell N, Munger S, Maidment I, Fox C. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging Health*. 2008;4(3):311–20.
- Gerretsen P, Pollock BG. Drugs with anticholinergic properties: a current perspective on use and safety. *Expert Opin Drug Saf*. 2011;10(5):751–65.
- Mueller C, Rajkumar AP, Wan YM, et al. Assessment and management of neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *CNS Drugs*. 2018;32(7):621–35.
- Francis J. Drug-induced delirium. *CNS Drugs*. 1996;5(2):103–14.
- Collamati A, Martone AM, Poscia A, et al. Anticholinergic drugs and negative outcomes in the older population: from biological plausibility to clinical evidence. *Aging Clin Exp Res*. 2016;28(1):25–35.
- 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;59(2):143–51.
- Grande G, Tramacere I, Vetrano DL, et al. Role of anticholinergic burden in primary care patients with first cognitive complaints. *Eur J Neurol*. 2017;24(7):950–5.
- Ziad A, Olekhnovitch R, Ruiz F, et al. Anticholinergic drug use and cognitive performances in middle age: findings from the CONSTANCES cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(10):1107–15.
- Chuang Y-F, Elango P, Gonzalez CE, Thambisetty M. Midlife anticholinergic drug use, risk of Alzheimer's disease, and brain atrophy in community-dwelling older adults. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2017;3(3):471–9.
- Ruxton K, Woodman RJ, Mangoni AA. Drugs with anticholinergic effects and cognitive impairment, falls and all-cause mortality in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(2):209–20.
- Cao Y-J, Mager DE, Simonsick EM, et al. Physical and cognitive performance and burden of anticholinergics, sedatives, and ACE inhibitors in older women. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;83(3):422–9.
- Gnjidic D, Bell JS, Hilmer SN, Lönnroos E, Sulkava R, Hartikainen S. Drug Burden Index associated with function in community-dwelling older people in Finland: a cross-sectional study. *Ann Med*. 2012;44(5):458–67.
- Zia A, Kamaruzzaman S, Myint PK, Tan MP. Anticholinergic burden is associated with recurrent and injurious falls in older individuals. *Maturitas*. 2016;84:32–7.
- Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM, et al. Drug burden index score and functional decline in older people. *Am J Med*. 2009;122(12):1142–1149.e1–2.
- Langeard A, Pothier K, Morello R, et al. Polypharmacy cut-off for gait and cognitive impairments. *Front Pharmacol*. 2016;7:296.
- Tariot PN, Patel SV, Cox C, Henderson RE. Age-related decline in central cholinergic function demonstrated with scopolamine. *Psychopharmacology (Berl)*. 1996;125(1):50–6.
- Pothier K, Benguigui N, Kulpa R, Chavoix C. Multiple object tracking while walking: similarities and differences between young, young-old, and old-old adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2015;70(6):840–9.
- Montero-Odasso M, Verghese J, Beauchet O, Hausdorff JM. Gait and cognition: a complementary approach to understanding brain function and the risk of falling. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(11):2127–36.
- Muir SW, Gopaul K, Montero Odasso MM. The role of cognitive impairment in fall risk among older adults: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 2012;41(3):299–308.
- Levasseur R, Sabatier J-P, Guilcher C, et al. Medical management of patients over 50 years admitted to orthopedic surgery for low-energy fracture. *Joint Bone Spine*. 2007;74(2):160–5.
- Kaplan MH, Feinstein AR. The importance of classifying initial co-morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. *J Chronic Dis*. 1974;27(7):387–404.
- de Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM. How to measure comorbidity. A critical review of available methods. *J Clin Epidemiol*. 2003;56(3):221–229.
- Rosas-Carrasco O, González-Flores E, Brito-Carrera AM, et al. Assessment of comorbidity in elderly. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2011;49(2):153–62.
- Harboun M, Ankri J. Comorbidity indexes: review of the literature and application to studies of elderly population. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2001;49(3):287–98.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189–198.

33. Reitan RM. Validity of the trail making test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills*. 1958;8(3):271–6.
34. Sánchez-Cubillo I, Periañez JA, Adrover-Roig D, et al. Construct validity of the trail making test: role of task-switching, working memory, inhibition/interference control, and visuomotor abilities. *J Int Neuropsychol Soc*. 2009;15(3):438–50.
35. Senior G, Piovesana A, Beaumont P. Discrepancy analysis and Australian norms for the Trail Making Test. *Clin Neuropsychol*. 2018;32(3):510–23.
36. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(4):601.
37. Podsiadlo D, Richardson S. The timed “Up & Go”: a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc*. 1991;39(2):142–8.
38. Kalafat M, Hugonot-Diener L, Poitrenaud J. The Mini Mental State (MMS): French standardization and normative data [Standardisation et étalonnage français du “Mini Mental State” (MMS) version GRÉCO]. *Revue de Neuropsychologie*. 2003;13:209–36.
39. Bohannon RW. Reference values for the timed up and go test: a descriptive meta-analysis. *J Geriatr Phys Ther*. 2006;29(2):64–8.
40. Delacour H, Servonnet A, Perrot A, Vigezzi JF, Ramirez JM. ROC (receiver operating characteristics) curve: principles and application in biology. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2005;63(2):145–54.
41. Carrière I, Fourrier-Reglat A, Dartigues J-F, et al. Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population: the 3-city study. *Arch Intern Med*. 2009;169(14):1317–24.
42. Grothe M, Heinsen H, Teipel SJ. Atrophy of the cholinergic Basal forebrain over the adult age range and in early stages of Alzheimer’s disease. *Biol Psychiatry*. 2012;71(9):805–13.
43. Hirota C, Watanabe M, Sun W, et al. Association between the Trail Making Test and physical performance in elderly Japanese. *Geriatr Gerontol Int*. 2010;10(1):40–7.
44. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(9):CD007146.
45. Andre L, Gallini A, Montastruc F, et al. Association between anticholinergic (atropinic) drug exposure and cognitive function in longitudinal studies among individuals over 50 years old: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75(12):1631–44.

### **III) Étude 3. Identification des médicaments à propriétés anticholinergiques (anti-muscariniques) les plus associés aux troubles cognitifs et de la marche**

#### **III-1) Objectif**

Suite aux résultats de l'étude 2 sur l'effet délétère des médicaments anticholinergiques sur la cognition (les fonctions exécutives en particulier) et sur la marche et à l'identification des 4 médicaments anticholinergiques les plus prescrits dans notre population d'étude (à savoir le furosémide, le tramadol, la codéine, la prednisone/prednisolone), nous avons souhaité confirmer les effets néfastes de ces derniers médicaments. Ainsi l'objectif de l'étude 3 était d'évaluer l'effet de ces 4 médicaments anticholinergiques les plus prescrits dans la cohorte CFC sur la cognition et sur la marche.

#### **III-2) Population**

Dans le but d'augmenter l'effectif des utilisateurs de médicaments anticholinergiques et par conséquent la puissance statistique de l'étude, des sujets supplémentaires ont donc été inclus en plus de la cohorte CFC.

*Sujets supplémentaires.* Il s'agissait de patients qui avaient été hospitalisés en court séjour gériatrique sur la période de juin à septembre 2018 au CHU de Caen. La sélection des patients a été réalisée de façon rétrospective via l'étude des dossiers médicaux, en collaboration avec le service de pharmacie hospitalière du département de gériatrie (Resp. Camille Castel) et une externe en pharmacie dans ce service, par ailleurs en stage de Master1 dans notre laboratoire (Marie Suriray). Le cadre réglementaire pour l'utilisation de ces données rétrospectives est donc hors loi Jardé. La sélection de ce groupe a été effectuée selon des critères d'inclusion très similaires à ceux des sujets de la cohorte CFC, bien que les modalités aient été adaptées à la population gériatrique. Une attention a été portée sur les chutes et les médicaments consommés par chaque sujet, notamment les 4 médicaments anticholinergiques les plus prescrits chez les participants de l'étude CFC (voir résultats étude 2, page 124).

En raison des différences concernant les variables disponibles entre la cohorte CFC et celle ciblée par ce nouveau recrutement, quelques ajustements ont été effectués. Le nombre de données analysables a notamment été réduit.

Nous ne listerons ci-dessous que les critères d'inclusion/exclusion chez ces sujets supplémentaires qui sont communs à ceux de la cohorte CFC.

***Critères d'inclusion***

- Sujet capable de marcher sans canne sur 15m ;
- Victime de chute à faible énergie :
  - avec fracture des membres supérieurs ou inférieurs dans les 6 mois précédant l'inclusion
  - ou anodine (sans fracture) dans les 12 mois précédant l'inclusion.

***Critère de non-inclusion***

- Consommation importante d'alcool (> 14 verres/semaine pour les femmes ; > 21 verres/semaine pour les hommes) ;
- Pathologie influençant l'équilibre (Parkinson, séquelles d'AVC, troubles cérébelleux, ...)
- Troubles visuels importants ; dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), acuité visuelle avec lunette correctives inférieure à 6/10 pour au moins un œil ;
- Dépression sévère ;
- La chute a été provoquée par un tiers (*ex*, bousculade) ou le sujet n'a pas chuté de sa hauteur (*ex*, chute d'une échelle).

**III-3) Données recueillies dans les dossiers médicaux**

Les données suivantes ont été recueillies à partir des dossiers médicaux informatisés et papier des patients. Selon la grille de recueil, les données suivantes étaient recueillies :

- le nombre de chutes dans les 12 mois précédant l'inclusion ;
- informations personnelles du sujet (âge, sexe, poids, taille, niveau socioculturel) ;
- pour chaque chute avec fracture, sa localisation précise ;
- le nombre de facteurs de risque de chute tels que listés dans l'étude 2 (Hypotension, troubles rhumatologiques, acouphènes, faiblesse musculaire, troubles de la sensibilité proprioceptive des membres inférieurs, femme âgée de 75 ans ou plus) ;
- le nombre de comorbidités selon l'échelle de Kaplan-Feinstein (une hypertension artérielle, une maladie cardiaque, une maladie cérébrale ou psychique, une maladie respiratoire, une maladie rénale, une maladie hépatique, une maladie gastro-intestinale,

une maladie vasculaire périphérique, un cancer, une incapacité locomotrice, un alcoolisme et une connectivite) ;

- le score cognitif au test de MMSE ;
- le score de marche au test du TUG ;
- la force musculaire (Handgrip) ;
- le nombre total de médicaments consommés par le patient afin de déterminer le nombre total de molécules actives, les classes thérapeutiques et pharmacologiques ainsi que la dose et la durée du traitement.

### III-4) Analyses Statistiques

Dans un premier temps, nous avons comparés les données entre 6 groupes de sujets :

- groupe de non consommateurs de médicaments anticholinergiques
- groupe de consommateurs de furosémide ;
- groupe de consommateurs de tramadol ;
- groupe de consommateurs de codéine ;
- groupe de consommateurs de prdnisolone/prednisone ;
- groupe de consommateurs d'autres médicaments anticholinergiques.

Pour les variables continues, les comparaisons intergroupes ont été réalisées avec une ANOVA ou un test de Kruskal-Wallis en fonction de la distribution des variables. Pour les variables catégorielles, nous avons utilisé un test exact de Fisher. Les analyses *post-hoc* ont été réalisées avec la méthode de Bonferroni.

Dans un second temps, sur la base des résultats obtenus après les comparaisons intergroupes ci-dessus, nous nous sommes intéressés au groupe de consommateurs de médicaments anticholinergiques qui présentait le plus de différences significatives avec les non-consommateurs, afin d'effectuer des analyses plus approfondies visant à préciser les effets délétères de ce médicament anticholinergique sur la cognition et sur la marche. Dans ce but, nous avons réalisé des régressions logistiques univariée et multivariée en utilisant la méthode de pas à pas descendante du rapport de vraisemblance entre l'utilisation de médicaments anticholinergiques et les scores déficitaires aux tests du MMSE et du TUG. Les variables d'ajustement utilisées pour l'analyse multivariée étaient celles ayant une valeur de  $p$  de régression  $< 0,15$ . Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SPSS 24.0® (IBM; Armonk, NY, USA).

### **III-5) Résultats de l'étude 3**

#### *III-5-1) Caractéristiques de la population*

La population d'étude était constituée de 189 sujets dont 177 participants à l'étude CFC et 12 sujets supplémentaires recrutés pour cette étude. Le tableau 1 résume les caractéristiques sociodémographiques de la population. Les participants, qui étaient une majorité de femmes (78%), étaient âgées de 70 ans en moyenne avec un nombre moyen d'années d'étude de 11 ans soit proche du niveau baccalauréat. Les scores aux tests de MMSE et aux TUG étaient au-dessus des valeurs normales.

#### *III-5-2) Comparaisons intergroupes des données*

Les 6 groupes de consommateurs de médicaments anticholinergiques étaient constitués de la manière suivante : groupe furosémide (N=14), groupe tramadol (N=12), groupe codéine (N=8), groupe prednisone/prednisolone (N=7), groupe de médicaments anticholinergiques « autres » (N = 31) et groupe de non consommateurs de médicaments anticholinergiques (N= 117). Pour ces groupes de consommateurs, le médicament anticholinergique concerné était toujours le seul médicament consommé par le sujet excepté pour 5 participants pour qui deux médicaments anticholinergiques sont associés (furosémide + tramadol [3] et codéine + tramadol [2]). Le groupe de médicaments anticholinergiques « autres » était constitué des participants consommant des médicaments anticholinergiques autres que les 4 précités. Quant au groupe de non consommateurs de médicaments anticholinergiques, il comprenait les participants ne consommant que des médicaments non anticholinergiques ainsi que des participants ne consommant aucun médicament.

Les comparaisons intergroupes sont présentées dans le tableau 1. Il existait des différences significatives pour la plupart des variables analysées (8/13, dont 2 tendances). Pour les variables catégorielles, le test exact de Fisher a montré que, comparé aux non-consommateurs de médicaments anticholinergiques, le nombre de scores déficitaires aux tests du MMSE ( $p < 0,001$ ) et du TUG ( $p < 0,015$ ) étaient significativement plus élevés chez les groupes de consommateurs de médicaments anticholinergiques, sauf chez le groupe prednisone/prednisolone. Les analyses *post-hoc* n'ont cependant pas pu être réalisées en raison du faible nombre (<5) des observations (c-a-d du nombre de performances déficitaires), dans certains groupes (voir tableau 6).

Pour les variables continues, les analyses *post-hoc* ont révélé des différences significatives uniquement entre le groupe tramadol et le groupe de non-consommateurs de médicaments anticholinergiques : le groupe tramadol avaient plus de comorbidités ( $p < 0,001$ ) et utilisaient plus de médicaments ( $p < 0,001$ ) que les non consommateurs de médicaments anticholinergiques ; ils avaient également un score au MMSE ( $p < 0,001$ ) plus faible et un score au TUG plus élevé ( $p < 0,019$ ) que les non-consommateurs.

### *III-5-3) Régressions logistiques*

Le groupe tramadol présentant le plus de différences avec le groupe de non consommateurs de médicaments anticholinergiques, nous avons effectué des analyses supplémentaires pour mieux comprendre les effets néfastes de ce médicament.

Le tramadol était donné aux patients par voie orale, soit seule soit en association avec du paracétamol. Les doses par prise variaient en 37,5 et 150 mg avec une dose journalière moyenne de 200 mg. Les durées de traitement étaient d'au moins 2 mois.

Les analyses de régression logistique univariée ont montré que les consommateurs de tramadol avaient plus de risque d'avoir des scores déficitaires aux tests du MMSE (OR = 23,8 ; 95% IC 6,1–92,8 ;  $p = 0,0001$ ) et du TUG (OR = 9,8 ; 95% IC 2,1– 47,1 ;  $p = 0,004$ ), que le groupe de non consommateurs de médicaments anticholinergiques. Ces résultats restaient significatifs dans les analyses de régression multivariée (Tableau 2). En effet, pour le MMSE et le TUG, on remarque que la consommation du tramadol étaient associée à un risque plus élevé d'avoir des scores déficitaires (OR = respectivement 22,44 et 5,44), que la non consommation de médicaments anticholinergiques et ce indépendamment de toutes les covariables. Par ailleurs on remarque que parmi les covariables utilisées dans les analyses multivariées, le nombre de comorbidités et le nombre de facteurs de risque de chute étaient également associés à la consommation de tramadol avec des OR élevés (1,68-2,08).

Tableau 6. Caractéristiques de la population et comparaisons entre les groupes de consommateurs et de non consommateurs de médicaments anticholinergiques

	Total N = 189	Non consommateurs N = 117	Groupe de consommateurs de médicaments anticholinergiques					p - value
			Furosémide N = 14	Tramadol N = 12	Codéine N = 8	Prednisone/ Prednisolone N = 7	Autres N = 31	
Age	70,68 ± 9,62	68,31 ± 9,10	78,36 ± 11,17	74,75 ± 8,32	74,13 ± 10,62	75,00 ± 7,95	73,13 ± 8,82	0,052 <sup>a</sup>
Niveau socioculturel	11,39 ± 4,02	11,64 ± 3,65	11,14 ± 6,50	9,67 ± 2,70	10,00 ± 5,18	11,57 ± 3,59	11,22 ± 4,17	0,481 <sup>b</sup>
Femme nombre (%)	150(78)	96(82)	9(64)	10(83)	7(88)	5(71)	23(72)	0,840 <sup>c</sup>
Fractures, nombre (%)	114(60)	76(65)	4(27)	8(67)	5(63)	1(14)	20(63)	0,410 <sup>c</sup>
Force musculaire (kg)	25,15 ± 8,75	22,45 ± 8,19	21,56 ± 9,01	18,75 ± 7,49	18,63 ± 6,09	23,48 ± 10,18	21,58 ± 9,80	0,625 <sup>b</sup>
IMC	27,36 ± 5,01	26,93 ± 4,57	27,43 ± 7,42	28,72 ± 4,97	27,20 ± 4,76	28,53 ± 8,65	28,09 ± 4,67	0,792 <sup>b</sup>
Comorbidités	1,85 ± 1,45	1,45 ± 1,24	3,00 ± 1,66	3,08 ± 1,56 <sup>*</sup>	1,50 ± 1,30	2,43 ± 2,37	2,44 ± 1,34	< 0,001 <sup>b</sup>
Facteurs de risque de chute	1,12 ± 1,31	1,12 ± 1,31	1,79 ± 1,76	2,33 ± 2,27	1,50 ± 1,77	1,00 ± 1,41	1,50 ± 1,66	0,067 <sup>b</sup>
Nombre total de médicaments	4,86 ± 3,96	3,41 ± 2,93	7,00 ± 3,96	8,25 ± 4,09 <sup>*</sup>	7,13 ± 4,76	10,71 ± 5,61	6,47 ± 4,00	< 0,001 <sup>b</sup>
MMSE score	27,46 ± 2,87	28,13 ± 1,99	26,08 ± 5,42	23,82 ± 1,99 <sup>*</sup>	25,75 ± 6,58	28,00 ± 2,23	26,65 ± 3,25	0,001 <sup>b</sup>
TUG score (sec)	9,41 ± 3,13	8,79 ± 1,85	10,06 ± 1,98	14,02 ± 8,2 <sup>*</sup>	11,05 ± 5,86	9,29 ± 2,21	9,86 ± 3,01	0,015 <sup>b</sup>
MMSE déficitaire, number (%)	19(10)	4(3)	2(14)	7(58)	1(13)	0(0)	5(16)	0,001 <sup>c</sup>
TUG déficitaire, number (%)	64(34)	33(28)	5(36)	9(75)	4(50)	1(17)	12(38)	0,019 <sup>c</sup>

*Sauf indication contraire, les valeurs sont représentées en moyenne ± écart-type ; <sup>a</sup>ANOVA à un facteur ; <sup>b</sup>test de Kruskal-Wallis ; <sup>c</sup>test du chi 2 ; <sup>d</sup>Test exact de Fisher ; IMC : Indice Masse Corporelle ; MMSE: Mini Mental State Examination ; TUG: Timed Up and Go ; les scores déficients au test du MMSE et du TUG varient respectivement de <23 à <26 et de ≥9 sec à ≥12.7 sec, en fonction du niveau socioculturel pour le MMSE et de l'âge pour le TUG ; \*différence significative après une analyse post hoc (Méthode de Bonferroni).*

Tableau 7. Résultats des analyses de régression logistique multivariée entre le type de consommation de médicaments anticholinergiques (tramadol vs non consommation) et les performances aux tests du MMSE (I) et du TUG (II), (performance déficitaire vs normal).

<b>I</b>	<b>OR</b>	<b>95% IC</b>	<b>p-value</b>
Score déficitaire vs. normal au MMSE*	<b>22,44</b>	5,38-93,35	<b>0,001</b>
Comorbidités	<b>1,78</b>	1,09-2,92	<b>0,021</b>
Age $\geq$ 75 ans vs < 75 ans	0,47	0,09-2,27	0,350
Niveau socioculturel	1,12	0,92-1,38	0,248
Hospitaliation lors du recrutement supplémentaire	0,44	0,03-5,86	0,540
<b>II</b>			
Score déficitaire vs. Normal au TUG*	<b>5,44</b>	1,05-28,05	<b>0,043</b>
Comorbidités*	<b>1,61</b>	1,01-2,61	<b>0,049</b>
Age $\geq$ 75 ans vs < 75 ans	0,17	0,02-1,36	0,095
Force musculaire	0,95	0,86-1,05	0,342
IMC	0,98	0,86-1,07	0,743
Facteurs de risques de chute	<b>2,08</b>	1,18-3,65	<b>0,011</b>
Hospitaliation lors du recrutement supplémentaire	0,539	0,03-8,47	0,660

*IMC : Indice Masse Corporelle ; MMSE : Mini Mental State Examination ; TUG: Timed Up and Go ; les scores déficitaires aux tests du MMSE et du TUG varient respectivement de <23 à <26 et de  $\geq$ 9 sec à  $\geq$ 12.7 sec, en fonction du niveau socioculturel pour le MMSE et de l'âge pour le TUG ; \*différence significative*

### **III-6) Discussion**

Les résultats de l'étude 3 confirment les effets néfastes des médicaments anticholinergiques sur la cognition et sur la marche dans une population de seniors âgés de 55 ans ou plus. Cette étude révèle en outre que ces effets délétères concernaient notamment certains médicaments anticholinergiques parmi les plus prescrits. En effet, nous avons montré que le nombre de scores déficitaires aux tests du MMSE et du TUG étaient significativement plus élevés chez 3 des 4 groupes de consommateurs de médicaments anticholinergiques les plus prescrits dans notre population (groupes furosémide, tramadol et codéine) que chez les non consommateurs. En outre, parmi les groupes de consommateurs, le groupe de tramadol serait le plus affecté comme le montre le nombre de scores déficitaires aux tests de MMSE et du TUG significativement plus élevé dans ce groupe que dans le groupe de non consommateurs de médicaments anticholinergiques. La consommation de tramadol est par ailleurs associée à un plus nombre plus élevé de facteurs de risque de chute.

Dans un premier temps, nous discuterons les résultats des effets néfastes sur la cognition et sur la marche des médicaments anticholinergiques les plus prescrits dans notre population puis nous nous focaliserons sur les effets du tramadol qui semblent être les plus néfastes.

### *III-6-1) Effet des médicaments anticholinergiques les plus prescrits*

Le nombre élevé de scores déficitaires aux tests du MMSE et du TUG observé chez les consommateurs de tramadol, de furosémide, de codéine ou d'autres médicaments anticholinergiques confirme le fait que ces médicaments anticholinergiques contribuent de manière significative aux effets néfastes des médicaments anticholinergiques rapportés dans l'étude 2 (voir page 123 et 124). De manière intéressante, le furosémide, la codéine et le tramadol ont tous un score anticholinergique de 1 à l'échelle ADS, suggérant ainsi, en accord avec nos résultats précédents (Attoh-Mensah et al., 2020), que les médicaments anticholinergiques sont néfastes pour la cognition et la marche dès une charge anticholinergique de 1. Il est généralement admis dans la littérature que les médicaments anticholinergiques ayant une charge anticholinergique élevée sont ceux qui ont le plus d'effets délétères sur la cognition et la marche (voir tableaux 3 à 5, pour description détaillée des études). Pour ces médicaments, il est donc préconisé d'utiliser dès que possible des traitements alternatifs. Nos résultats suggèrent cependant qu'il est également important de prendre des précautions pour les médicaments ayant un charge anticholinergique minimale (score de 1).

L'absence d'effet délétère observé chez les consommateurs de prednisone/prednisolone pourrait s'expliquer par l'effectif restreint de ce groupe (7 seulement). De plus, on n'y recense aucun participant ayant un déficit cognitif (c.-à-d. < à la norme) et un seul participant avait des performances de marche déficitaires (c.-à-d. < à la norme). En ce qui concerne les 3 médicaments anticholinergiques qui affectent la cognition et la mobilité dans notre étude, on notera que 1) la codéine est de moins en moins prescrite ; 2) le rapport bénéfice/risque du furosémide est en faveur des nombreux effets bénéfiques de ce diurétique et qu'il est donc difficile de supprimer ou de réduire fortement sa prescription et 3) le tramadol est celui qui a le plus d'effets néfastes et qu'il est donc important d'en tenir compte d'autant plus que c'est l'un des antalgiques de palier 2, les plus prescrits en France, dans la population générale et également auprès des personnes âgées.

### III-6-2) Effets du tramadol sur la cognition

Un score au MMSE plus faible et un nombre de scores déficitaires au MMSE plus élevé chez les consommateurs de tramadol que chez les non consommateurs de médicaments anticholinergiques est en accord avec les données de la littérature. En effet, il a été montré que chez des personnes âgées de 65 ans ou plus mais également chez des jeunes adultes (âgés de 18 à 30 ans), la consommation de tramadol était associée à diminution des performances à des tests d'évaluation de la cognition globale (Bassiony et al., 2017), de la mémoire (Ng et al., 2006 ; Chavant et al., 2010 ; Bassiony et al., 2017) et également des fonctions exécutives (Zakaryae et al., 2012). Nous reviendrons de manière plus approfondie sur les effets du tramadol sur la cognition dans la deuxième partie de ce travail de thèse qui est consacrée à ce sujet.

### III-6-3) Effets du tramadol sur la marche

Les effets délétères du tramadol sur la marche tels qu'évalués par le test du TUG (moins bonnes performances et nombre de scores déficitaires plus élevé que chez les non consommateurs de médicaments anticholinergiques) sont des résultats très novateurs. En effet, une seule autre étude a, à notre connaissance, évalué l'effet du tramadol sur la mobilité (Henriksen et al., 2019). Dans cette étude randomisée contrôlée où une méthode de détection cinématique de la marche en 3D a été utilisée, les auteurs montrent qu'un autre opioïde (le tapentadol) a plus d'effets néfastes sur la mobilité que le tramadol et le placebo mais que le tramadol entraîne néanmoins plus de variabilité dans le déplacement que le placebo. Les auteurs suggèrent que ces effets seraient en lien avec une augmentation du risque de chute. De manière intéressante, il a été rapporté que la consommation du tramadol était associée à une augmentation du risque de chute (Soderberg et al., 2013 ; Costas Dias et al., 2014 ; Moller et al., 2015). En accord avec ces données, notre analyse de régression logistique multivariée montre que la consommation de tramadol est significativement associée au nombre de facteurs de risque de chute indépendamment des autres covariables. Nous reviendrons également plus en détails sur ces effets délétères du tramadol dans la deuxième partie de ce travail de thèse.

### III-6-4) Limites

La taille des échantillons de chacun des groupes consommant des médicaments anticholinergiques est une des limites majeures de cette étude. Ceci est à l'origine notamment de l'absence d'analyse *post-hoc* entre les groupes en ce qui concerne le nombre de scores déficitaires.

Cependant nos résultats statistiques semblent suffisamment robustes, notamment les résultats des régressions multivariées qui indiquent que les liens entre l'utilisation du tramadol et les effets néfastes sur la cognition et la marche sont indépendants des covariables d'ajustement. La polymédication élevée des participants est une autre limite de cette étude puisque les 5 groupes qui consommaient des médicaments anticholinergiques consommaient en moyenne 7 à 11 médicaments, toutes classes confondues. Nos résultats ne nous permettent donc pas de conclure que les effets néfastes observés chez les consommateurs de tramadol sont uniquement dus à la consommation de ce seul médicament. Cependant, sur la base des résultats de régressions logistiques (indépendance du lien entre tramadol, cognition et marche et les covariables), l'on peut suggérer que le tramadol contribuerait au moins en partie aux effets délétères observés dans cette étude. Il serait néanmoins nécessaire de confirmer ces effets néfastes du tramadol par des études permettant de clarifier les effets propres de cet antalgique. De telles connaissances seraient d'un intérêt majeur pour élaborer des recommandations auprès des médecins prescripteurs.

### **III-7) Conclusion**

Le tramadol, qui est l'un des médicaments anticholinergiques les plus prescrits dans notre population, est celui qui entraîne le plus d'effets néfastes sur la cognition et sur la marche. Les médecins prescripteurs doivent être informés de ces résultats afin de pouvoir opter dès que possible pour des traitements alternatifs aux médicaments anticholinergiques en général et au tramadol en particulier. Cependant, il est compliqué, dans les études cliniques observationnelles qui sont pourtant les plus fréquentes en ce qui concerne les effets néfastes des médicaments, d'identifier clairement les effets néfastes réels du tramadol. En effet, il est difficile de s'affranchir de la fréquence de la polymédication, surtout dans une population de personnes âgées. Des études chez l'animal permettraient de décrire ces effets avec plus de précision. Dans la deuxième partie de ce travail, nous nous focaliserons donc sur la consommation du tramadol afin de mieux identifier ses effets néfastes notamment sur la cognition, grâce à des études psychopharmacologiques chez la souris. Il nous paraît d'autant plus important de nous intéresser à ces effets indésirables du tramadol que la consommation de ce médicament a augmenté ces dernières années, ce qui a d'ailleurs conduit à des mesures de restriction quant à sa prescription. En France notamment, un décret ministériel de 2020, faisant suite à un rapport de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM), sur l'état des lieux sur la consommation des analgésiques opioïdes, recommande de limiter à 3 mois la durée de prescription des médicaments contenant du tramadol (voie orale).



## DEUXIEME PARTIE : DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES

---



## CARACTERISTIQUES PHARMACEUTIQUES DU TRAMADOL

Ce chapitre est consacré à la présentation pharmaceutique du tramadol, notamment ses indications, ses propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ainsi que ses effets indésirables.

### I) Généralités

Dans cette partie, après une description chimique et une classification pharmacothérapeutique du tramadol, nous donnerons ses différentes indications et enfin des données épidémiologiques concernant sa consommation dans la population générale et chez les personnes âgées en particulier.

Le tramadol, est une base faible de formule brute  $C_{16}H_{25}NO_2$  présentant une structure proche de la codéine et de la morphine (voir figure 19) : (1RS, 2RS) -2-[(diméthylamino)-méthyl] -1-(3-méthoxyphényl) - cyclohexanol (Raffa et al., 1992). Le tramadol disponible sur le marché est commercialisé sous forme d'un mélange racémique de ses deux énantiomères (+ et -).

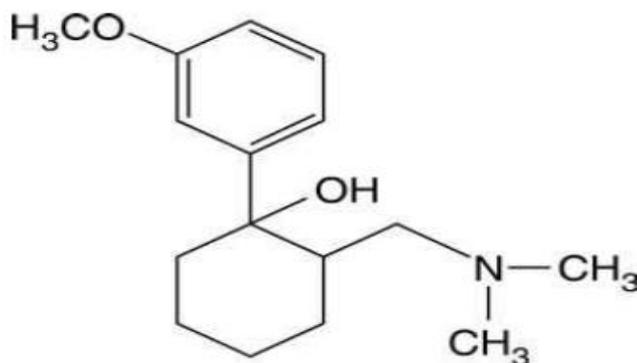


Figure 19. Structure chimique du tramadol

Le tramadol est un antalgique central de palier 2 selon l'OMS et est commercialisé en France depuis 1997. Il forme le groupe des opioïdes faibles avec la morphine et la codéine, il correspond au code N02AX02 dans la classification ATC (voir figure 20).

Il appartient à la liste I des médicaments soumis à prescription médicale et est utilisé dans le traitement des cas modérés à sévères de douleur de type aiguë, chronique, arthrosique, neuropathique, néoplasique et post-opératoire.

Le tramadol est souvent prescrit en monothérapie et les spécialités principales commercialisées en France sont le Contramal®, le Topalgic®, Zamudol® et le Biodalgic®. Il peut également être prescrit en association avec le paracétamol, que l'on retrouvera dans certaines spécialités (Zaldiar®, Ixprim®).

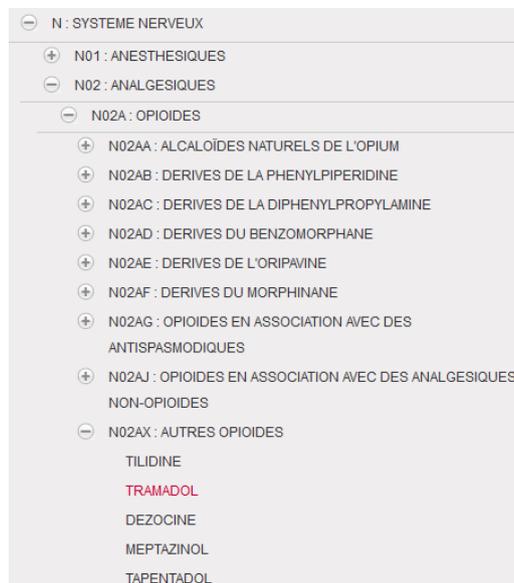


Figure 20. Classification ATC du Tramadol (VIDAL, 2020)

*Le tramadol fait partie du groupe anatomique du système nerveux(N), de la classe thérapeutique des analgésiques (N02) et de la classe pharmacologique des opioïdes (N02AX)*

Le tramadol peut également être utilisé dans d'autres cas que le traitement de la douleur, hors indication prévue par l'autorisation de mise sur le marché (AMM). En effet, le tramadol a été utilisé contre l'éjaculation précoce (Eassa et al., 2013), comme anesthésique local en chirurgie buccale (Al-Haideri, 2013) ou encore comme traitement de substitution aux opiacés (Zarghami et al., 2012).

Le tramadol est un opioïde très utilisé dans la population générale. En France notamment, le tramadol est l'opioïde analgésique le plus consommé en ville et à l'hôpital ; environ 11 fois la « dose définie journalière » pour 1000 habitants/jour (ANSM, 2019). La consommation du tramadol a récemment beaucoup augmenté, notamment aux Etats unis (+22% entre 2012 et 2017) (Bigal et al., 2019). C'est également l'opioïde faible le plus prescrit dans plusieurs pays Européens (Hendenmalm et al., 2017). En France, cette augmentation est particulièrement marquée (+68 % entre 2006 et 2015) et est notamment reliée au retrait du marché en 2011, du dextropropoxyphène (autrefois l'analgésique opioïde le plus utilisé) (ANSM, 2019).

Par ailleurs, le tramadol est l'un des antalgiques les plus prescrits en France auprès des personnes âgées, lesquelles ont une forte prévalence de douleur (Bertin et al., 2013 ; Brocard et al., 2017 ; Chenaf et al., 2018). En effet, selon les données de la cohorte SAGES, le tramadol représente 40% de la prescription des opioïdes faibles en France chez des personnes âgées de 65 ans ou plus (Bertin et al., 2013).

## **II) Voies d'administration, posologies et formes galéniques**

### **II-1) Voies d'administration**

Le tramadol peut être administré par voie orale, rectale, intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée, péridurale et intra-articulaire (Bamigbade et al., 1997). Il est donc commercialisé sous forme de comprimés, comprimés effervescents, gélules, solutions injectables, solutions buvables et suppositoires. Les formes orales existent en libération prolongée (LP) ou immédiate (LI). La forme suppositoire n'est pas disponible en France. Sur le répertoire des spécialités pharmaceutique de l'ANSM et du Vidal, on dénombre 107 spécialités à base de tramadol, commercialisées en France en 2020.

### **II-2) Posologie usuelle chez l'adulte**

Chez les adultes de moins de 75 ans, la forme LI est indiquée à une dose de **50 à 100 mg** par prise. Cette posologie est la même pour la forme LP, mais peut être augmentée à 150 mg, 2 fois par jour. Pour les deux formes, la dose minimale disponible dans les spécialités en France, lorsque le tramadol est prescrit seul, est fixée à 50 mg. Pour les deux formes, si le niveau de réponse antalgique est insuffisant, **la dose journalière** peut être augmentée mais **ne doit pas dépasser 400 mg**. Le tramadol injectable est indiqué à la dose d'attaque de 50 ou 100 mg injectable en IV lente, sur 2 à 3 minutes ou mise en solution pour l'administration par perfusion, ou par dispositif d'analgésie contrôlé par le patient. Le tramadol est également disponible en association avec le paracétamol à une dose initiale de 37,5 mg et une dose maximale de 325 mg. Les prises doivent être espacées d'au moins 6 heures

En ce qui concerne les personnes âgées au-delà de 75 ans, *l'American Geriatrics Society*, recommande d'instaurer le tramadol à partir de 12,5 et 25 mg par prise (AGS, 2009), mais la dose minimale disponible dans les formes orales en France est de **50 mg**.

Ainsi, le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et l'ANSM préconisent d'augmenter les délais entre les prises (**une prise toutes les 9 heures chez les personnes âgées vs toutes les 6 heures chez les adultes jeunes**) en utilisant les doses fixes disponibles dans les spécialités (**50 à 100 mg/prise**).

Les formes **LI** sont privilégiées par rapport aux formes **LP** chez les personnes âgées, pour éviter au maximum les effets indésirables. Comme chez les adultes jeunes, la dose journalière est adaptée en fonction de la réponse antalgique et ne doit pas dépasser 400 mg. A titre d'exemple, si l'on considère les données des participants **âgés de 75 ou plus dans la cohorte CFC** de la première partie de ce travail de thèse, **la dose journalière commune de tramadol prescrite était en moyenne de 200 mg** (voir étude 3 de la première partie pour description détaillée, 143).

### **III) Pharmacocinétique**

Dans cette partie nous présenterons les caractéristiques pharmacocinétiques du tramadol chez l'Homme dans la population générale mais également, dans un second temps, dans le cas particulier de la population des personnes âgées. Nous présenterons également les données pharmacocinétiques chez l'animal en perspective de notre travail expérimental.

#### **III-1) Pharmacocinétique du tramadol chez l'Homme dans la population générale**

##### *III-1-1) Absorption*

Après une injection par voie orale, l'absorption du tramadol est d'environ 90% et il présente une biodisponibilité de 70%, qu'il y ait une prise alimentaire concomitante ou non. L'ensemble des données pharmacocinétiques du tramadol sont présentées dans le tableau 8. La concentration maximale dans le plasma ( $C_{max}$ ) suite à une administration orale unique de 100 mg de tramadol est d'environ 300 ng/ml et avec un  $T_{max}$  de 1,6 heures ( $T_{max}$  = temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale dans le plasma) (pour revue, voir Scott et al., 2000). La valeur du  $T_{max}$  de la forme **LP** est jusqu'à 5 fois plus élevée, après une prise journalière, que celle de la forme **LI**. Ceci explique notamment le fait que la forme **LP** agisse plus longtemps et soit donc moins préférée à la forme **LI** chez les personnes âgées pour éviter les effets indésirables persistants.

Tableau 8. Propriétés pharmacocinétiques du tramadol (forme LI) et de son métabolite principal (M1, O-desmethyl-tramadol) selon la voie et le mode d'administration chez l'Homme dans 3 groupes d'âge (<65 ; ≤ 65 et < 75 ; ≥ 75 ans), (pour revue, voir Scott et al., 2000)

	<65 ans						≤ 65 et < 75 ans	≥ 75 ans
	Voie Orale				IV <sup>a</sup>	IM	Voie Orale	Voie Orale
	Dose unique 100 mg		Doses multiples <sup>b</sup> 100 mg		Dose unique 50 mg	Dose unique 50 mg	Dose unique 100 mg	Dose unique 100 mg
Paramètres	Tramadol	M1	Tramadol	M1	Tramadol		Tramadol	Tramadol
<b>C<sub>max</sub> (ng/ml)</b>	308	55	592	110	347,4	193	324	415
<b>T<sub>max</sub> (h)</b>	1,6	2,97	2,25	2,43	NR	0,75	2,0	2,1
<b>ASC (ug/l.h)</b>	2649	722	3679	335	1556	1582	2508	3854
<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>	5,64	6,69	6,71	6,98	5,5	5,5	6,1	7
<b>CL<sub>T</sub> (l/h)</b>	NR	NR	NR	NR	34,8	35,7	45,6	29,5
<b>CL<sub>R</sub> (l/h)</b>	6,6	11,3	4,38	8,04	NR	NR	NR	NR
<b>DV (l)</b>	NR	NR	NR	NR	262	261	NR	NR

*C<sub>max</sub> : concentration maximale dans le plasma ; T<sub>max</sub> : Temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale dans le plasma ;<sup>a</sup>Administré en perfusion intraveineuse pendant 30 min ;<sup>b</sup>Tramadol 100 mg 4 fois par jour pendant une semaine ; ASC : Aire sous la courbe ; CL<sub>T</sub> : Clairance totale ; CL<sub>R</sub> : Clairance rénale ; NR : Non rapporté ; t<sub>1/2</sub>: demi-vie d'élimination, DV : Volume de distribution ; IM : Intramusculaire*

### III-1-2) Distribution

Le tramadol a une forte affinité pour les tissus, avec un volume de distribution de 260 litres environ (3 à 4 l/Kg) (ANSM, RCP Tramadol 50 mg). Sa fixation aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 20%. Il traverse également la BHE. En effet, 30 min après une injection d'une dose de 20mg/kg i.p., le tramadol est rapidement absorbé dans le cerveau de rat (0,71 µg/g de cerveau, soit environ 20% de passage), (Azmy et al., 2018) (Figure 21).

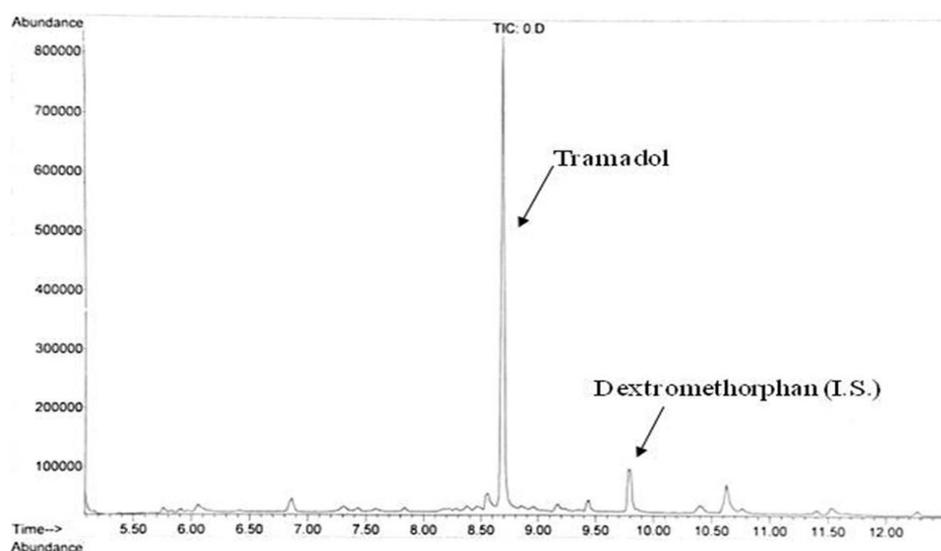


Figure 21. Chromatogramme d'échantillons de cerveau de souris ayant reçu 20 mg/kg i.p. de tramadol, 30 min avant le prélèvement (Azmy et al., 2018)©

### III-1-3) Métabolisme

Le tramadol est métabolisé à hauteur de 60 à 70% de la quantité ingérée, le reste étant éliminé sous forme inchangée. Le métabolisme du tramadol intervient au niveau du foie grâce à des réactions enzymatiques impliquant principalement le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et le cytochrome P450 2D6 (CYP2D6). Le CYP2D6 est essentiel dans le métabolisme du tramadol et sa concentration conditionne la voie métabolique. Un niveau de concentration élevé de cette enzyme entraîne, la formation du métabolite actif M1 (O-desmethyl-tramadol). Lors de la réaction enzymatique, le tramadol est déméthylé sur le site de l'oxygène phénolique. Nous verrons plus loin dans la partie « pharmacodynamie » que le tramadol et son métabolite actif M1 n'ont pas les mêmes affinités pour les récepteurs opioïdes.

*III-1-4)      Elimination*

Le tramadol et ses métabolites sont éliminés à 90% par le rein et les 10% restants sont éliminés dans les excréments. Chez un sujet sain, la demi-vie d'élimination ( $t_{1/2}$ ) du tramadol, après administration unique, est d'environ 6 heures, quelle que soit la voie d'administration (ANSM, RCP Monotramal). En ce qui concerne la  $t_{1/2}$  de M1, elle est comprise entre 5,4 et 9,6 heures.

**III-2)      Pharmacocinétique du tramadol chez l'homme dans la population de personnes âgées**

Les adultes de moins de 65 ans et ceux d'un âge compris entre 65 et 75 ans ne présentent pas de différence significative quant aux paramètres pharmacocinétiques du tramadol. Cependant, pour les sujets de plus de 75 ans, la  $t_{1/2}$  est plus élevée (7 heures) que chez les sujets plus jeunes (6 heures). La valeur de la biodisponibilité et celle de la  $C_{max}$  sont également plus élevées chez les personnes âgées (voir tableau 8, dernière colonne). Par conséquent, à partir de 75 ans, il est recommandé d'augmenter l'intervalle entre les prises comme décrit précédemment (voir page 160) et surtout pour les formes LP (ANSM, RCP Contramal).

**III-3)      Pharmacocinétique du tramadol chez l'animal**

Nous présenterons les paramètres pharmacocinétiques d'une administration de tramadol chez la souris, étant donné que la partie expérimentale de ce travail de thèse a été menée chez cette espèce. Ces données sont résumées dans le tableau 9 pour une injection selon différentes voies d'administration d'une dose de 25 mg/Kg chez la souris, une dose qui se rapproche de la dose thérapeutique chez l'Homme (Barbosa et al., 2017). On remarque que la concentration maximale du tramadol dans le plasma chez l'animal est similaire à ce qu'on retrouve chez l'Homme (environ 300 ng/ml). Cette concentration est atteinte néanmoins au bout de 15 min, donc beaucoup plus rapidement que chez l'Homme ( $T_{max}$  environ 1,5h). Quant à la demi-vie d'élimination, elle est 3 à 4 fois plus faible chez le rongeur, respectivement pour le tramadol et son métabolite actif, que chez l'Homme (Evangelista et al., 2017).

Tableau 9. Paramètres pharmacocinétiques du tramadol et de son métabolite actif M1 chez la souris C57BL6 ; une dose unique de 25 mg/kg a été administrée par voie intraveineuse (IV), orale, intrapéritonéale (IP) et sous cutanée (SC), (Evangelista et al., 2017).

Paramètres	Substance	Voies d'administration			
		IV	Orale	IP	SC
<b>C<sub>max</sub> (ng/ml)</b>	Tramadol	3 710	347	3 010	1 870
	M1	549	313	487	735
<b>T<sub>max</sub> (ng/ml)</b>	Tramadol	0,25	1	0,08	0,25
	M1	1	0,5	0,25	0,5
<b>ASC (ug/l.h)</b>	Tramadol	2610	677	1750	2940
	M1	NC	1010	NC	2040
<b>Cl (ml/h/kg)</b>	Tramadol	159	616	238	141
<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>	Tramadol	0,73	1,68	NR	1,67
	M1	NC	2,37	1,17	2,76

*ASC : Aire sous la courbe ; Cl : clairance plasmatique ; t<sub>1/2</sub> (h) : durée de demi-vie d'élimination ; NR : Non rapporté ; NC : Non calculé*

#### IV) Pharmacodynamie

Le tramadol est un analgésique central avec deux mécanismes d'action distincts mais complémentaires : opioïde et non opioïde.

##### IV-1) Mécanismes opioïdes

Le tramadol est un agoniste pur non sélectif des récepteurs opioïdes  $\mu$  (mu),  $\delta$  (delta) et  $\kappa$  (kappa). Les récepteurs opioïdes sont des récepteurs métabotropiques couplés à la protéine G. Ils jouent un rôle central dans la nociception et sont activés dans les réponses analgésiques (voir figure) (pour revue, Trescot et al., 2008). Les récepteurs opioïdes sont localisés dans le SNC, principalement dans le cortex, le système limbique et le tronc cérébral ; on les retrouve également au niveau de la moelle épinière (pour revue, Le Merrer et al., 2009).

<b>Mu (<math>\mu</math>)</b>	<b>Delta (<math>\delta</math>)</b>	<b>Kappa (<math>\kappa</math>)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mu 1 – Analgesia</li> <li>• Mu 2 – Sedation, vomiting, respiratory depression, pruritus, euphoria, anorexia, urinary retention, physical dependence</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analgesia, spinal analgesia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analgesia, sedation, dyspnea, psychomimetic effects, miosis, respiratory depression, euphoria, dysphoria, dyspnea</li> </ul>

Figure 22. Fonctions des récepteurs opioïdes (Trescot et al., 2008) ©

Le mélange racémique (+/-) ainsi que chacun des deux énantiomères du tramadol ont tous une plus forte affinité pour le récepteur mu que pour les récepteurs kappa et delta, comme le montrent les valeurs de constantes d'inhibition (Tableau 10 ; plus cette constante d'inhibition est faible, plus l'affinité de la molécule pour le récepteur est élevée). En ce qui concerne le récepteur mu, lorsque l'on considère ces composés séparément, l'énantiomère (+) a une plus forte affinité que le mélange racémique, lequel a une affinité supérieure à celle de l'énantiomère (-) (voir tableau 10 colonne 1 à 3). Quant aux récepteurs kappa et delta, le mélange racémique est celui qui a la plus forte affinité, suivi de l'énantiomère (+) puis (-) pour le récepteur kappa, et de l'énantiomère (-) puis (+) pour le récepteur delta (voir tableau 10 colonne 1 à 3). L'affinité du mélange racémique et des deux énantiomères du tramadol pour les 3 types de récepteurs opioïdes, est plus faible que celle des autres médicaments opioïdes (Scott et al., 2000). En effet, pour le récepteur mu notamment, l'affinité du mélange racémique est environ 6 000 fois plus faible que celle de la morphine et 10 fois plus faible que celle de la codéine (voir tableau 10, 2 dernière lignes). La plus faible affinité du tramadol que celle des autres opioïdes aux 3 types de récepteurs, est liée au groupement méthyle présent sur la partie phénolique de la molécule, contrairement aux autres opioïdes où ce groupement n'existe pas. En ce qui concerne l'affinité du métabolite M1 pour les récepteurs opioïdes, bien qu'elle soit toujours plus faible que celle des autres opioïdes, elle est plus forte pour les 3 types de récepteurs (*par exemple* 200 fois pour le récepteur mu) (Lee et al., 1993), (voir tableau 10 ligne 4).

Tableau 10. Inhibition de la liaison aux récepteurs opioïdes, de la recapture des monoamines et de la liaison aux récepteurs muscariniques par le tramadol, ses énantiomères et son métabolite principal M1 en comparaison de la codéine et de la morphine chez le rongeur et *in vitro* sur des cultures cellulaires (Raffa et al., 1992 ; Raffa et al., 1993 ; pour revues, voir Scott et al., 2000 Minami et al., 2007)

Molécules	Constante d'inhibition Ki (µmol/l)						
	Liaison aux récepteurs opioïdes			Recapture de neurotransmetteurs		Liaison aux récepteurs muscariniques	
	Mu	Delta	Kappa	Noradrénaline	Sérotonine	M1	M3
<b>(+/-) Tramadol</b>	2,1	57,6	42,7	0,79	0,99	3,4	2
<b>(+) Tramadol</b>	1,3	62,4	54,0	2,51	0,53	-	-
<b>(-) Tramadol</b>	24,8	213	53,5	0,43	2,35	-	-
<b>M1</b>	0,017	0,69	1,8	42	7,5	1	Pas d'effet
<b>Codéine</b>	0,2	5,1	6	NA	NA	-	-
<b>Morphine</b>	0,00034	0,09	0,57	NA	NA	-	-

*Ki* : constante d'inhibition ; plus elle est faible, plus l'affinité au récepteur est élevée ; NA : Non active à une dose de 10 µmol ; « - » : n'a pas été testé

#### IV-2) Mécanismes non-opioïdes.

Certaines études, menées aussi bien chez l'Homme que chez l'animal, indiquent que les effets analgésiques du tramadol ne sont que partiellement neutralisés ( $\approx 30\%$ ) par la naloxone, un antagoniste non spécifique des 3 types de récepteurs opioïdes (Raffa et al., 1992 ; pour revue, voir Bravo et al., 2017). Ces résultats suggèrent l'implication d'un mécanisme d'action non opioïde dans l'effet analgésique du tramadol. En effet, le tramadol inhibe la recapture neuronale de la noradrénaline (NA) et de la sérotonine (5-hydroxytryptamine [5-HT]). Ce mode d'action particulier est dû aux propriétés complémentaires des deux énantiomères : l'énantiomère (+) est un inhibiteur puissant de la recapture synaptique de 5-HT (Oliva et al., 2002), tandis que l'énantiomère (-) celui de la NA (voir tableau 10 colonne 4 et 5). En ce qui concerne le mélange racémique des deux énantiomères, il possède une activité antalgique supérieure à l'effet additif des deux composés, en raison de la synergie entre l'effet opioïde et l'effet monoaminergique central (Raffa et al., 1992 & 1993). Ce double mécanisme explique l'effet analgésique du tramadol par action sur les composantes nociceptives et neuropathiques de la douleur.

Par ailleurs, il a également été montré que le mélange racémique du tramadol est un antagoniste des récepteurs muscariniques de l'acétylcholine (voir tableau 10, dernières colonnes). Le tramadol a été ainsi inclus dans une échelle qui identifie les médicaments à propriétés anticholinergiques (Carnahan et al., 2006) (voir annexe). Aucune étude, à notre connaissance, n'a recherché l'effet spécifique de chacun des deux énantiomères sur les récepteurs muscariniques. L'effet inhibiteur du tramadol sur les récepteurs muscariniques a été démontré grâce à des études pharmacologiques *in vitro* sur des cultures cellulaires (oocyte de grenouille, *Xenopus* ; cellules médullosurrénales bovines). Ces études ont montré que le mélange racémique du tramadol inhibe l'induction d'un courant calcium-dépendant, généré par l'activité des récepteurs muscariniques (M1 et M3) dans les oocytes (Shiraishi et al., 2001 ; Shiga et al., 2002 ; pour revue voir Minami et al., 2007). Il a également été montré que le tramadol diminue les concentrations de molécules de signalisation intracellulaire (Guanosine Monophosphate cyclique [GMP<sub>C</sub>]) dans les cellules médullosurrénales bovines dont l'activation est modulée par le récepteur muscarinique M1 (Shiraishi et al., 2001). Par ailleurs, le tramadol inhibe de manière compétitive la liaison spécifique du benzilate de 3-quinuclidinyle tritiée (<sup>3</sup>H-QNB) (voir figure 23), une molécule anticholinergique, au récepteur muscarinique M1, suggérant ainsi que l'analgésique se fixe sur ce récepteur muscarinique au niveau du site de liaison du QNB (Shiraishi et al., 2001).

Il faut rappeler que l'affinité du tramadol aux récepteurs M1 et M3 ( $K_i = 3,4$  et  $2 \mu\text{mol}$  respectivement) est jusqu'à 3000 fois inférieure à celle de la scopolamine ( $K_i = 0,0011$  et  $0,0008 \mu\text{mol}$  respectivement) qui est antagoniste de référence des récepteurs muscariniques. Les effets du tramadol sur les autres sous-types de récepteurs muscariniques (M2, M3 et M5) n'ont pas été étudiés, à notre connaissance. Au niveau central, les récepteurs M1 sont localisés dans l'hippocampe, le cortex, l'amygdale et le striatum et sont connus pour jouer un rôle important dans l'apprentissage et la mémorisation. Quant aux récepteurs M3, ils sont moins présents dans le SNC et on les retrouve notamment dans le cœur, les muscles lisses et les glandes salivaires (voir tableau 2). L'action du tramadol sur ces différents récepteurs expliquerait certains effets indésirables de l'opioïde notamment la constipation, la sécheresse buccale, la nausée et le vomissement (pour revue, voir Bravo et al., 2017). De manière analogue, on peut émettre l'hypothèse que les effets indésirables portant sur la sphère cognitive (voir chapitre 2 pour description détaillée) suite à une consommation à long terme du tramadol pourraient être en partie liés à cette propriété anticholinergique de la molécule. C'est là une hypothèse intéressante, d'une part, compte tenu du rôle important du système cholinergique dans la cognition (notamment à travers les récepteurs M1) et, d'autre part, vu les résultats de nos études cliniques (voir page 143). En effet, ces résultats ont montré que, parmi les médicaments à propriétés anticholinergiques (anti-muscariniques) les plus prescrits dans la population d'étude, le tramadol était le plus associé à des effets néfastes sur la cognition.

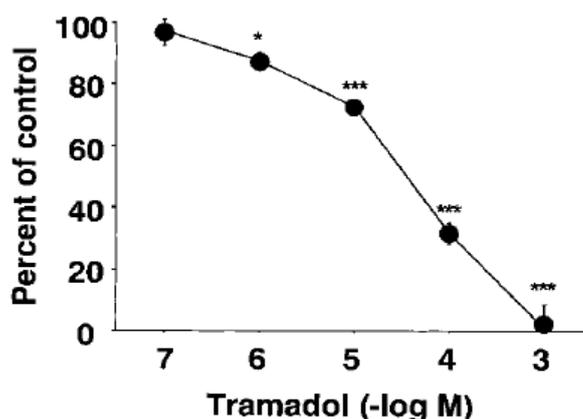


Figure 23. Effets du tramadol sur la liaison du  $[^3\text{H}]$  QNB aux récepteurs muscariniques M1 des cellules de la médullosurrénale bovine (Shiraishi et al., 2001)©.

*Les cellules ont été incubées avec du  $[^3\text{H}]$  QNB (0,5 nM), agoniste M1, et diverses concentrations de tramadol (100 nM – 1 mM) pendant 30 min à 37 ° C).*

## **V) Effets indésirables du tramadol**

Nous décrirons dans un premier temps les effets indésirables du tramadol d'un point de vue général puis nous reviendrons plus en détail sur la pharmacodépendance, le syndrome sérotoninergique et les troubles de mobilité, qui peuvent être également associés à une consommation de tramadol. Les troubles cognitifs associés à la consommation de tramadol seront abordés dans le chapitre 2.

### **V-1) Effets indésirables généraux**

Les effets indésirables du tramadol listés dans le VIDAL, concernent plusieurs systèmes physiologiques. On remarque que les effets indésirables les plus fréquents sont des affections du système gastro-intestinal (constipation, nausées, vomissements, sécheresse buccale) et du système nerveux (sommolence, céphalées, vertiges, hypersudation, sensation de malaise). Certaines réactions allergiques au tramadol peuvent être fatales mais il faut préciser qu'elles sont comptées parmi les effets indésirables très rares (*c.-à-d.* 1 à 10 patients sur 10 000). Voir Annexe pour une présentation exhaustive des effets indésirables.

### **V-2) Pharmacodépendance**

Selon la 10<sup>ème</sup> révision de la Classification Internationale des Maladies (CIM-10), la dépendance est un état résultant de l'interaction entre un consommateur et une substance dite psychoactive qui se caractérise par un désir puissant, voire une compulsion à consommer la substance (de manière continue ou périodique) dans le but de ressentir ses effets psychiques et potentiellement d'éviter le sevrage. Il a été largement montré dans la littérature que la consommation des médicaments opioïdes peut induire une dépendance (pour revue voir, Koller et al., 2019). L'*Opioid risk tool* a été développé pour permettre de déterminer les consommateurs d'opioïdes à risque de dépendance (Webster et al., 2005).

Cependant, en raison de sa plus faible affinité pour les récepteurs opioïdes que les autres opioïdes, le tramadol a été moins associé à la dépendance (pour revue, voir Bravo et al., 2017). Le tramadol est de plus utilisé comme traitement de substitution aux opiacés dans le but de diminuer les symptômes de sevrage (Zarghami et al., 2012). La consommation de tramadol a néanmoins été associée à une dépendance, notamment lors de l'utilisation de doses élevées, au moins 300 mg/jour pendant quelques semaines ou mois (OMS, 2018 ; Radbruch et al., 2013 ; Rostam-Abadi et al., 2020).

En France, selon le bilan de pharmacovigilance sur les effets indésirables graves du tramadol entre 2011 et 2015, 23 cas de symptômes de sevrage et ou de dépendance/abus ont été recensés sur 334 affections psychiatriques graves liées à la consommation de tramadol. Il a été suggéré que cette dépendance fait suite à une prescription initiale à des doses thérapeutiques à but analgésique, doses qui sont ensuite progressivement augmentées en recherche d'un bien-être, d'un effet plaisant, euphorisant ou stimulant (Zacny et al., 2005). Le problème de dépendance lié à la consommation d'opioïdes en général est d'autant plus grave qu'il peut entraîner des symptômes de sevrage qui se manifestent par des affections psychiatriques (attaque de panique, anxiété sévère, hallucinations, paresthésies, acouphènes, autres troubles du SNC) évoquées dans les effets indésirables du tramadol.

### **V-3) Syndrome sérotoninergique**

Le syndrome sérotoninergique résulte d'une augmentation excessive de la sérotonine au niveau des récepteurs 5-HT. Ce syndrome peut induire des altérations modérées à sévères sur le statut mental (confusion, agitation, anxiété, désorientation), l'activité neurovégétative (hypertension, vomissement, diarrhée, tachycardie, tachypnée, hyperthermie, arythmie) ou encore l'activité neuromusculaire (tremblement, hyperréflexie, rigidité du muscle, myoclonie). La capacité du tramadol à moduler le système monoaminergique serait responsable de ce syndrome (pour revue, voir Beakley et al., 2015). Ce syndrome est dû notamment à l'utilisation simultanée du tramadol et d'un inhibiteur de la recapture de la sérotonine (IRS) ou d'un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa), ou d'un antidépresseur imipraminique ou encore d'un inhibiteur des monoamines oxydases (IMAO). Selon le bilan de pharmacovigilance sur les effets indésirables graves du tramadol entre 2011 et 2015 en France, sur 445 notifications d'effets indésirables résultant d'une affection nerveuse, 23 sont dues à un syndrome sérotoninergique.

### **V-4) Troubles de mobilité**

Les effets de la consommation du tramadol sur la mobilité ont été peu étudiés ; néanmoins la consommation à long terme de l'analgésique semble avoir un effet néfaste sur la mobilité. En effet, de rares études ont montré que la consommation de tramadol était associée à une augmentation du risque de chute, à la fois dans la population générale et chez la population âgée (Söderberg et al., 2013 ; Costas-Dias et al., 2014 ; Moller et al., 2014).

Il a été montré que des patients hospitalisés, âgés de 60 ans ou plus (N=193), et qui consomment du tramadol étaient beaucoup plus victimes de chutes (OR = 3,10) que ceux qui ne consomment pas de médicaments et ce, indépendamment du nombre de comorbidités et de l'utilisation d'autres médicaments (Costas-Dias et al., 2014).

Par ailleurs, l'initiation d'un traitement à base de tramadol a été associée à 2 à 3 fois plus de risque d'être hospitalisé pour une blessure consécutive à une chute, dans le mois suivant (OR = 2,19-3,04 ; 95% IC 1,84-3,27) (Moller et al., 2014). Cette étude rétrospective a été réalisée chez 167257 patients d'un âge compris entre 18-93 ans dont 77% âgés de 60 ans ou plus, ayant été hospitalisés pour une première chute. Ces effets néfastes du tramadol sont particulièrement importants à prendre en compte chez les personnes âgées qui sont particulièrement à risque de présenter des chutes. Par ailleurs, dans une étude randomisée contrôlée, il a été montré qu'un autre opioïde (le tapentadol [50 mg]) a plus d'effets néfastes sur la mobilité que le tramadol et le placebo, mais que le tramadol (100 mg) entraîne également plus de variabilité dans le mouvement du sacrum lors de la marche, que le placebo, chez des volontaires d'un âge compris entre 50 et 75 ans (N=24) (Henriksen et al., 2019). Les auteurs suggèrent que ces effets seraient en lien avec une augmentation du risque de chute chez les consommateurs de ces médicaments.

## **EFFETS DU TRAMADOL SUR LES FONCTIONS COGNITIVES**

Dans ce chapitre nous nous intéresserons aux effets du tramadol sur la cognition dans les études menées chez l'Homme et chez l'animal.

### **I) Chez l'Homme**

Plusieurs études ont montré que la consommation d'opioïdes était associée à des effets néfastes sur la cognition (pour revue voir, Baldacchino et al., 2012 & 2018). L'effet particulier du tramadol sur la cognition est moins étudié, probablement dû au fait que le médicament ait été considéré comme ayant moins d'effets néfastes que les autres opioïdes (pour revue, voir Bravo et al., 2017). Pour autant, l'effet néfaste du tramadol sur l'efficacité cognitive globale n'est pas négligeable (Bassiony et al., 2017). Nous présenterons ci-dessous les études qui se sont intéressées à la mémoire et aux fonctions exécutives, qui sont les fonctions cognitives les plus étudiées en ce qui concerne les effets néfastes du tramadol sur la cognition.

#### **I-1) Effets du tramadol sur les fonctions mnésiques**

Dans une étude portant sur les données de 31 centres régionaux de pharmacovigilance en France entre 2000 et 2009, Chavant et ses collaborateurs (2011) ont montré que les médicaments les plus associés à des troubles mnésiques étaient notamment les hypnotiques, les anxiolytiques et les antidépresseurs. Cette étude montre que les analgésiques, dont le tramadol, sont également associés à des troubles mnésiques. En effet, sur les 45 cas de troubles mnésiques associés aux analgésiques, 26% concernaient le tramadol (OR = 1,8 ; 95% IC 1,0,- 3,2), bien que l'opioïde était responsable d'autres effets indésirables. Ces données ont été collectées chez des consommateurs d'un âge compris entre 4 et 93 ans et dont 38% étaient âgés de 60 ans ou plus. La dose et la durée des traitements et les types de mémoire affectés n'étaient cependant pas précisés. Les statuts suivants ont été considérés comme une situation de trouble mnésique : perte de mémoire de type démence, amnésie globale, amnésie antérograde. Une autre étude a également comparé les effets du tramadol sur la mémoire à ceux d'un autre opioïde. Il a été montré que la morphine (20 mg par voie intraveineuse) induisait de moins bonnes performances de mémoire à court terme telle qu'évaluée par le test de rétention visuelle de Benton, que le tramadol (10 mg par voie intraveineuse) (Ng Fancza et al., 2006). Cette étude randomisée a été réalisée chez une population (N=30) d'une moyenne d'âge d'environ 60 ans, lors d'un protocole d'analgésie contrôlée par le patient, qui a duré 2 jours.

En raison de l'absence d'un groupe placebo, cette étude ne pouvait cependant pas évaluer l'effet du tramadol sur la mémoire comparée à des patients ne consommant pas cet analgésique.

Les effets délétères du tramadol sur les fonctions mnésiques ont également été montrés chez des consommateurs jeunes. En effet, une étude égyptienne réalisée chez des participants (N=100), d'un âge compris entre 18 et 50 ans a montré en utilisant les sous-sections du test cognitif du MoCA que la mémoire à court terme dans le test de rétention de mots, était la plus affectée par la consommation du tramadol (Bassiony et al., 2017). Les doses prescrites (112 mg à 4275 mg/jour) étaient néanmoins très élevées par rapport à la posologie usuelle telle que décrite dans le chapitre 1 (100 à 400 mg/jour).

### **I-2) Effets du tramadol sur les fonctions exécutives**

De rares études se sont également intéressées aux effets du tramadol sur les fonctions exécutives. Il a été montré que les performances d'inhibition et de flexibilité évaluées respectivement par les tests de Stroop et de *Wisconsin Card Sorting*, sont plus faibles chez des consommateurs de tramadol d'un âge compris entre 18 et 25 ans (N=26) (Zakaryae et al., 2012) que chez des non consommateurs. Les doses de tramadol (400-1200 mg/jour) étaient cependant élevées. Une autre étude a montré que la consommation de 100 mg de tramadol, était associée à une diminution de l'attention soutenue telle qu'évaluée, 2 heures plus tard, par une tâche de poursuite de stimulus visuel chez des cyclistes d'un âge compris entre 25 et 30 ans (N=28) (Holgado et al., 2018). Par ailleurs, nous avons montré dans l'article 2 de la première partie de cette thèse, que cet analgésique faisait partie des médicaments à propriétés anticholinergiques qui étaient associés à des troubles de flexibilité mentale, telles qu'évaluées par le test du TMT, chez des séniors âgés de 55 ans ou plus ; ces effets étaient plus marqués chez les consommateurs âgés de 75 ans ou plus (Attoh-Mensah et al., 2020). Notre population (N=177) était constituée de séniors vivant à domicile ayant consommé du tramadol (50 – 300 mg/jour) pour une période minimum de 2 mois.

## **II) Chez l'animal**

Dans cette partie, après une brève présentation des différents tests comportementaux permettant d'évaluer la mémoire et les fonctions exécutives chez l'animal, nous aborderons les différentes études expérimentales qui ont recherché les effets d'une administration du tramadol sur ces fonctions cognitives. Compte tenu de l'utilisation de souris dans les études expérimentales de cette thèse, nous allons également brièvement rappeler l'organisation des fonctions cognitives chez le rongeur.

### **II-1) Modélisation des fonctions cognitives chez le rongeur**

#### *II-1-1) Fonctions mnésiques*

La modélisation de la mémoire chez l'animal est nécessaire pour mieux comprendre les mécanismes neurobiologiques qui sous-tendent les processus de mémorisation chez l'Homme, afin d'être en capacité de mesurer l'impact de candidats médicaments sur l'apprentissage et la mémoire et, plus généralement, pour élaborer des stratégies thérapeutiques pour le traitement des déficits mnésiques. Le modèle animal du rongeur pour modéliser les fonctions mnésiques chez l'Homme est très répandu. En effet, si les rongeurs ne sont pas capables de verbaliser leurs expériences, leur répertoire comportemental offre la possibilité d'observer certaines formes de mémoires qui se rapprocheraient de ce qui est décrit chez l'Homme. De plus, il existe de nombreuses similarités entre les structures cérébrales du rongeur et celles de l'Homme permettant ainsi de faire un parallèle entre les deux espèces en ce qui concerne les mécanismes qui sous-tendent les fonctions mnésiques, notamment grâce à la possibilité de pouvoir étudier ces structures plus en détails chez le rongeur (*ex*, neuroanatomie fonctionnelle, étude de lésions, neurochimie...) (pour revue, Morellini, 2013).

Comme chez l'Homme, la mémoire est organisée en mémoire à court et à long terme chez le rongeur. Chez ce dernier, **la mémoire à court terme** est classiquement assimilée à la mémoire de travail. Ce type de mémoire est mesuré par exemple dans un labyrinthe radial ou dans un labyrinthe en Y dans lequel l'animal est censé alterner de façon spontanée entre les bras en se souvenant des localisations qu'il a déjà explorées et donc qu'il faut éviter. Concernant **la mémoire à long terme**, elle est également subdivisée en mémoire implicite et explicite, comme chez l'Homme (Squire et al., 1992). Chez le rongeur, **la mémoire implicite** correspond, à la mémoire des habiletés motrices, des habitudes, qui peut être modélisée grâce à des apprentissages avec répétition (Squire et Zola-Morgan, 1985).

Ce type de mémoire est évalué, par exemple, lors du test de conditionnement de peur, où l'animal est exposé à un stimulus neutre (appelé stimulus conditionnel, classiquement un son) associé à un stimulus aversif (appelé stimulus inconditionnel, classiquement un choc électrique). Après plusieurs sessions d'exposition aux stimuli, l'animal manifeste ensuite une réponse de peur conditionnée au stimulus conditionnel et ce même en absence du stimulus inconditionnel. En ce qui concerne la **mémoire explicite** chez le rongeur, elle se rapprocherait de la mémoire déclarative chez l'Homme. Ce type de mémoire a été subdivisé en mémoire de « **type épisodique** » et en **mémoire de référence** qui modélisent respectivement la mémoire épisodique et la mémoire sémantique chez l'Homme. Comme expliqué précédemment (voir page 37), la mémoire épisodique chez l'Homme correspond à des événements spécifiques inscrits dans un contexte spatio-temporel précis. Les souvenirs n'étant pas verbalisables chez l'animal, l'on n'a donc pas la possibilité d'interroger ce dernier dans le but de savoir s'il se remémore un événement, que cela soit de manière consciente ou non. L'existence d'une mémoire épisodique chez l'animal a fait l'objet de controverses dans la littérature (pour revue, Crystal et al., 2019). Certains auteurs ont d'ailleurs suggéré que ce type de mémoire serait une caractéristique spécifique de l'espèce humaine (Suddendorf et Corballis, 1997). Cependant, plusieurs tests comportementaux ont été mis en place lors des dernières décennies afin de modéliser au mieux la mémoire de « type épisodique » chez l'animal (pour revue voir, Binder et al., 2015). Chez le rongeur, ces différents tests comportementaux se basent sur la mémorisation d'un événement par l'animal sur la base des composantes suivantes : le « quoi », le « quand » et le « où ». Ces tests se basent essentiellement sur la capacité de l'animal à : reconnaître un nouvel objet par rapport à un objet familier (le « quoi »), reconnaître un objet anciennement exploré par rapport à une plus récente selon l'ordre de présentation (le « quand »), reconnaître la position d'un objet (le « où »). Dans d'autres types de tests comportementaux faisant intervenir une mémoire de « type épisodique », des renforcements négatifs sont inclus; c'est l'exemple du test de l'évitement passif (*Passive Avoidance* [PA]) (Jarvik et Kopp, 1967), qui permet d'évaluer la capacité de l'animal à se souvenir qu'il a reçu un choc électrique au préalable dans un compartiment sombre pour lequel il a une préférence naturelle. Ce type de test permet d'examiner la mémoire à long terme ancienne chez le rongeur, étant donné que les délais de rétention peuvent durer plus d'un mois. En ce qui concerne la mémoire de référence, elle fait généralement suite à l'apprentissage d'une tâche au cours de plusieurs sessions.

Elle est notamment évaluée à l'aide du labyrinthe aquatique de Morris (*Morris Water Maze* [MWM]) (Morris, 1981), dans lequel il est demandé à l'animal d'apprendre la position d'une plateforme dans un bassin rempli d'eau en s'aidant de repères visuels disposés autour du bassin.

Le dispositif de chambres automatisées avec écran tactile est de plus en plus utilisé pour évaluer les fonctions cognitives chez le rongeur. Dans ce dispositif on peut notamment évaluer les fonctions d'apprentissage lors de certaines épreuves où il est demandé aux animaux d'interagir avec des stimuli sur un écran tactile dans le but d'obtenir une récompense alimentaire. Les principes de ces différents tests sont basés sur : 1) une notion de reconnaissance d'image (*ex Visual discrimination* ; associer une image à une récompense), 2) spatiale (*ex Location discrimination* ; discriminer entre la localisation de deux stimuli en fonction de leur emplacement), 3) une notion spatiale et de reconnaissance d'image (*ex Paired Associated Learning* ; reconnaître une image et l'associer à un emplacement) (Bussey et al., 1997 & 2001 ; Horner et al., 2013).

#### *II-1-2) Fonctions exécutives*

Les tests comportementaux permettant de modéliser les fonctions exécutives chez l'animal mettent en jeu notamment l'inhibition, la prise de décision et également la flexibilité cognitive. Chez le rongeur, les fonctions **d'inhibition** peuvent être évaluées à l'aide du test de *5-Choice Serial Reaction Time* (5-CSRT). Ce test, initialement mis au point pour évaluer l'attention, permet également d'évaluer l'impulsivité et l'inhibition (Asinof et al., 2014). Lors de ce test, il est demandé aux animaux de réagir à l'apparition d'un stimulus en fonction de son emplacement dans 5 endroits possibles. La capacité de l'animal à s'abstenir d'une réponse anticipée et/ou inappropriée (*ex* l'animal réagit alors qu'un stimulus n'est pas présenté) permet d'évaluer les fonctions d'inhibition. Quant à la **prise de décision**, les approches pour examiner cette fonction sont basées sur des tests comportementaux orientés vers un objectif (généralement une récompense alimentaire) et qui mettent en jeu le choix, soit du moindre effort, soit du moindre délai d'attente, soit de l'issue la moins risquée dans une situation d'incertitude, pour obtenir une récompense (pour revue voir Kesner et al., 2011). Pour le dernier exemple, il est demandé aux animaux de choisir entre la possibilité d'avoir une récompense moindre de manière certaine ou une récompense plus élevée mais de manière aléatoire (*c.-à-d.* la probabilité de recevoir cette récompense diminue au fur et à mesure des sessions d'apprentissage) comme dans le test du « *Gambling task* » utilisé chez l'homme. En ce qui concerne la **flexibilité cognitive**, elle est mesurée notamment grâce à l'utilisation de tests d'apprentissage inversé (pour revue Brigman et al., 2010 ; Izquierdo et al., 2017).

En effet, lors de ces tests, les animaux doivent apprendre d'abord une tâche (*ex* discrimination entre 2 stimuli dont l'un est associé à une récompense) et il leur est ensuite demandé d'inverser la consigne (pour reprendre l'exemple ci-dessus, entre les deux stimuli, celui qui n'était pas associé à la récompense précédemment, le devient et *vice versa*) (pour revue, voir Brigman et al., 2010 ; Izquierdo et al., 2017). Ce comportement implique de la flexibilité cognitive, laquelle peut être définie comme une fonction exécutive nécessitant la capacité à adapter les comportements en réponse aux changements de l'environnement (Webster et al., 2013). Certains tests comportementaux basés sur l'apprentissage inversé, qui sont souvent utilisés dans la littérature, sont réalisés à l'aide du dispositif des chambres automatisées avec écran tactile (voir figure 23 E). Le labyrinthe en Y, le labyrinthe aquatique de Morris ou encore des tests de discrimination d'odeurs et de formes peuvent être également utilisés à cet effet (voir Figure 23).

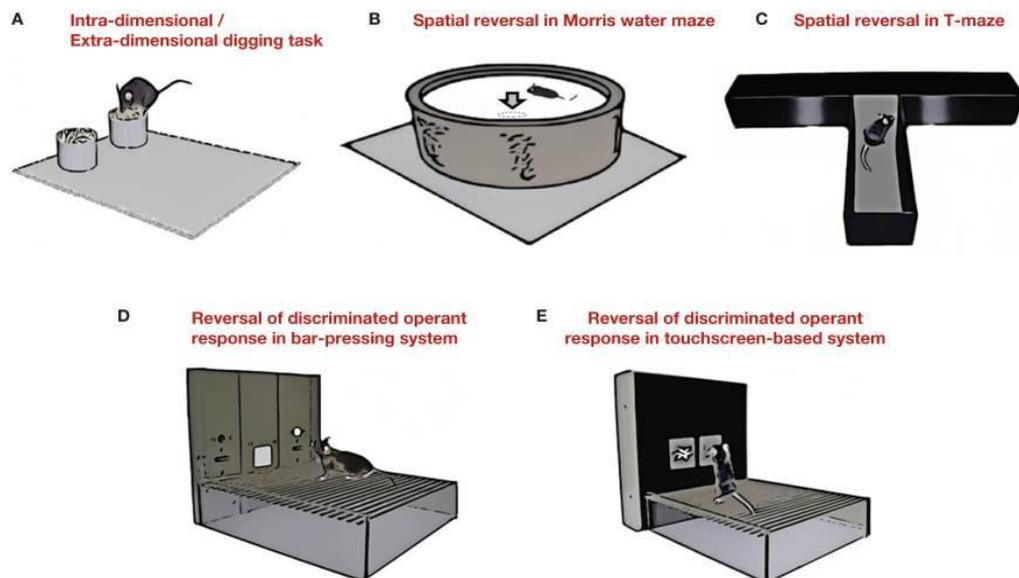


Figure 24. Tests comportementaux évaluant la flexibilité cognitive chez la souris (Brigman et al., 2010) ©.

(A) Tâche d'enfouissement intra-dimensionnelle et extra-dimensionnelle. Les souris sont entraînées à creuser pour obtenir une récompense alimentaire en utilisant des indices de deux dimensions (olfactive ou tactiles). Les indices menant à la récompense, dans une même dimension, sont inversés pour le test intra-dimensionnel et lors du test extra-dimensionnel ils sont inversés entre les deux dimensions. (B) Inversion spatiale dans le labyrinthe aquatique de Morris. Après apprentissage de la localisation d'une plateforme immergée à l'aide de repères, l'emplacement de la plateforme est déplacé vers le côté opposé de la piscine. (C) Inversion spatiale dans le labyrinthe en T. Après avoir appris à localiser une récompense alimentaire dans un bras à l'aide d'indices spatiaux, cette localisation est inversée. (D) Inversion d'une réponse opérante dans un système de pression de levier. Après avoir appris à appuyer sur un levier soit selon l'emplacement de ce dernier, soit selon un stimulus visuel (par exemple, la lumière ou pas de lumière), le signal récompensé est inversé. (E) Inversion d'une discrimination d'une paire de stimuli visuels dans un système à écran tactile. Après avoir appris à discriminer entre deux stimuli dont l'un est associé à une récompense, le stimulus récompensé est inversé.

## II-2) Effets du tramadol sur la mémoire et l'apprentissage chez l'animal

Les études qui se sont intéressées aux effets du tramadol sur la mémoire chez l'animal ont été effectuées uniquement chez le rongeur. Ces différentes études sont présentées dans le tableau 11.

### II-2-1) Effets sur l'apprentissage

Les 3 études, à notre connaissance, qui se sont intéressées aux effets du tramadol sur l'apprentissage ont toutes évalué les effets d'une administration chronique de l'opioïde (i.p.). Cette administration a eu lieu pendant 26 à 30 jours avant la phase d'apprentissage, s'arrêtant avant cette dernière pour deux études (Azmy et al., 2018 ; Baghishani et al., 2018) mais se poursuivant pour la troisième (Mehdizadeh et al., 2017). Deux études ont montré que le tramadol induisait un déficit d'apprentissage tel qu'évalué par le test du labyrinthe aquatique de Morris (Mehdizadeh et al., 2017 ; Azmy et al., 2018). En effet, les souris et/ou les rats traités par le tramadol (à des doses de 20-80 mg/Kg) mettaient plus de temps pour atteindre la plateforme que les souris témoins traitées par du sérum physiologique (voir Figure 24). Dans la troisième étude, les auteurs n'ont pas trouvé d'effet du tramadol sur l'apprentissage, à une dose de 20 mg/Kg (Baghishani et al., 2018). Les auteurs ne fournissent pas d'explication quant à cet absence d'effet sur l'apprentissage probablement à cause du fait que l'objectif principal de l'étude était d'évaluer les effets protecteur d'une autre molécule sur la mémoire.

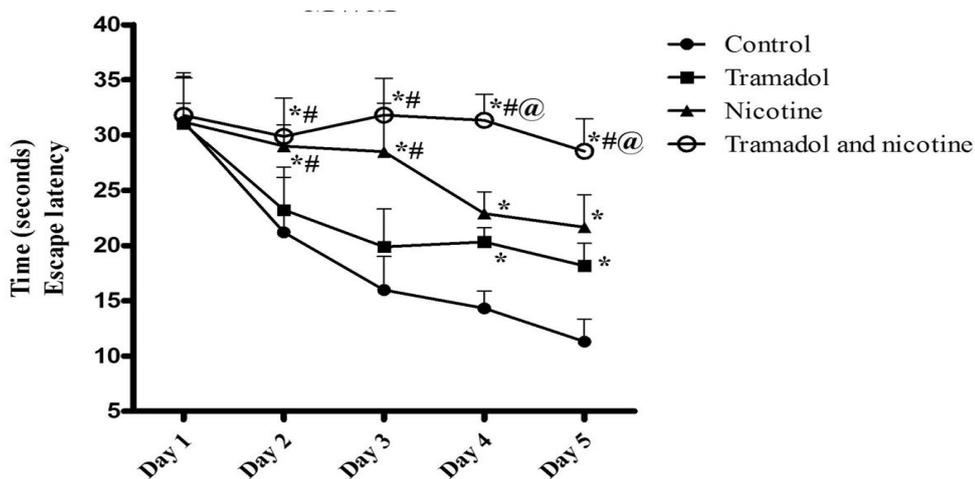


Figure 25. Effets du tramadol sur l'apprentissage lors du test du labyrinthe aquatique de Morris chez des rats après une administration chronique de tramadol (Azmy et al., 2018) ©.

*Les rats traités avec du tramadol mettent plus de temps pour atteindre la plateforme.*

*II-2-2) Effets sur la mémoire*

Certaines études se sont intéressées aux effets du tramadol sur les processus de consolidation et/ou de rétention mnésiques après une administration aiguë ou chronique de tramadol. Toutefois, comme on le verra, il est parfois difficile de distinguer ces effets spécifiques de ceux observés sur l'apprentissage en raison du moment d'administration du tramadol par rapport aux différentes phases du test comportemental.

A notre connaissance, 5 études se sont intéressées à l'effet d'une administration aiguë de tramadol sur la mémoire (Tableau 11). La première rapporte qu'une administration systémique unique (doses variant entre 1,25 et 5 mg/Kg, i.p.), réalisée après l'acquisition, 30 min avant la phase de rétention entraîne un déficit de mémoire basée sur un conditionnement aversif (Jafari-Sabet et al., 2018b). En effet, les souris traitées mettaient moins de temps pour entrer dans le compartiment associé au choc électrique dans le test de l'évitement passif. Ces effets du tramadol sur les fonctions mnésiques lors d'un conditionnement aversif ont également été observés après une infusion intra-hippocampique aiguë dans deux autres études (Jafari-Sabet et al., 2016 ; 2018 a). La 4<sup>ème</sup> étude montre que l'administration aiguë de tramadol (20 mg/Kg, i.p.), effectuée avant le test de reconnaissance d'objet, entraîne un déficit de mémoire de reconnaissance (Hosseini-Shafaribad et al., 2016). Cependant, l'administration ayant été réalisée 90 min avant les 2 phases (présentation puis test, séparées d'1h d'intervalle inter-essai), il n'est pas possible de déterminer si les effets du tramadol ont porté sur les processus d'acquisition, de consolidation et / ou de rétention de la trace mnésique. Enfin, dans la troisième étude, menée au moyen du labyrinthe aquatique de Morris, l'administration de tramadol a eu lieu après la phase d'apprentissage, n'interférant donc pas avec cette dernière, et a précédé de 60 min la phase de rétention (Szkutnik-Fiedler et al., 2016). De façon paradoxale, cette étude rapporte une amélioration de la mémoire de référence spatiale par le tramadol.

Concernant les études ayant réalisé une administration chronique (allant de 7 à 30 jours) (Tableau 13), il a été montré que le tramadol (20-80 mg/Kg) induit un déficit de mémoire de référence spatiale évaluée par le « test preuve » (*probe test*), lors du test du labyrinthe aquatique de Morris (Mehdizadeh et al., 2017 ; Baghishani et al., 2018 ; Azmy et al., 2018). Cependant, il faut souligner que ces 3 études sont celles déjà rapportées dans la section ci-dessus et que le traitement a donc été initié avant l'apprentissage de la tâche.

De ce fait, on ne peut déterminer si les déficits de mémoire induits par le tramadol sont liés à une moindre qualité de l'apprentissage et/ou à une altération de la rétention.

Si l'administration de tramadol n'a pas eu d'effet sur l'apprentissage dans l'étude de Baghishani et de ses collaborateurs, les animaux traités par le tramadol avaient déjà un déficit d'apprentissage dans les 2 autres études (voir figure 25 pour Azmy et al., 2018). *A contrario*, dans la dernière étude, celle de Szkutnik-Fiedler et de ses collaborateurs (2016), l'administration chronique (7 à 14 jours) de tramadol (5 mg/Kg) a été initiée après l'apprentissage du test du labyrinthe aquatique de Morris et s'est achevée 60 min avant l'épreuve de rétention. Dans ces conditions, ces auteurs rapportent que la mémoire de référence spatiale était améliorée pour les souris traitées avec du tramadol. Ce résultat, contradictoire par rapports aux autres études, pourrait s'expliquer par des différences entre les protocoles. En effet Szkutnik-Fiedler et ses collaborateurs (2016) ont effectué 6 jours d'apprentissage à raison de 6 essais/jour [(contrairement à 4-5 jours d'apprentissage à raison de 4 à 5 essais par jour, dans les autres études sur les effets du tramadol sur les fonctions mnésiques, et dans la littérature de manière générale (Letourneur et al., 2012 ; Mehdizadeh et al., 2017 ; Baghishani et al., 2018 ; Azmy et al., 2018)], ce qui a pu induire un surentraînement chez les animaux dans leur étude, les rendant moins vulnérables à un effet délétère du tramadol.

Par ailleurs, dans l'étude de Hosseini-Shafaribad et de ses collaborateurs (2016), ayant effectué une administration chronique, on ne peut négliger la contribution des effets aigus de la dernière injection, qui a eu lieu 90 min avant le test. En effet, ce délai entre la dernière injection chronique et le test comportemental, est bien inférieur à la demi-vie du produit (141 min en i.p. chez le rat) (Sheikholeslami et al., 2016 ; Evangelista-Vaz et al., 2017).

Pour finir, si la majorité de ces études ont décrit des effets néfastes du tramadol sur l'apprentissage, de nouvelles études sont nécessaires pour mieux comprendre les effets du tramadol sur la phase de consolidation et/ou de rétention.

Code couleur pour comprendre le tableau 11 :

Administration aiguë

Administration chronique

Labyrinthe aquatique de Morris

Evitement passif

Reconnaissance d'objet

Tableau 11. Effets du tramadol sur les fonctions mnésiques chez le rongeur

Auteurs	Espèce	Doses et mode d'administration		Test comportemental	Moment d'administration	Effets du tramadol
<b>Jafari-Sabet et al 2016 &amp; 2018 a</b>	Souris NMRI	<b>Aiguë</b>	Infusion intra-hippocampique au niveau dorsal <b>0,25 ; 0,5 et 1 µg / souris</b>	Evitement Passif	30 min avant la Rétention	Diminution du délai pour entrer dans le compartiment associé au choc électrique dans le test du PA ↪ <b>déficit de mémoire basée sur un conditionnement aversif</b>
<b>Jafari-Sabet et al 2018 b</b>			<b>1,25 ; 2,5 et 5 mg/Kg i.p.</b>			
<b>Hosseini-Sharifabad et al 2016</b>	Rat Wistar		<b>20 mg/Kg /jour i.p.</b>	Reconnaissance d'objet	1,5 heures avant la Rétention	Diminution du temps d'exploration du nouvel objet après injection aiguë du tramadol ↪ <b>déficit de mémoire de reconnaissance</b>
<b>Szkutnik-Fiedler et al 2016</b>			<b>5 mg/Kg /jour i.p.</b>	Labyrinthe aquatique de Morris	1 heure avant la Rétention	Augmentation du temps passé dans le quadrant d'intérêt lors du test de rétention après administration aiguë ↪ amélioration de la mémoire de référence spatiale

PA: Passive avoidance; MVM: Morris Water Maze; NORT: Novel Object Recognition Test

Tableau 11 suite

Auteurs	Espèce	Doses et mode d'administration		Test comportemental	Moment d'administration	Effets du tramadol
<b>Hosseini-Sharifabad et al 2016</b>	Rat Wistar	<b>Chronique</b>	<b>20 mg/Kg /jour</b> i.p.	Reconnaissance d'objet	<b>Journalier pendant 21 jours avant l'acquisition</b> Rétention effectuée 1,5 heures après la dernière injection	Diminution du temps d'exploration du nouvel objet après injection aiguë du tramadol ↪ <b>déficit de mémoire de reconnaissance</b>
<b>Szkutnik-Fiedler et al 2016</b>			<b>5 mg/Kg /jour</b> i.p.	Labyrinthe aquatique de Morris	<b>Journalier pendant 7 puis 14 jours après l'apprentissage</b> 2 tests de rétention effectués 1 heure après les dernières injections des 2 séries chroniques	Augmentation du temps passé dans le quadrant d'intérêt lors du test de rétention après administration aiguë ↪ amélioration de la mémoire de référence spatiale
<b>Mehdizadeh et al 2017</b>			Souris Swiss		<b>20, 40, ou 80 mg/Kg/jour</b> i.p.	<b>Journalier pendant 26 jours avant l'apprentissage</b> et se poursuivant lors des 4 jours d'apprentissage (30 min avant chaque session journalière) Rétention effectuée 24 heures après la dernière session d'apprentissage

PA: Passive avoidance ; NORT: Novel Object Recognition Task ; MVM: Morris Water Maze

Tableau 11 suite

Auteurs	Espèce	Doses et mode d'administration		Test comportemental	Moments d'administration	Effets du tramadol
<b>Azmy et al 2018</b>	Rats Wistar	Chronique	<b>20 mg/Kg</b> /jour i.p.	Labyrinthe aquatique de Morris	<b>Journalier pendant 30 jours avant l'apprentissage</b> et ne se poursuivant pas lors de l'apprentissage	Diminution du temps requis pour atteindre la plateforme et du temps passé dans le quadrant lors du MWM ↘ <b>déficit d'apprentissage spatial</b> et de <b>mémoire de référence spatiale</b>
<b>Baghishani et al 2018</b>			<b>50 mg/kg</b> /jour i.p.	Labyrinthe aquatique de Morris Evitement passif	<b>Journalier pendant 28 jours avant l'apprentissage</b> (MWM) et avant l'acquisition (PA) et ne se poursuivant pas lors de l'apprentissage et/ou l'acquisition	Diminution du temps requis pour atteindre la plateforme ou du temps passé dans le quadrant lors du test preuve du MWM, et du délai pour entrer dans le compartiment associé au choc électrique dans le test du PA ↘ Pas de déficit d'apprentissage spatial mais <b>déficit de mémoire de référence spatiale et de mémoire basée sur un conditionnement aversif</b>

PA: Passive avoidance; NORT: Novel Object Recognition Task; MVM: Morris Water Maze

**II-3) Effets du tramadol sur les fonctions exécutives chez l'animal**

Si quelques travaux montrent que la consommation du tramadol affecte les fonctions exécutives chez l'Homme (Zakaryae et al., 2012 ; Holgado et al., 2018 ; Attoh-Mensah et al., 2020) (voir page 174), aucune étude, à notre connaissance, ne s'est intéressée à ses effets sur les fonctions exécutives chez l'animal. Il a néanmoins été montré qu'une administration aiguë et/ou chronique d'autres opioïdes comme la morphine et l'oxycodone, entraîne une diminution de performances dans l'apprentissage inversé d'un test de discrimination d'odeurs et dans un labyrinthe radial chez le rongeur (Galizio et al., 2006 ; Seip-Cammack et al., 2014)

## DEUXIEME PARTIE : OBJECTIFS

---



Le tramadol est un opioïde analgésique à action centrale utilisé dans le traitement de plusieurs types de douleurs, fréquemment prescrit dans plusieurs pays dans le monde. En France, on note une augmentation récente de la consommation de ce médicament (68% entre 2006 et 2015), notamment en raison du retrait du marché du dextropropoxyphène en 2011. Le tramadol est également l'un des antalgiques les plus prescrits auprès des personnes âgées, lesquelles ont une forte prévalence de douleur. Le tramadol a cependant plusieurs effets secondaires dont certains sont bien connus. D'autres effets indésirables du tramadol, moins connus, notamment les troubles de mobilité et les troubles cognitifs peuvent pourtant avoir des répercussions graves chez les personnes âgées.

En ce qui concerne les troubles cognitifs, les études cliniques chez l'Homme, incluant nos propres travaux présentés dans la première partie de cette thèse, suggèrent que la consommation du tramadol affecte la mémoire et les fonctions exécutives. Il est cependant difficile d'identifier les effets réels de la consommation du tramadol sur la cognition à partir de ces études observationnelles effectuées chez l'Homme, en raison du fait que les consommateurs de tramadol, en particulier les personnes âgées, consomment souvent d'autres médicaments de manière concomitante et sont également souvent atteints de polyopathologies. Les études expérimentales chez l'animal, pour lesquels l'administration de substances peut être contrôlée, peuvent donc servir à évaluer l'effet propre du tramadol sur la cognition et plus particulièrement sur les fonctions exécutives pour lesquelles les données sont encore inexistantes. Les tests d'apprentissage inversé, qui ont été utilisés pour évaluer les fonctions exécutives chez les rongeurs seraient des tests comportementaux adaptés pour étudier cette problématique. Ces tests d'apprentissage inversé sont souvent réalisés à l'aide du dispositif de chambres automatisées avec écran tactile. Ce dispositif devient depuis quelques années de plus en plus utilisé pour l'évaluation des fonctions cognitives chez l'animal (Horner et al., 2013 ; Delotterie et al., 2015 & 2017). De plus, il s'agit d'une adaptation d'un dispositif initialement utilisé chez le primate non humain, puis chez l'homme notamment avec le *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery* (CANTAB), permettant donc de générer des données relativement transposables entre les espèces (Bussey et al., 2008).

Les mécanismes par lesquels le tramadol perturbe les capacités cognitives ne sont pas connus mais, parmi les pistes envisagées, l'hypothèse d'une composante anticholinergique est souvent avancée (Hosseini-Safaribad et al., 2016 ; Jafari-Sabet et al., 2016 ; Bassiony et al., 2017).

Cette hypothèse se base principalement sur l'existence des propriétés anticholinergiques du tramadol et sur le rôle important du système cholinergique dans les fonctions mnésiques (Hasselmo et McGaughy, 2004; pour revue Klinkenberg et Blokland, 2010 ; Volpato et Holzgrabe, 2018). Là encore, les modèles animaux peuvent s'avérer utiles pour mieux explorer et comprendre les mécanismes d'action de ces médicaments sur la cognition. Parmi les agents pharmacologiques de référence ayant une propriété anticholinergique et entraînant des troubles mnésiques, figure en premier lieu la scopolamine. En effet, cet antagoniste des récepteurs muscariniques, induit des troubles mnésiques aussi bien chez l'Homme (Preda et al., 1993 ; Mauri et al., 1994) que chez l'animal, et il est d'ailleurs couramment utilisé chez l'animal comme un modèle d'amnésie pharmacologiquement induit (pour revue Klinkenberg et al., 2010). De manière intéressante, il a été montré que l'administration aiguë de scopolamine induit des troubles de flexibilité cognitive, tels que mis en évidence par une diminution de performances lors des tests d'apprentissage inversé chez le rongeur (Chen et al., 2004 ; Pelsöczy et al., 2017; Graf et al., 2018). On remarquera que ce test comportemental permet de mesurer des fonctions exécutives proches de celles affectées lors du test du TMT-B chez les seniors consommant des médicaments à propriétés anticholinergiques, comme nous l'avons précédemment montré (Attoh-Mensah et al., 2020).

**L'objectif principal de cette deuxième partie, était donc d'évaluer l'effet d'un traitement chronique de tramadol, à une dose équivalente à la dose thérapeutique utilisée en clinique chez les personnes âgées, sur les fonctions exécutives lors de l'apprentissage inversé d'un test de discrimination d'une paire de stimuli visuels, en utilisant les chambres automatisées avec écran tactile chez la souris.** Pour cette étude, le modèle pharmacologique d'administration de scopolamine a été utilisé comme une référence dans la recherche des effets du tramadol sur la cognition. Ainsi, un objectif secondaire de cette étude était d'évaluer les effets d'une administration chronique de scopolamine lors du même test comportemental.

En préambule à cette étude, nous avons effectué l'implantation, au laboratoire, de l'épreuve de discrimination d'une paire de stimuli visuels dans les chambres automatisées avec écran tactile chez la souris. En effet, cet appareillage a été utilisé pour la première fois au laboratoire dans le cadre de cette thèse.

## DEUXIEME PARTIE : METHODOLOGIE

---



## I) Animaux

Un effectif total de 60 souris mâles C57BL/6J de Janvier Labs (France) d'un âge compris entre 10 et 12 semaines ont été utilisées dans les deux études suivantes : **Etude 1)** Implantation au laboratoire de l'utilisation des chambres automatisées avec écran tactile avec une épreuve de discrimination d'une paire de stimuli visuels (N=30) ; **Etude 2)** Evaluation de l'effet d'une administration chronique de tramadol sur les fonctions exécutives lors de l'apprentissage inversé d'un test de discrimination d'une paire de stimuli visuels (N=30). Les souris étaient logées par groupes de 6 dans des cages standard en polycarbonate (37 x 23 x 18 cm). Les souris étaient hébergées suivant un cycle d'éclairage inversé (éclairage éteint à 7 h du matin), à température (21°C) et humidité (55%) constantes avec un accès libre à la nourriture et à l'eau (hors périodes de restriction alimentaire). Les tests comportementaux ont eu lieu les jours ouvrés, pendant la phase non-éclairée du cycle des animaux, à raison d'une session par jour. Toutes les expériences ont été approuvées par le comité d'éthique régional (Comité d'Ethique NOrmande en Matière d'EXpérimentation Animale, CENOMEXA, numéro de Demande d'Autorisation de Projet : 24526), conformément à la directive européenne 2010/63/UE pour l'expérimentation animale.

## II) Tests comportementaux

### II-1) Appareil

Les tests comportementaux ont été réalisés dans un dispositif de chambres automatisées avec écran tactile (Campden Instruments Ltd., Leics, UK). Le dispositif était constitué de 2 racks de 4 boîtes, à l'épreuve du son et de la lumière, contenant chacune une chambre avec écran tactile (Figure 25). Ce dispositif permettait donc de faire passer 8 souris simultanément. Les souris devaient toucher l'écran tactile à l'aide de leur museau (« *nose-poke* »), lorsqu'une image s'affichait. Les chambres étaient de forme trapézoïdale, et composées d'un écran tactile situé du côté le plus large et d'un réceptacle de récompense alimentaire, du côté opposé. Le sol de la chambre était constitué d'une grille perforée, en acier inoxydable. Chaque chambre était équipée d'un distributeur de récompense alimentaire permettant de délivrer un liquide appétant au niveau du réceptacle de récompense alimentaire.

Ce distributeur était une pompe qui fonctionne à l'aide de péristaltisme. La récompense alimentaire utilisée dans ce travail était un yaourt à la fraise (Yoplait®, France). La boîte était également équipée :

- de 2 ampoules LED, une au-dessus de la chambre et l'autre au niveau du réceptacle de récompense alimentaire, qui servaient à renforcer l'apprentissage ;
- de 2 faisceaux infrarouges, une au niveau de l'écran tactile et une autre au niveau du réceptacle de récompense alimentaire, permettant d'évaluer l'activité motrice des souris à ces endroits ;
- d'une caméra permettant de suivre les souris en temps réel et a posteriori ;
- d'un générateur de son qui servait également à renforcer l'apprentissage ;
- d'un ventilateur qui permettait d'aérer la chambre et contribuait à atténuer les nuisances sonores venant de l'extérieur.

Les chambres avec écran tactile étaient reliées à un ordinateur à l'aide d'une interface. L'ordinateur était équipé du logiciel (*Animal Behavioural Environment Test II, ABET II*) qui permettait de lancer et de moduler les différentes épreuves d'évaluation cognitive

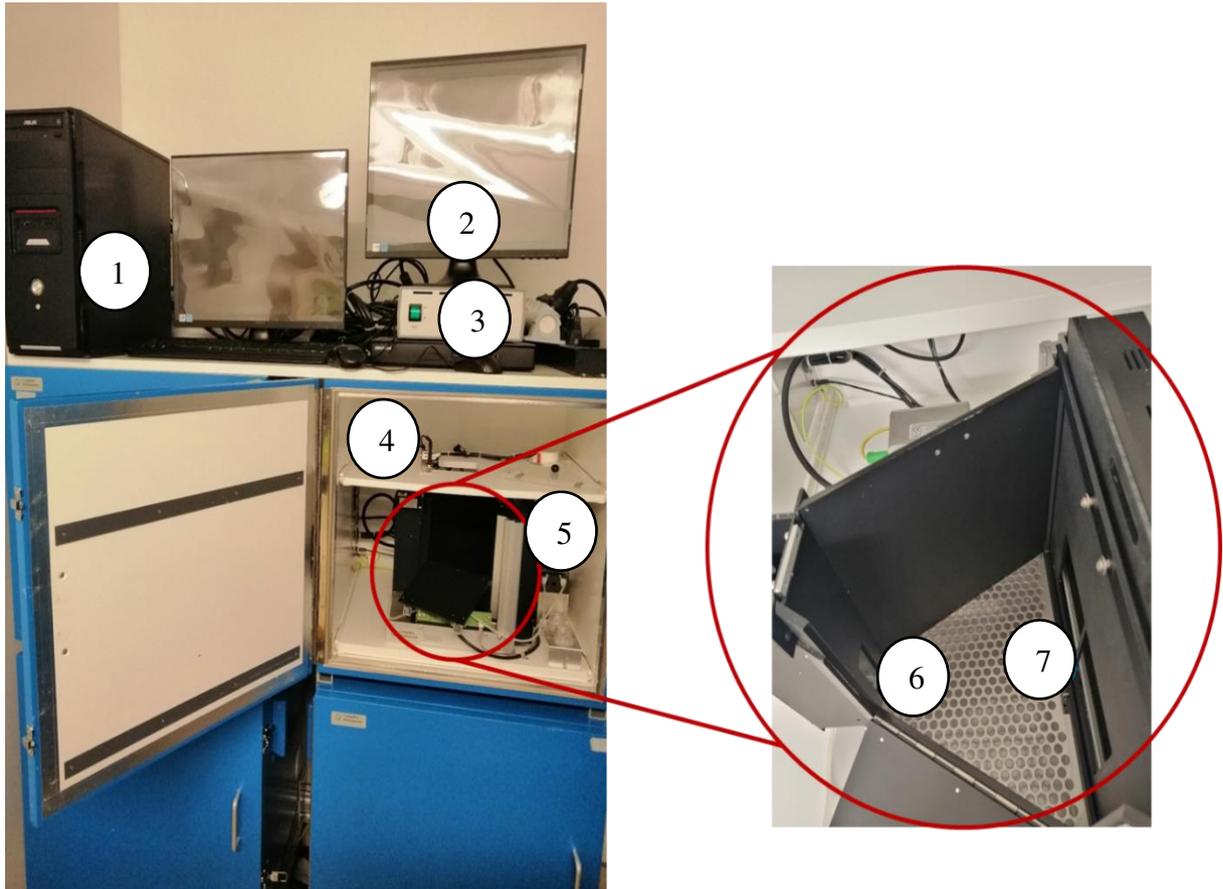


Figure 26. Photographie du dispositif de Campden Instruments au laboratoire

*(1) Ordinateur permettant de contrôler l'ensemble des signaux entrant et sortant de chacune des 4 chambres ; (2) Ecran permettant de visualiser les souris lors d'une session (3) Interface reliant l'ordinateur à chacune des 4 chambres ; (4) Caméra permettant l'enregistrement vidéo de la session de test ; (5) Distributeur de récompense alimentaire liquide ; (6) Réceptacle de récompense alimentaire ; (7) Ecran tactile caché par un masque de plexiglass comprenant 2 fenêtres.*

## **II-2) Test de discrimination d'une paire de stimuli visuels et son apprentissage inversé**

Le test d'apprentissage de discrimination d'une paire de stimuli visuels (DV) et son apprentissage inversé (IDV) ont été utilisés dans ce travail de thèse. Ce test comportemental nécessite de mettre en place au préalable une restriction alimentaire chez les animaux afin de maintenir une motivation pour la réalisation du test tout au long des expériences.

### *II-2-1) Restriction alimentaire*

Le protocole de restriction alimentaire utilisé dans cette étude a commencé une semaine avant le début des tests comportementaux. Il consistait à réduire le poids corporel des souris jusqu'à 85 % du poids initial, puis à l'ajuster en fonction de la motivation des souris au test comportemental (Bouet et al., 2007).

Pour ce faire, les souris étaient nourries avec 60 % de leur ration journalière de nourriture *ad libitum*, le soir (16-17 h), et leur poids était contrôlé chaque matin avant les tests comportementaux (8-9h). L'état de bien-être des souris était également vérifié quotidiennement afin de détecter, s'ils existaient, tout signe de stress, de douleur ou de souffrance. Le niveau seuil de 85% du poids était réactualisé chaque semaine, afin d'éviter qu'il ne soit obsolète, en utilisant le poids théorique issue de la courbe de croissance attendue d'une cohorte de souris du même âge qui ne serait pas soumise à une restriction alimentaire. La restriction alimentaire était ensuite adaptée au niveau de motivation, c'est-à-dire généralement revue à la baisse (un poids situé entre 90 et 95%) était souvent suffisant pour atteindre les critères d'apprentissage).

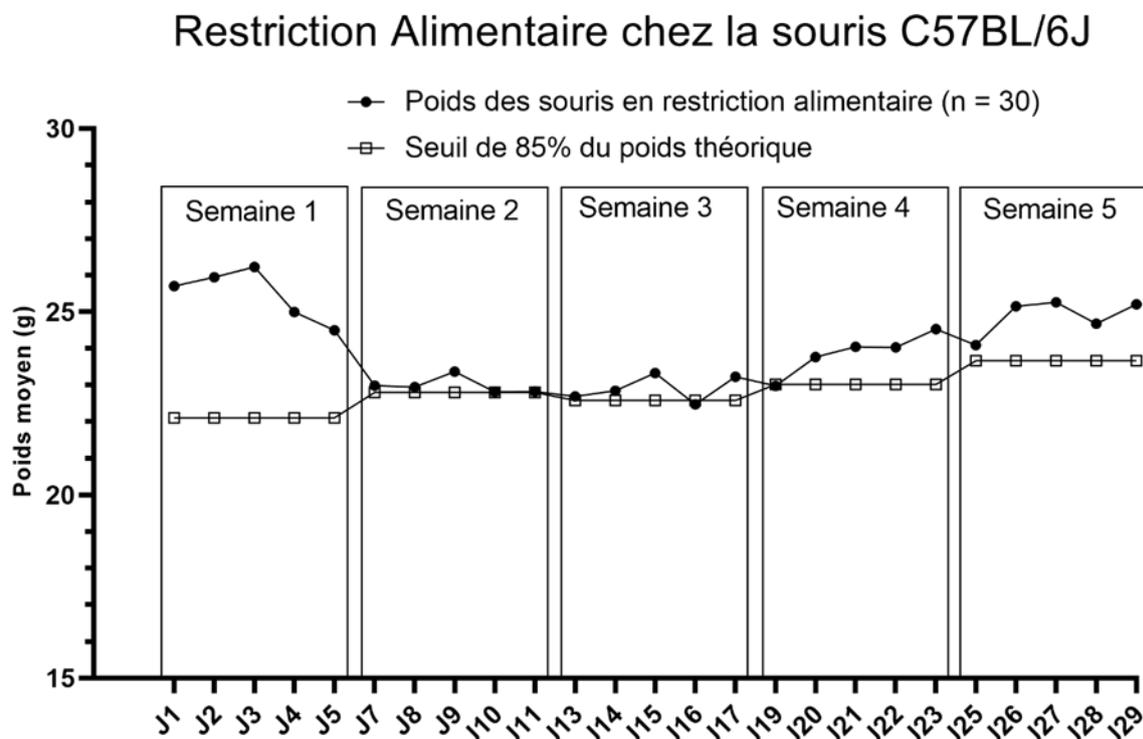


Figure 27. Exemple de l'effet de la restriction alimentaire sur le poids de souris C57BL/6J âgées de 12 semaines à J1.

*Les souris âgées de 12 semaines au début du protocole ont été soumises à une restriction alimentaire une semaine avant le début des tests comportementaux. Le seuil de la restriction alimentaire correspond à 85% du poids théorique d'une cohorte de souris de la même souche et d'un même âge et n'étant pas soumis au protocole de restriction alimentaire.*

*II-2-2) Protocole expérimental*

Lors de toutes les sessions de tests comportementaux (une session/jour d'une durée maximale d'une heure), un masque en Plexiglass comprenant deux fenêtres était positionné devant l'écran permettant la présentation des stimuli à travers ces fenêtres à raison d'un stimulus par fenêtre. Dans un premier temps, le test de DV, comportait les 3 phases suivantes: habitude, pré-entraînement et apprentissage. Succinctement, lorsque le critère d'apprentissage du DV a été atteint, les souris ont été soumises à une session de rétention (selon le type d'étude, voir détails dans la présentation de l'étude page 203) et après une semaine de pause sans test comportemental, les souris ont été soumises à un ré-entraînement puis à l'apprentissage du test de IDV (voir figure 28).

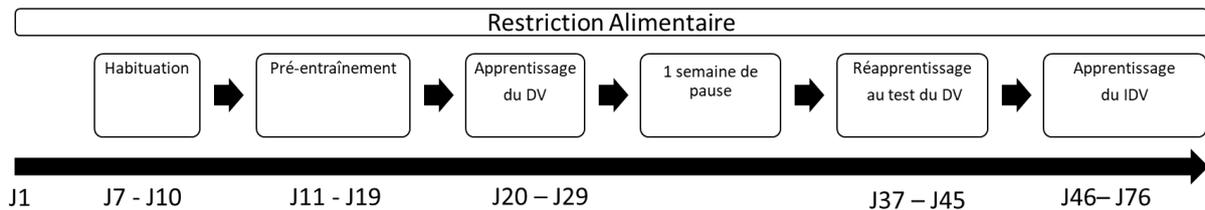


Figure 28. Schéma représentant le protocole expérimental des tests comportementaux.

*Test de discrimination d'une paire de stimuli visuels (DV) et son inversion (IDV).*

*II-2-3) Habitude*

La phase d'habitude a duré 3 jours. Lors du premier jour, les souris étaient laissées dans la chambre d'écran tactile pendant 10 min pour les habituer au dispositif. Lors des deux derniers jours, deux sessions respectivement de 20 et 40 min étaient effectuées, pour une habitude à la récompense alimentaire. Lors de ces sessions, après un premier apport de 150 µl de récompense alimentaire, la souris recevait des gouttelettes de récompense alimentaire 7 µl toutes les 10 sec.

*II-2-4) Pré-entraînement*

L'objectif de cette phase était l'apprentissage du principe d'utilisation des chambres avec écran tactile et du principe de l'épreuve de DV. Elle était composée de 4 étapes permettant d'apprendre à toucher l'écran, d'initier un essai et d'intégrer la notion d'erreur. Lors de ces 4 étapes, un seul stimulus visuel était présenté sur l'écran, dans l'une des fenêtres du masque en Plexiglass. La présentation du stimulus était pseudo-randomisée pour qu'un stimulus ne soit pas présenté du même côté (droite/gauche) plus de 3 fois de suite.

Le critère pour passer d'une étape à l'autre pendant les 3 premières étapes consistait à réaliser 30 essais en 1 heure. Les intervalles inter-essai étaient de 20 secondes.

#### II-2-4-1) Étape 1

Lors de cette étape, à chaque essai, un stimulus était présenté pendant 30 secondes sur l'écran. Au bout des 30 secondes, une récompense alimentaire de 7 $\mu$ l était délivrée, quelle que soit la réaction de la souris. Cet apport de récompense était 3 fois plus important si la souris touchait le stimulus au cours des 30 secondes (voir Figure 29).

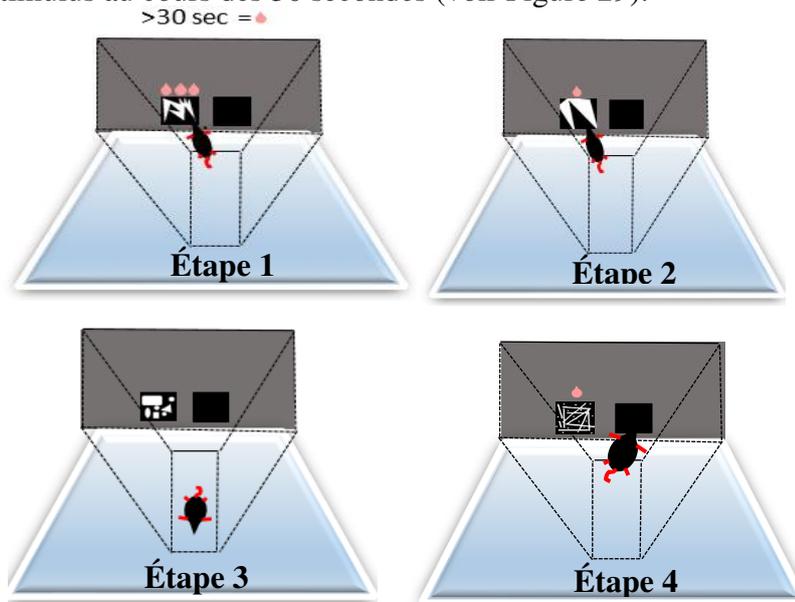


Figure 29. Illustration des 4 étapes de pré-entraînement du test de discrimination d'une paire de stimuli visuels (Turner et al.,2017) <sup>©</sup>.

**Étape 1** : l'animal apprend à toucher le stimulus, ce dernier reçoit 3 fois plus de récompense s'il touche le stimulus, que lorsqu'il ne le touche pas. **Étape 2** : L'animal apprend à toucher le stimulus, ce dernier ne reçoit une récompense que lorsqu'il touche le stimulus. **Étape 3** : l'animal initie un essai en faisant entrer son museau à travers un faisceau infrarouge au niveau du réceptacle de récompense. **Étape 4** : l'animal apprend la notion d'erreur, ce dernier est récompensé s'il touche le stimulus et puni d'une absence de récompense et d'un flash lumineux s'il ne le touche pas.

#### II-2-4-2) Étape 2

Cette étape était similaire à l'étape 1, mais en plus, la souris devait obligatoirement toucher le stimulus pour qu'il y ait apport de récompense alimentaire (7 $\mu$ l). Le stimulus restait donc sur l'écran (aucun délai) tant que la souris n'avait pas interagi avec ce dernier (Figure 29).

### II-2-4-3) Étape 3

Cette étape était similaire à l'étape 2, sauf que la souris devait déclencher l'apparition du stimulus en faisant entrer son museau à travers un faisceau infrarouge situé au niveau du réceptacle de récompense alimentaire. Le but de cette action était d'entraîner la souris à être dos à l'écran lors de la présentation du stimulus (Figure 29).

### II-2-4-4) Étape 4

Cette étape était similaire à l'étape 3, excepté qu'une notion d'erreur (*c.-à-d.* réponse incorrecte) était ajoutée. Ainsi, si la réponse de la souris était incorrecte (partie vide de l'écran), toute la chambre était illuminée pendant 5 secondes. Après l'intervalle inter-essai, la souris était ensuite soumise à un essai de correction qui consistait à présenter à nouveau le stimulus dans la même configuration que dans l'essai précédent, et ce jusqu'à ce que la souris choisisse la réponse correcte. Le critère pour valider cette étape était de 77% de réponses correctes lors de 2 sessions consécutives (en ne comptant pas les essais de correction) (Figure 29).

### II-2-5) Apprentissage

Lors de la phase d'apprentissage, les souris étaient entraînées à discriminer, entre deux stimuli visuels (une étoile [S-] et des billes [S+]), celui qui était associé à une récompense (S+), (Voir figure 30). Au début de chaque essai, la souris devait entrer son museau dans le réceptacle de récompense alimentaire pour déclencher l'apparition des stimuli S- et S+ sur l'écran. L'emplacement droite / gauche des stimuli sur l'écran était déterminé de manière pseudo-aléatoire avec la contrainte qu'un stimulus donné ne soit pas affiché du même côté plus de 3 fois de suite au cours de la même session. Une récompense alimentaire (7µl) était délivrée lorsque la souris touchait le stimulus S+. Lorsque la réponse de la souris était le stimulus S-, la chambre était illuminée pendant 5 secondes, puis après l'intervalle inter-essai, un essai de correction était effectué. Au cours de l'essai de correction, les stimuli S- et S+ étaient présentés dans la même configuration droite / gauche que l'essai précédent et ce, jusqu'à ce qu'une réponse correcte soit obtenue. Une session était arrêtée, soit lorsque la souris avait terminé 30 essais, soit après 1h de test. L'épreuve du DV était considérée comme acquise lorsque les souris avaient atteint le critère de 80% de réponses correctes (*c.-à-d.* 24 réponses correctes sur 30 essais, sans compter les essais de correction) en 1h, lors de 2 sessions consécutives.

Lors de la phase d'apprentissage, dès qu'une souris atteignait le critère, les tests comportementaux étaient mis en pause pour cette souris.

Lorsque toutes les souris avaient atteint le critère, elles étaient toutes ré-testées lors de 2 sessions supplémentaires (dénommées ci-après « sessions post-critères ») afin de garantir que les

animaux avaient toujours des performances au-dessus de 80% de réponses correctes. Ensuite la rétention du test de DV après traitement pharmacologique était évaluée.

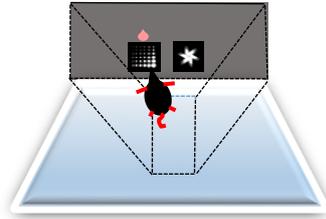


Figure 30. Illustration de la phase d'apprentissage discrimination d'une paire de stimuli visuels

*L'animal doit associer une image à une récompense*

II-2-6) La rétention au test de discrimination d'une paire de stimuli visuels après traitement pharmacologique

Soixante-douze heures après les 2 sessions post-critères définies ci-dessus, les souris ont reçu un traitement pharmacologique aigu de scopolamine dans l'étude 1, et ensuite une session de rétention au test de DV a été effectuée. Ce test a été effectué uniquement dans l'étude 1 ; une justification de ce choix est présentée plus loin (page 203).

Ensuite, quelle que soit l'étude, une semaine de pause sans tests comportementaux a été effectué. Pendant cette semaine de pause, un traitement pharmacologique chronique avec du tramadol ou de la scopolamine, a été initié dans l'étude 2 (voir détails dans la présentation de l'étude 2, page 214). Après cette semaine de pause, les souris ont été re-testées jusqu'à l'atteinte du critère d'apprentissage au test de DV, dans les 2 études, et elles ont été soumises au test d'apprentissage inversé de discrimination d'une paire de stimuli visuels (IDV) (voir Figure 28).

II-2-7) L'apprentissage inversé de la discrimination d'une paire de stimuli visuels (IDV)

Il s'agissait d'un apprentissage dans lequel l'association stimulus-récompense était inversée par rapport à l'épreuve de DV. Ainsi, le stimulus S+ était devenu le stimulus S- et *vice versa* (Figure 31).

A part le fait que c'était dorénavant le stimulus précédemment incorrect dans le test de DV qui était maintenant associé à une récompense, les modalités d'apprentissage du test de IDV étaient les mêmes que celles du test de DV

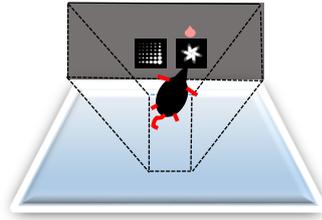


Figure 31. Illustration de l'apprentissage inversé, discrimination d'une paire de stimuli visuels

*Lors de l'apprentissage inversé, les souris doivent inverser l'association stimulus-récompense établie dans l'apprentissage initial*

II-2-8) La rétention au test d'apprentissage inversé de la discrimination d'une paire de stimuli visuels après un traitement pharmacologique

Cette rétention également n'a été testée que dans l'étude 1 (voir page 203, pour détails). Après que les souris aient atteint le critère d'apprentissage au test de IDV, elles ont d'abord été re-testées lors de 4 sessions post-critères (vs 2 précédemment pour le test de DV) pour garantir que les animaux avaient une performance au dessus de 80% de réponses correctes. Soixante-douze heures après la dernière session post-critère, les souris ont reçu une injection aiguë de scopolamine puis une session de rétention a été effectuée.

II-2-9) Mesures comportementales obtenues chez la souris

Le logiciel ABET II a permis de récolter lors des sessions d'apprentissage, de rétention et d'apprentissage inversé les paramètres suivants : le pourcentage de réponses correctes, le nombre d'erreurs et le nombre d'essais de correction, les temps de latence (avant une réponse correcte, avant une réponse incorrecte et pour récupérer la récompense alimentaire).

Dans l'étude de mise en place, pendant que la prise en main du logiciel ABET II était encore en cours, certaines données n'ont malheureusement pas pu être récupérées lors de l'étude 1, à savoir : les temps de latences lors de toutes les étapes et le pourcentage de réponse correctes lors des 15 premiers jours d'apprentissage.

**II-3) Traitements pharmacologiques**

Le tramadol et la scopolamine provenaient de Sigma-Aldrich® et étaient disponibles sous forme de poudre. Les substances ont été diluées dans du sérum physiologique (0,9% NaCl, CooperVision®) et administrées par voie sous-cutanée avec un volume d'injection de 10 ml/Kg.

La scopolamine a été utilisée dans les 2 études tandis que le tramadol a été utilisé uniquement dans l'étude 2 (voir détails du moment des injections au niveau de chaque étude).

### *II-3-1) Tramadol*

La dose de tramadol utilisée a été calculée sur la base d'une transposition de la posologie moyenne (**200 mg/jour**), prescrite aux personnes âgées de 75 ans ou plus dans la cohorte CFC en utilisant une approche décrite par la *Food and Drug Administration* (FDA). Dans cette approche appelée « dose par facteur », une dose sans effet toxique (*No Observed Adverses Effect Level = NOAEL*) du médicament chez l'animal subit une extrapolation métabolique pour obtenir la dose équivalente chez l'Homme (*Human equivalent Dose = HED*). Cette extrapolation permet de déterminer les équivalences de doses inter-espèces en tenant compte de la taille de l'organisme et des paramètres de métabolisme pour chaque espèce. Pour une extrapolation de la souris à l'homme, on utilise l'équation suivante :  $HED (mg/Kg) = NOAEL (mg/Kg) \times 0,081$ . En utilisant cette équation inversée, nous avons déterminé la dose sans effet toxique chez la souris correspondant à la posologie usuelle chez les personnes âgées en supposant que leur poids corporel était de 60 Kg. La NOAEL ainsi calculé pour le tramadol était de **40 mg/Kg par jour**, dose que nous avons utilisée dans ce travail de thèse (2 x 20mg/Kg par injection pour se rapprocher de la posologie biquotidienne chez les participants de la cohorte CFC).

### *II-3-2) Scopolamine*

Dans l'étude 1, la scopolamine a été administrée de façon unique, aux doses de **1 mg/Kg** et **2mg/Kg**, doses précédemment utilisées dans la littérature portant sur les troubles de mémoire induits par cette molécule chez le rongeur dans le test de discrimination d'une paire de stimuli visuels (Bartko et al., 2011) mais aussi dans d'autres tests comme le labyrinthe aquatique de Morris, l'évitement passif et la reconnaissance d'objets (Kim et al., 2014 ; Haider et al., 2016). Dans l'étude 2 la scopolamine a été administrée de façon répétée aux doses de **1 mg/Kg par jour** (2 x 0,5mg/Kg par injection).

## **II-4) Analyses statistiques**

Les données ont été représentées sous forme de moyenne  $\pm$  erreur standard moyen pour les variables continues et sous forme de pourcentage pour tous les autres types de variables.

Les différences intergroupes ont été analysés par une ANOVA à un facteur pour les mesures uniques. Pour les mesures sur plusieurs sessions nous avons utilisé une ANOVA à mesures répétées pour les valeurs suivant une distribution normale et une équation d'estimation généralisée (*Generalised Estimating Equation* [GEE]) pour les variables ne suivant pas une distribution normale. Le GEE est un modèle linéaire généralisé qui prend en compte les variables qui ne sont pas distribuées de façon normale et qui a été précédemment utilisé pour remplacer l'ANOVA avec mesures répétées sur des données recueillies dans les tests comportementaux des chambres automatisées avec écran tactile (Quéné et Van den Bergh, 2004; Zeleznikov et al., 2017).

Le cas échéant, les analyses *post-hoc* ont été réalisées à l'aide de tests t de Student et la méthode de correction séquentielle de Bonferroni en cas de comparaisons multiples.

Les pourcentages de souris atteignant le critère lors des sessions ont été analysés à l'aide du test de rang de Mantel-Cox qui permet d'analyser les courbes de survie.



## DEUXIEME PARTIE : RESULTATS

---



**I) Etude 1. Implantation, au laboratoire, des chambres automatisées avec écran tactile pour évaluer les fonctions cognitives chez la souris : application à un test de discrimination visuelle et son apprentissage inversé.**

**I-1) Rappel des objectifs**

L'objectif de cette étude était de mettre en place, au laboratoire, les chambres automatisées avec écran tactile, en vue de les utiliser dans le cadre d'études pharmacologiques visant à étudier les effets de substances pharmacologiques sur les fonctions cognitives. Dans ce but, nous nous sommes intéressés à deux types d'épreuve qui nous ont paru les plus adaptées à notre approche translationnelle, suite aux résultats obtenus lors de nos études cliniques présentées dans la 1ère partie de cette thèse, à savoir : un test de discrimination d'une paire de deux stimuli visuels (DV) et l'apprentissage inversé de ce test (IDV).

Dans ce but, nous avons tout d'abord mis en place ces épreuves dans le laboratoire, puis nous avons validé leur intérêt pour des études pharmacologiques en évaluant les effets d'une administration aiguë de scopolamine sur les performances de rétention à chacune de ces épreuves. En effet la scopolamine est un agent anti-muscarinique très utilisé comme modèle de troubles mnésiques pharmacologiquement induit dans plusieurs tests comportementaux y compris ceux réalisés dans les chambres automatisées avec écran tactile (Rusted et Warburton 1988 ; Robbins et al., 1997). Les effets de cette molécule ont donc été évalués sur les performances de rétention du test de DV et de IDV. Nous avons choisi d'évaluer les effets d'une administration aiguë de scopolamine pour pouvoir les comparer à des études préexistantes ayant évalué l'effet de la scopolamine sur la rétention du test de DV (Talpos et al., 2012 ; Mohler et al., 2015).

## I-2) Protocole Expérimental

Trente souris ont été incluses dans cette étude. Lorsque que les souris ont atteint le critère lors de la phase d'apprentissage, 3 groupes de traitements pharmacologiques (1 **groupe témoin** ayant reçu du sérum physiologique [sérum phy], et 2 groupes ayant reçu de la scopolamine à des doses différentes [**groupe scopolamine 1** : 1 mg/kg s.c. ; **groupe scopolamine 2** : 2 mg/kg s.c.]) ont été constitués de façon randomisée, afin d'évaluer l'effet d'une injection aiguë de scopolamine sur la rétention (voir Figure 32). Ces 3 groupes ont été constitués aléatoirement et nous avons ensuite vérifié que le pourcentage de réponses correctes lors de la dernière session de DV ne différait pas significativement entre les groupes.

Les effets de la scopolamine sur la rétention de la discrimination visuelle ont ensuite été évalués, suite à une injection ayant eu lieu 72 heures après la dernière session d'apprentissage et 20 min avant la session de rétention, selon le protocole de Bartko et de ses collaborateurs (2011). Puis, après 1 semaine sans traitement pharmacologique, les souris ont été re-testées jusqu'à ce qu'elles ré-atteignent le critère d'apprentissage au test de DV. Elles ont ensuite été soumises au test de IDV en suivant le même protocole. Lorsque le critère d'apprentissage a été atteint au test de IDV, une nouvelle injection aiguë de scopolamine (ou de sérum physiologique) a été réalisée 72 heures après la dernière session d'apprentissage et 20 min avant le test de rétention. Lors du test de rétention au test de IDV, les essais de corrections ont été supprimés. Ces essais de correction renforcent l'apprentissage en rappelant la réponse correcte lorsqu'une erreur a été commise. Nous avons donc souhaité évaluer les performances de rétention sans ce caractère de renforcement de l'apprentissage comme effectué précédemment dans littérature (Mohler et al., 2015).

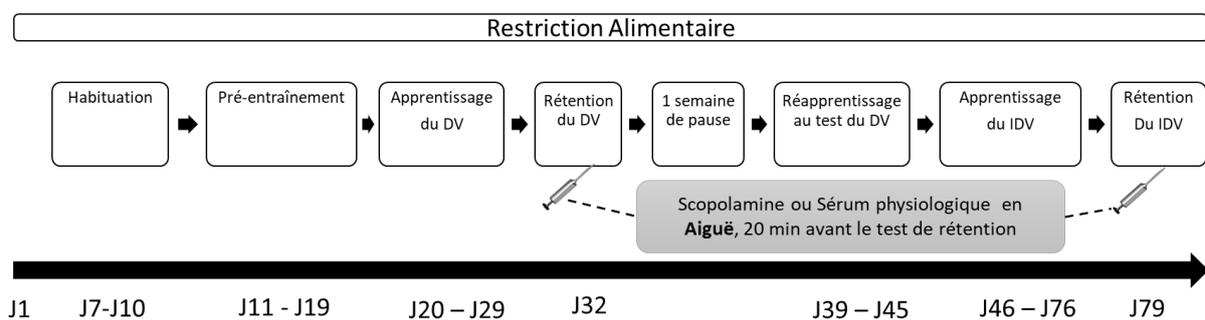


Figure 32. Schéma représentant le protocole expérimental lors de l'étude 1

### I-3) Résultats expérimentaux

Les résultats présentés ci-dessous concernent les données de 27 souris seulement en raison du décès de 3 souris pendant la période d'expérimentation. Ce taux de mortalité qui est comparable à celui retrouvé dans une autre étude ayant utilisé le même protocole de restriction alimentaire (Bouet et al., 2007), pourrait être dû à une augmentation du stress et de l'agressivité chez les souris suite au protocole de restriction alimentaire. Chacun des 3 groupes était alors constitué de 9 souris.

### I-4) Performances des souris lors de l'apprentissage et de l'apprentissage inversé de la discrimination d'une paire de stimuli visuels ainsi que de leurs rétentions respectives

Les 27 souris ont réalisé l'ensemble des 4 étapes de pré-entraînement t en 5 à 7 sessions. Pour les 3 premières étapes du pré-entraînement, une seule session par étape (soit un jour de test) a été suffisant pour atteindre le critère. Lors de la 4ème étape où la notion d'erreur était introduite, des difficultés sont apparues et les souris ont eu besoin en moyenne de 3 sessions (Figure 33).

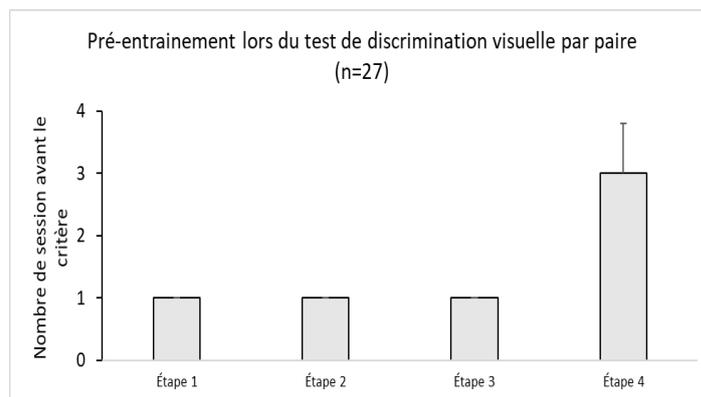


Figure 33. Performances des 27 souris aux différentes étapes du pré-entraînement avant le test de discrimination d'une paire de stimuli visuels.

*Le nombre de sessions pour atteindre le critère varie de 1 à 4 selon les étapes. Les valeurs sont exprimées en nombre moyen  $\pm$  SEM.*

Lors de l'apprentissage au test de DV, le nombre de sessions nécessaires pour atteindre le critère était en moyenne de 7 sessions, les valeurs variant entre 3 et 8 sessions selon les souris (Figure 34).

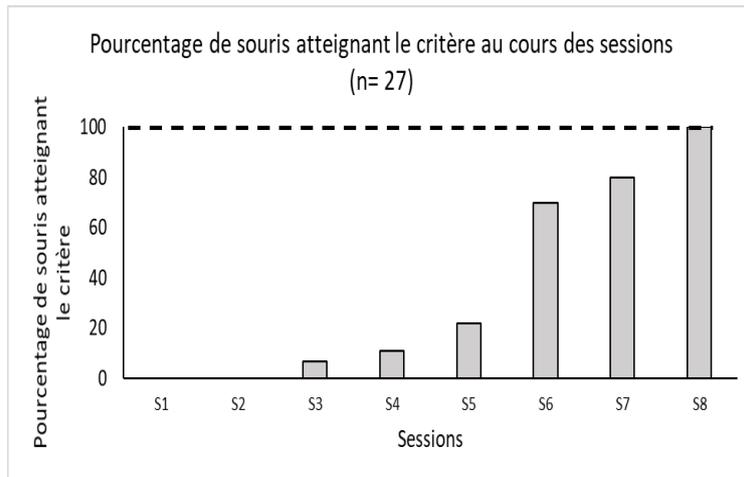


Figure 34. Progression des 27 souris vers le critère d'apprentissage au cours des sessions lors de l'apprentissage d'une discrimination d'une paire de stimuli visuels (DV)

*Toutes les souris on atteint le critère au bout de 8 sessions.*

Quant à l'apprentissage lors du test IDV, les premières souris à atteindre le critère ont eu besoin de 11 sessions, et le nombre moyen était de 27 sessions avec des valeurs variant entre 11 et 30 sessions selon les souris (Figure 35).

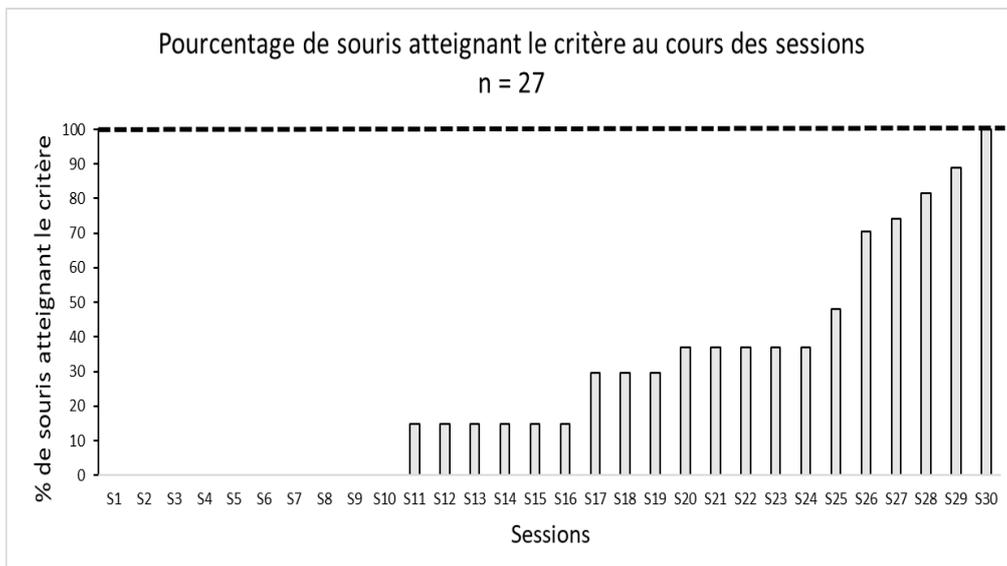


Figure 35. Progression des 27 souris vers le critère d'apprentissage au cours des sessions lors de l'apprentissage inversé de la discrimination d'une paire de stimuli visuels (IDV)

*Toutes les souris on atteint le critère au bout de 30 sessions*

Les performances d'apprentissage et de rétention (après 72h) aux tests de DV et de IDV sont représentés par le pourcentage de réponses correctes lors des sessions pour le groupe ayant reçu du sérum physiologique (Figure 36). En raison d'un problème informatique, les pourcentages de réponses correctes lors du début du IDV (session 1- session 15) ne pourront pas être présentés.

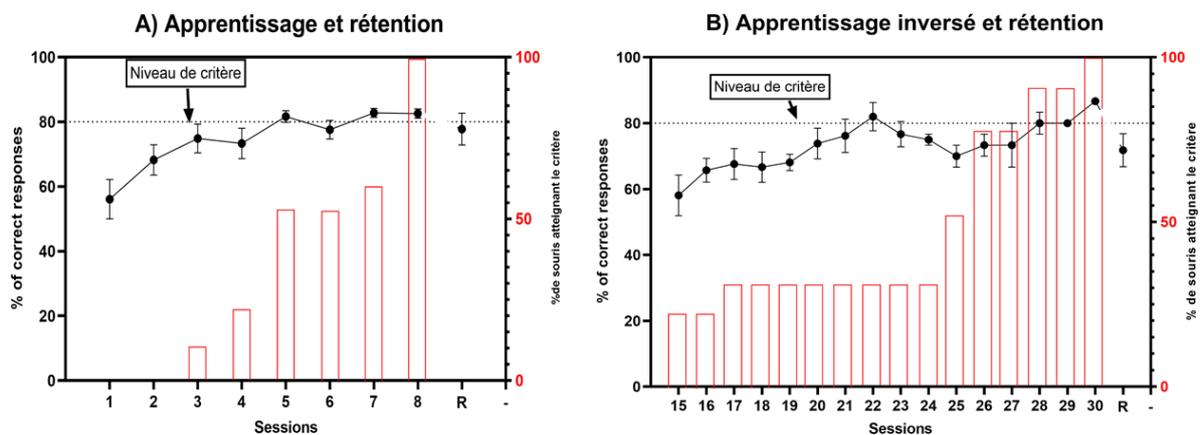


Figure 36. Performances des souris du groupe témoin, lors de l'apprentissage (A) et de l'apprentissage inversé (B) de la discrimination d'une paire de stimuli visuels et de leurs rétentions respectives (n=9 souris ayant reçu du sérum physiologique).

*Session R = session de rétention ; Les courbes en noir représentent les moyennes de pourcentages de réponses correctes (représentés en moyennes ± SEM) et les histogrammes en rouge, le pourcentage de souris ayant atteint le critère.*

### **I-5) Influence de la randomisation des 3 groupes sur les performances des souris aux tests de DV et IDV**

Il n'y avait pas de différence intergroupe, ni pour le nombre de sessions nécessaires pour atteindre le critère ( $F_{(2,24)} = 1,46$  et  $2,28$  ;  $p > 0,3$  et  $0,4$  respectivement pour le DV et le IDV), ni pour le pourcentage de réponses correctes lors de la dernière session pour chaque test ( $F_{(2,24)} = 3,46$  et  $2,28$  ;  $p > 0,1$  et  $0,3$  respectivement pour le DV et le IDV). Par ailleurs, le test de rang de Mantel-Cox, qui permet une analyse de courbes de survie, a montré qu'il n'y avait pas de différence entre la progression des souris des différents groupes vers le critère d'apprentissage au cours des sessions lors de l'apprentissage des tests de DV ( $\chi^2_{(ddl=2)} = 1,65$  ;  $p > 0,5$ ) et de IDV ( $\chi^2_{(ddl=2)} = 4,81$  ;  $p > 0,09$ ) (Figure 37).

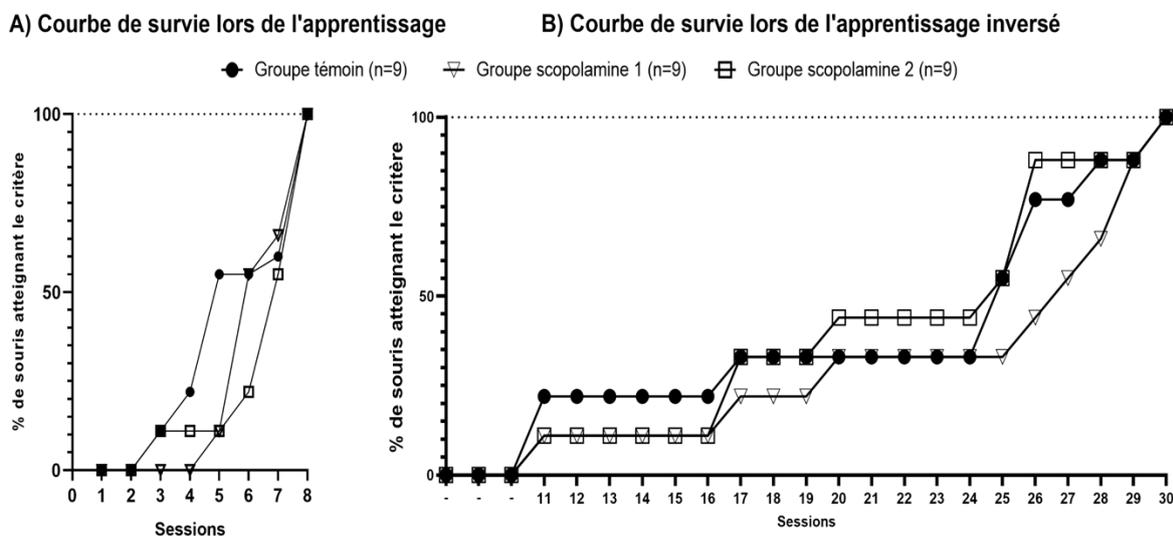


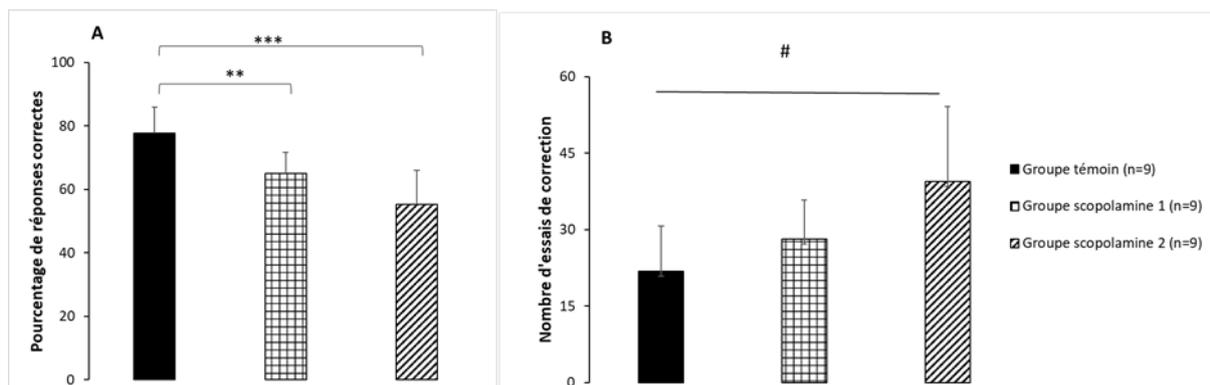
Figure 37. Courbes de survie représentant les performances des souris des différents groupes aux tests d'apprentissage (A) et apprentissage inversé (B) de la discrimination d'une paire de stimuli visuels.

*Le pourcentage de souris atteignant le critère au cours des sessions est similaire pour les trois groupes. Groupe témoin : sérum physiologique ; Groupe scopolamine : 1 mg/Kg ; Groupe scopolamine 2 : 2mg/Kg.*

### **I-6) Effets de l'administration aiguë de la scopolamine sur la rétention suite à l'apprentissage et suite à l'apprentissage inversé de la discrimination d'une paire de stimuli visuels**

#### **I-6-1) Rétention au test de DV**

L'administration aiguë de scopolamine a entraîné une diminution significative du pourcentage de réponses correctes et une augmentation significative du nombre d'essais de correction lors de la rétention du DV réalisée 72 h après la dernière session d'apprentissage ( $F_{(2,26)} = 8,96$  et  $3,05$  ;  $p < 0,001$  et  $0,05$  ; respectivement). Les analyses *post-hoc* ont montré que cette différence était significative dès la dose de 1 mg/Kg pour le pourcentage de réponse correcte ( $p < 0,01$  et  $< 0,001$  respectivement pour les doses 1 et 2 mg/Kg) mais en ce qui concerne le nombre d'essais de correction, il n'y avait plus qu'une tendance vers la significativité pour les deux doses (respectivement,  $p < 0,08$  et  $< 0,06$ ) (Figure 38).

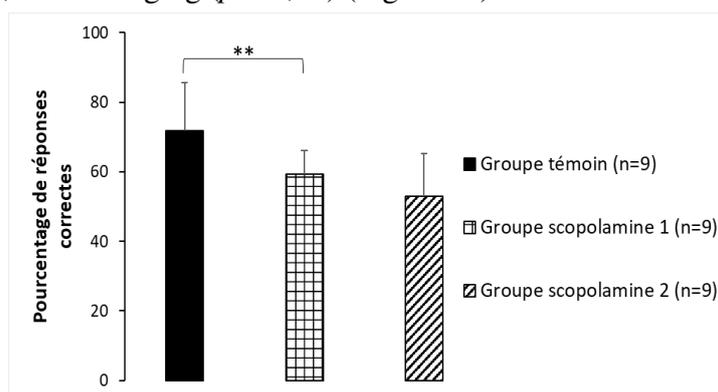


**Figure 38.** Effets d'une administration aiguë de scopolamine sur le pourcentage de réponses correctes (A) et sur le nombre d'essais de correction (B) lors de la rétention réalisée 72h après la dernière session d'apprentissage de la discrimination d'une paire de stimuli visuels.

*Groupes témoin : sérum physiologique ; Groupe scopolamine 1 : 1 mg/Kg ; Groupe scopolamine 2 : 2mg/Kg ; \*\*  $p < 0,01$  ; \*\*\*  $p < 0,001$  ; t-tests avec la méthode de correction séquentielle de Bonferroni pour des comparaisons multiples après l'ANOVA à un facteur. #  $p < 0,05$  (ANOVA à un facteur). Les valeurs sont représentées en moyenne  $\pm$  SEM.*

#### I-6-2) Rétention au test de IDV

L'ANOVA montre à nouveau une diminution du pourcentage de réponses correctes à la rétention au test de IDV par la scopolamine ( $F_{(2,26)} = 4,53$  ;  $p < 0,05$ ) ; cependant les analyses *post-hoc* ont montré que cette différence n'est significative que pour le groupe ayant reçu la dose la plus élevée, *c-à-d* 2 mg/kg ( $p < 0,01$ ) (Figure 39).



**Figure 39.** Effets d'une administration aiguë de scopolamine sur le pourcentage de réponses correctes lors de la rétention réalisée 72h après la dernière session d'apprentissage inversé d'un test de discrimination d'une paire de stimuli visuels

*Groupes témoin : sérum physiologique ; Groupe scopolamine : 1 mg/Kg ; Groupe scopolamine 2 : 2mg/Kg ; \*\*  $p < 0,01$  ; t-tests avec la méthode de correction séquentielle Bonferroni pour des comparaisons multiples après l'ANOVA à un facteur. Les valeurs sont représentées en moyenne  $\pm$  SEM*

## **I-7) Discussion**

Notre étude montre que les souris C57BL6/J atteignent les critères d'apprentissage aux tests de DV et de IDV avec des délais comparables à ceux décrits dans la littérature pour cette souche. Par ailleurs, l'administration aiguë de scopolamine entraîne une diminution du pourcentage des réponses correctes lors d'une rétention effectuée 72 h après l'apprentissage de chaque test. Ces données confirment donc que le test de discrimination d'une paire de stimuli visuels sur les écrans tactiles est sensible à une modulation pharmacologique par un antagoniste des récepteurs muscariniques. Avant de discuter ces résultats pharmacologiques nous aborderons quelques points méthodologiques.

### *I-7-1) Points méthodologiques*

La durée d'apprentissage du DV dans notre étude est légèrement plus courte que ce qui a été montré précédemment dans la littérature chez la même souche de souris (7 sessions en moyenne dans notre étude *vs* 10 dans les études précédentes : Piipopimeni et al., 2017 ; Turner et al., 2017 ; Van den Broek et al., 2019). Cette durée d'apprentissage légèrement plus courte observée chez nos animaux peut être due à une différence dans le protocole expérimental. En effet, dans l'une des études, les auteurs ont utilisé un nombre d'essais par session lors de l'apprentissage beaucoup plus élevé que dans notre étude (100 *vs* 30) (Turner et al., 2017) ; le nombre de réponses correctes nécessaires pour atteindre le critère de 80% décrit par ces auteurs est donc plus élevé (80 *vs* 24, sur 2 jours consécutifs), ce qui augmenterait probablement la durée d'apprentissage. En outre, la différence de la durée d'apprentissage pourrait également s'expliquer par la différence d'âge entre les souris utilisées (9 mois *vs* 10 à 12 semaines dans notre étude) (Van den Broek et al., 2019). Si les données de temps de latence de cette étude n'ont malheureusement pas pu être récupérées, l'on peut supposer que globalement, la motivation des souris à réaliser le test de DV varie très peu au vu du temps d'apprentissage un peu plus court que ce qui a été montré dans la littérature. Quant au IDV, le temps d'apprentissage dans notre étude est plus élevé que ce qui a été montré dans la littérature (11 à 30 sessions *vs* 10 à 20 sessions dans la littérature) (Turner et al., 2017 ; Van den Broek et al., 2019). Nous n'avons pas d'explication précises à ce résultat, mais il est important de noter que le nombre de sessions nécessaires pour que les premières souris atteignent le critère est similaire à ce qui est précédemment rapporté (11 *vs* 10 sessions dans la littérature). Globalement la mise en place du test de DV et de IDV a donc été satisfaisante, avec des résultats comparables à ceux de la littérature.

Le test du IDV nécessite de longues sessions d'apprentissage (11 à 30 sessions). Si l'on s'intéresse en particulier aux processus de flexibilité cognitive, il pourrait être suffisant de se focaliser sur les premières sessions du test. En effet, le test de IDV mettrait en jeu deux processus distincts tout au long de l'épreuve, l'inhibition de l'ancienne association stimulus-récompense et l'apprentissage de la nouvelle association stimulus-récompense, mais le degré d'implication de ces deux processus ne serait pas le même aux différentes phases de l'épreuve (Romberg et al., 2018). Ainsi, lors de la phase précoce, l'inhibition serait prédominante car cette phase consiste principalement à inhiber l'ancienne association stimulus-récompense préétablie (pour revue voir Brigman et al., 2010 ; Romberg et al., 2018). Le nombre de persévérations lors de l'inversion de l'association stimulus-récompense (*c-à-d*, l'animal continue à répondre au stimulus qui était correct lors du DV) est particulièrement élevé et le niveau d'inhibition est bas. Il a été suggéré que ce nombre de persévérations serait un reflet de la flexibilité cognitive impliquée dans le test de IDV (pour revue, voir Brigman et al., 2010 ; Izquierdo et al., 2017). Un nombre de persévérations élevé lors du test de IDV est un indice de manque d'inhibition chez les souris, laquelle est indispensable pour réussir l'apprentissage au test de IDV (Romberg et al., 2018). En effet cette inhibition permet à l'animal d'arriver à se détacher de l'ancienne association stimulus-récompense établie lors du DV (pour revue, voir Brigman et al., 2010 ; Izquierdo et al., 2017). L'évaluation des performances lors de la phase précoce du test de IDV où les persévérations sont élevées, et où l'inhibition est le plus sollicitée, pourrait permettre d'analyser une étape cruciale du test de IDV.

#### I-7-2) Effets de l'administration aiguë de scopolamine sur la rétention

On précisera tout d'abord que le résultat des courbes de survie montre que les trois groupes de souris sont bien appariés avant injection de scopolamine puisque l'évolution de leurs performances au cours des sessions ne diffère pas, aussi bien pour le test de DV que pour le test de IDV.

Le fait que le pourcentage de réponses correctes lors de la rétention aux tests de DV et de IDV soit plus faible chez des souris ayant reçu une injection aiguë de scopolamine que chez le groupe témoin indique que cet antagoniste des récepteurs muscariniques, qui a été utilisé dans de nombreuses études comme modèle pharmacologique de troubles mnésiques, affecte la rétention d'une discrimination visuelle.

Ce résultat est en accord avec d'autres études qui avaient déjà montrées qu'une administration aiguë de scopolamine (0,01-0,1 mg/Kg) diminue les performances de rétention, 24 h après l'apprentissage du DV chez des rats (Talpos et al., 2012 ; Mohler et al., 2015). Certains auteurs suggèrent que ces effets de la scopolamine sur la rétention pourraient être attribués à une action de la molécule sur l'activité motrice plutôt que sur les fonctions cognitives (Talpos et al., 2012). En effet, ces différentes études montrent que lors de la tâche de rétention, la scopolamine agit également sur l'activité des souris notamment par une augmentation des temps de latence avant les réponses. En effet plus les temps de latence augmentent, plus la vitesse à laquelle les souris exécutent les essais augmentent et l'on peut supposer que cela peut être dû à une augmentation de l'activité motrice. Ces temps de latence n'ont pas pu être analysés dans cette étude de mise en place et nous ne pouvons donc apporter d'arguments en faveur ou en défaveur de cette hypothèse. En outre il est également important de préciser que les effets de la scopolamine sur la vision, notamment une mydriase (Niemegeers et al. 1982 ; Jones and Higgins 1995), peuvent altérer l'acuité visuelle des souris qui est pourtant cruciale pour ce test comportemental. L'influence de l'action de la scopolamine sur la vision et sur la motricité, n'est donc pas à négliger dans l'effet cognitif observé après une administration aiguë de scopolamine. De nouvelles études sont nécessaires pour mieux comprendre l'effet de la scopolamine sur les performances de rétention lors du DV notamment en mesurant les effets de la molécule sur les paramètres moteurs et sur la vision. L'utilisation du test optomoteur, développé par Prusky et ses collaborateurs (2004) peut servir à évaluer ces capacités visuelles. Dans ce test, l'animal est placé dans un environnement virtuel dans lequel la fréquence spatiale à laquelle ce dernier arrive à discriminer deux lignes, est mesurée.

Il est important de rappeler qu'une injection aiguë quelques minutes avant le test de rétention, comme cela a été effectué dans notre étude et dans celles précédemment citées ne permet de mettre en évidence que les effets à court terme de la molécule. Une seule étude, à notre connaissance, a évalué l'effet d'une administration chronique de scopolamine sur l'apprentissage du test de DV. Thonnard et ses collaborateurs (2019) ont ainsi montré que les souris traitées avec de la scopolamine (5mg/kg, i.p.), à la fin de chaque session journalière pendant toute la durée de l'apprentissage, mettent plus de temps pour atteindre le critère que les souris ayant reçu du sérum physiologique. Il serait maintenant intéressant d'étudier les effets d'une administration chronique de scopolamine postérieure à l'apprentissage, sur la rétention d'une discrimination visuelle, ce qui n'a encore jamais été réalisé et ce que nous nous proposons de faire dans le cadre de l'étude 2.

## **I-8) Conclusion**

Cette 1ère étude nous a permis de valider l'utilisation, au laboratoire, de ce test pour des études, notamment pharmacologiques, visant à évaluer l'apprentissage et la rétention de la tâche de DV et de IDV. Cette étude nous a permis d'utiliser cette épreuve, dans le cadre de l'étude 2, pour évaluer les effets d'une administration pharmacologique de tramadol sur la cognition.

## **II) Etude 2. Effets de l'administration chronique de tramadol ou de scopolamine sur les fonctions cognitives mesurées dans une tâche de discrimination visuelle et son apprentissage inversé chez la souris au moyen de chambres automatisées avec écran tactile chez la souris**

Cette étude a donné lieu à un article (Article 3) qui sera prochainement soumis au journal *Pharmaceutics*, un journal à comité de lecture.

### **II-1) Rappel des objectifs**

L'utilisation du tramadol en tant qu'analgésique dans des cas de douleur modérées à sévères est très répandue y compris chez les personnes âgées. Certains effets indésirables de l'antalgique, notamment les troubles de mobilité et les troubles cognitifs qui peuvent avoir des répercussions graves chez les personnes âgées, sont peu connus. En ce qui concerne les troubles cognitifs, outre les effets néfastes du tramadol sur la mémoire, déjà démontrés chez l'Homme comme chez l'animal, quelques études cliniques suggèrent que le tramadol pourrait également affecter les fonctions exécutives. En effet dans la première partie de ce travail de thèse, nous avons montré que parmi les médicaments à propriétés anticholinergiques les plus prescrits dans notre population d'étude, la consommation de tramadol était associée à la plus d'effets néfastes sur la marche et sur la cognition. Il est cependant difficile d'identifier les effets réels de la consommation du tramadol sur la cognition à partir des études observationnelles effectuées chez l'Homme, en raison du fait que les consommateurs de tramadol, en particulier les personnes âgées, consomment souvent d'autres médicaments de manière concomitante. L'objectif de cette étude était donc d'étudier chez la souris, les effets d'une administration chronique de tramadol sur les fonctions exécutives, tel qu'évaluées par la mesure de la flexibilité cognitive lors d'un apprentissage inversé d'un test de discrimination d'une paire de stimuli visuels. Compte tenu de l'activité anti-muscarinique du tramadol qui a été démontrée et du rôle bien connu des récepteurs muscariniques dans les fonctions cognitives, y compris les fonctions exécutives, l'on peut émettre l'hypothèse selon laquelle les effets du tramadol sur les fonctions exécutives passent par son action sur les récepteurs muscariniques. Ainsi, dans cette étude, les effets du tramadol ont été comparés à ceux de la scopolamine, un antagoniste muscarinique de référence.

## II-2) Protocole expérimental

Lorsque les souris ont atteint 85% de leur poids initial lors du protocole de restriction alimentaire, les souris ont été soumises aux phases d'habituation, de pré-entraînement et d'apprentissage du DV. Ensuite, 3 groupes ont été constitués de manière aléatoire, et des injections chroniques de tramadol (20 mg / kg s.c.), de scopolamine (0,5 mg / kg s.c.) ou de sérum physiologique (s.c.), 2 fois par jour, ont été initiées. Après une semaine sans test comportemental, les souris ont été re-testées pour atteindre à nouveau le critère lors du test de DV, puis ont été soumises au test de IDV (voir Figure 40).

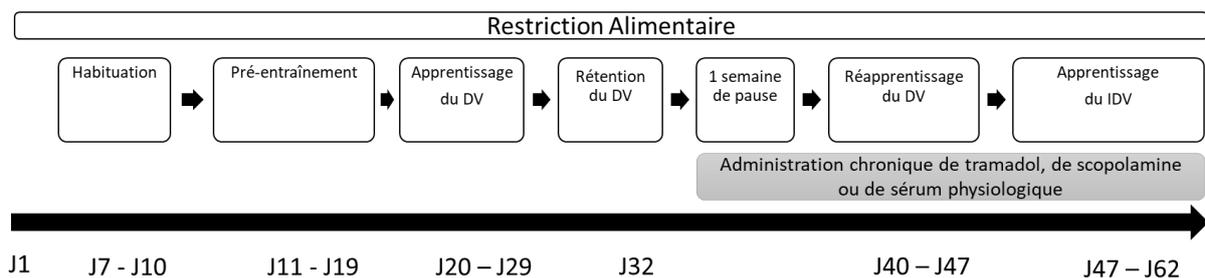


Figure 40. Schéma représentant le protocole expérimental de l'étude 2

*Test de discrimination d'une paire de stimuli visuels (DV) et son inversion (IDV).*

## II-3) Résultats clés

Nos résultats montrent que, pendant la phase précoce du test de IDV qui est considérée comme la phase qui reflète le mieux les capacités de flexibilité cognitive des animaux, les souris traitées avec du tramadol, tout comme celles traitées avec de la scopolamine, ont présenté un déficit de flexibilité cognitive, mesuré par une augmentation significative du nombre d'essais de correction et de l'index de persévération. Les performances des souris traitées par le tramadol ou la scopolamine sont encore inférieures à celles des souris témoins, comme l'indique le pourcentage de réponses correctes lors du dernier jour de IDV.

#### **II-4) Article 3 : “Chronic tramadol administration impairs reversal learning in a touchscreen-based visual discrimination task in mice”**

Title: Chronic tramadol administration impairs reversal learning in a touchscreen-based visual discrimination task in mice

Elpidio Attoh-Mensah<sup>1, \*</sup>, Marianne Léger<sup>1</sup>, Gilles Loggia<sup>1,2</sup>, Thomas Fréret<sup>1</sup>, Chantal Chavoix<sup>1</sup>, Pascale Schumann-Bard<sup>1, \*</sup>

<sup>1</sup> Normandie Univ, UNICAEN, INSERM, GIP CYCERON, COMETE, Caen, France

<sup>2</sup> CHU Caen, Department of Geriatrics, 14000 Caen, France

\* Correspondence: P.-SB. [pascale.schumann-bard@unicaen.fr](mailto:pascale.schumann-bard@unicaen.fr) E.A-M. [elpidio.attoh-mensah@unicaen.fr](mailto:elpidio.attoh-mensah@unicaen.fr)

#### ABSTRACT

Tramadol is widely used for pain relief. However, long-term use of tramadol has serious adverse effects, including cognitive impairment. Besides its memory effects, already demonstrated in animals, a few clinical reports suggest that tramadol could also affect executive function. Several studies have hypothesized that the anti-muscarinic properties of tramadol could be responsible for these deleterious effects on cognition. We aimed at investigating the effects of chronic administration of tramadol on cognitive flexibility in adult male mice, as assessed by a visual discrimination reversal task using a touchscreen device. The effects of tramadol were further compared to those of scopolamine, a reference muscarinic antagonist. We found that, during the early phase of the reversal task, when cognitive flexibility is most in demand, both tramadol-treated mice (20 mg/Kg, *s.c.*, twice a day) and scopolamine-treated mice (0.5 mg/Kg, *s.c.*, twice a day) needed more correction trials and showed a higher perseveration index than saline-treated mice. Tramadol therefore affects cognitive flexibility, and its anticholinergic properties could be at least partly involved in these deficits. In view of these deleterious cognitive effects of tramadol, physicians should be cautious when prescribing this analgesic, especially in seniors in which alternative prescription should be preferred whenever possible.

## INTRODUCTION

Tramadol is a synthetic opioid extensively used for the treatment of moderate to severe pain in a wide range of clinical conditions<sup>1</sup>. This analgesic is the most prescribed mild opioid in several European countries<sup>2</sup> and its prescriptions in the USA increased by 23% between 2012 and 2017<sup>3</sup>. In older adults, due to physiological changes and emergence of age-related chronic illnesses, prevalence of pain highly increases, rising up to a range from 25% to 50%<sup>4,5</sup>. Thus, tramadol is one of the preferred analgesics to relief pain in this population<sup>4,5</sup>.

However, tramadol has several side effects, in particular constipation, dry mouth, nausea, vomiting, sweating, fatigue and sedation<sup>1</sup>. In addition, long-term use of tramadol is associated with dependence as other opioids<sup>1,6</sup>. Tramadol has been also associated to occurrence of serotonergic syndrome, leading to mild to life-threatening alteration in mental status, autonomic function, as well as neuromuscular activity<sup>7</sup>. Furthermore, it has been suggested that tramadol consumption is associated with gait impairment and increases the risk of fall and serious injury<sup>8-11</sup>. More recently, a few clinical studies also suggest that its consumption would lead to cognitive impairment<sup>11-15</sup>.

Drug-induced cognitive impairments are a major health issue, in particular in older adults. Yet, only few studies have addressed the effect of tramadol on cognition. Indeed, it has been reported that long-term use of tramadol leads to impairment in global cognition<sup>14</sup> and memory in humans<sup>12-14</sup>. Likewise in rodents, it has been demonstrated that both acute and chronic administration of tramadol impairs learning and memory performances in spatial<sup>16-18</sup> and object recognition behavioral tasks<sup>19</sup>.

The effects of tramadol on executive functions have been even less investigated even though alterations in these higher-order functions strongly affect daily life. This can be particularly detrimental for older adults since executive functions, which includes planning, decision-making, inhibition and cognitive flexibility, play a key role in a person's ability to function independently. Inhibitory and flexibility performance, as assessed by the Stroop and the Wisconsin Card sorting tests, respectively, have been shown to be impaired in tramadol users<sup>15</sup>. In addition, in a previous study investigating drug-induced cognitive impairment in seniors aged 75 and over, we showed that tramadol was one of the most prescribed medicines that lead to impaired executive functioning as assessed by the Trail Making Test (TMT)<sup>11</sup>. Because polypharmacy is common in clinical studies investigating the cognitive effects of tramadol in older adults<sup>11,14</sup>, it is difficult to ascertain that the observed adverse effects are solely driven by the use of the analgesic. This issue is all the more relevant as no study has investigated the effects of tramadol on executive function in animals.

Moreover, the mechanisms through which tramadol would induce cognitive impairment are still discussed, given the fact this analgesic has multiple sites of action. Indeed, tramadol, is not only a partial agonist of mu opioid receptors but also inhibits the reuptake of serotonin and noradrenaline and is a muscarinic receptor antagonist<sup>1</sup>. Given the well-known role of muscarinic receptor in cognitive functions including executive functions,<sup>20-22</sup> and the demonstrated anti-muscarinic activity of tramadol<sup>1,23,24</sup>, one could think of a common mechanism of action between tramadol and anti-muscarinic agents on executive functions.

Reversal learning tasks are commonly used to assess executive functions in rodents<sup>25,26</sup>. Indeed during these tasks, animals are required to inhibit pre-potent responses to a previously learned correct stimulus in favor of a new one, a behavior driven by cognitive flexibility<sup>26,27</sup>. Reversal tasks in rodents are often tested using touchscreen-based tasks (*e.g.*<sup>28,29</sup>), which recently became a first choice in animal behavior assessment as they allow collecting translatable data between species including humans<sup>30,31</sup>.

The aim of this study was thus to evaluate the effect of chronic treatment of tramadol, in equivalent dosage of the therapeutic one, on executive function in mice, as assessed by the reversal of a pairwise visual discrimination task using a touchscreen device. We also aimed at investigating the effects of chronic administration of scopolamine in the same task to compare the cognitive effects of tramadol with those of this reference muscarinic antagonist.

## MATERIALS AND METHODS

### ***Animals***

Thirty male C57BL/6J mice purchased from Janvier Labs (France) at 13 weeks of age, were used. Animals were housed in groups of 6 in standard polycarbonate cages (37 x 23 x 18 cm). They were maintained on a 12:12 h light/dark cycle (light off at 7 a.m.) at constant temperature (21 °C) and humidity (55%) with food and water provided *ad libitum*. After a week of habituation in the facilities, mice were food-restricted to 85-95% of their original body weight<sup>32</sup>.

All the experiments were approved by the regional ethics committee (Comité d'Ethique NORmande en Matière d'EXpérimentation Animale, CENOMEXA; agreement number: 24526), in compliance with the European directive 2010/63/EU for animal experiments.

### ***Behavioral procedures***

Behavioral testing was performed on working days, during the dark phase of the animals' cycle. Mice were placed in the testing room 30 min before each daily session and were fed at the end of each session. The experimental design is represented in Fig. 1.

**Apparatus.** Behavioral experiments were carried out in 8 trapezoidal-shaped touchscreen chambers housed in sound-and light-attenuating boxes (Campden Instruments Ltd., Leics, UK) enabling to run 8 mice simultaneously. The largest wall of each trapezoidal chamber was made of a sensitive touchscreen (25 x 31 x 5 cm), while a reward magazine was located at the opposite wall. The touchscreen chambers also contained LED light-bulbs (located at both the top of the chambers and inside the reward magazines), a reward dispenser, a ventilation fan and a tone generator. During experiments, mice were required to respond to visual stimuli on the screen by nose-poking. Each correct response elicited a liquid reward (creamy strawberry yogurt, Yoplait®, France), always accompanied by the lightning of the reward magazine and a tone (1s, 3 kHz) as a conditioned reinforcer. The touchscreen was covered by a black Plexiglas mask (28 x 24 cm) which delimited 2 response windows, 7 cm<sup>2</sup> each. These 2 response windows allowed to show visual stimuli, either on the right or the left side of the screen. A dedicated software (ABET II Touch Campden Instruments U.K.) monitored behavioral testing.

**Pre-training.** Mice were first trained to operate the touchscreen. In this purpose, they were daily habituated to the touchscreen chambers and to the liquid reward across 3 consecutive sessions (for 10, 20 and 40 min each, respectively), without any visual stimulus on the screen. Then, as previously described<sup>33</sup>, 4 successive pre-training stages were performed. The criterion for moving from one stage to the next was the completion of 30 trials within 60 min in the first 3 stages. The inter-trial interval (ITI) was 20 sec. During these 4 successive pre-training stages, a visual stimulus was consistently displayed in either one of the two side of the screen. Left/right location was set in a pseudo-randomized order, so that the stimulus was never displayed 3 times in a row on the same side.

*Stage 1.* A stimulus was displayed in one of the response windows for 30 sec. By nose-poking the stimulus during this delay, the mouse was rewarded by 3 drops of yogurt. Otherwise, the stimulus was removed after 30 sec, and the mouse was rewarded by a single drop.

*Stage 2.* A reward was now delivered only when the mouse touched the stimulus, which remained on the screen as long as the mouse did not touch it.

*Stage 3.* The mouse was required to initiate the trials by entering the lightened reward magazine, which triggered the onset of the stimulus on the screen. Again, only a nose-poke on the stimulus was accompanied by a reward delivery.

*Stage 4.* This stage was similar to the previous one except that an incorrect response, *i.e.* nose poking the blank side of the screen, now triggered lighting of the whole chamber for 5 sec. In this case, the ITI was followed by a correction trial in which the same stimulus was re-presented, on the same side. This was repeated until a correct response was made. Each mouse was moved

to the pairwise visual discrimination (VD) task when they reached at least 23 correct responses out of 30 trials (*i.e.* 77 % not including correction trials) within 30 min, for two consecutive sessions.

**Pairwise VD task prior to chronic pharmacological treatment.** Mice were trained to discriminate between two visual stimuli (a fan [S-] and marbles [S+]), one of them being associated with a reward (S+). Each trial began by the mouse entering the lightened reward magazine, which elicited the onset of the S- and S+ stimuli on the touchscreen. The right/left location of the stimuli on the screen was determined pseudo-randomly with the constraint that a given stimulus was not displayed on the same side 3 times in a row throughout the session. The mouse was rewarded if it touched the S+ stimulus. When the S- stimulus was nose poked, a correction trial was given using the same procedure as that described above for stage 4 of the pre-training. A session ended when the mouse completed 30 trials or after 60 min, whichever came first. Mice were considered to have learned the VD task when they reached the criterion of 80 % correct responses (*i.e.* 24 correct responses out of 30 trials) within 60 min, for 2 consecutive sessions. Once a mouse reached this criterion, its behavioral testing was stopped and the mouse was put on rest. The day after the last mouse reached the criterion, all mice were given 2 additional post-criterion sessions to ensure they were still performing at criterion level. The day after the last post-criterion session, 3 groups were randomly constituted, and each of them started a different chronic treatment, as described below, on the first day of a week's rest and lasts till the end of experiments (Fig. 1).

**Pairwise VD task under chronic pharmacological treatment.** Mice were re-tested with the same pair of visual stimuli until they reached criterion again (*i.e.* 80 % correct responses, not including correction trials, within 60 min, for two consecutive sessions).

For both VD tasks, *i.e.* prior to (test) and under (re-test), the pharmacological treatment), the following parameters were recorded: number of sessions and cumulative number of correction trials to reach criterion, progression of mice reaching criterion across sessions and the percentage of correct responses and number of correction trials in each session.

**Reversal of the VD (RVD) task under chronic pharmacological treatment.** Each mouse was tested in the RVD task the day after it reached criterion in the re-test of the VD task. The testing procedure used was the same except that the reward contingencies were reversed. Thus, the previously rewarded stimulus S+ became the unrewarded stimulus S- (and *vice versa*). Each mouse was given 15 sessions, a sufficiently large number of sessions to reliably analyze the early phase of the RVD task in control mice in our laboratory (data not shown), a phase that is

considered to be the one that best reflects cognitive flexibility in rodents<sup>25,26</sup>. This early phase, that comprises the first sessions of the RVD task until 50% of correct responses are reached, is characterized by high perseverative responses to the previously correct stimulus, one of the main features of impaired reversal<sup>26,34,35</sup>. In the present study, data analysis mainly focused on this early phase of the RVD task, defined here as the sessions preceding the one on which the last saline-treated mouse reached 50% of correct responses. During this early phase, the number of sessions and cumulative number of correction trials to reach 50 % of correct responses were recorded. In addition, two groups of parameters were recorded in each session of the early phase of the task. The first group was devoted to evaluate learning and comprised: the percentage of correct responses, the number of correction trials and the perseveration index (*i.e.*, number of correction trials/incorrect responses<sup>33</sup>) in each session, and the learning rate. The learning rate ( $\lambda$ ) was calculated according to the following equation: percentage of correct response =  $A_{max} - (A_{max} - A_{min})e^{-\left(\frac{\lambda t}{100}\right)}$  where  $t$  is the time (testing day starting from zero), and  $A_{max}$  and  $A_{min}$  the maximum and initial levels of correct responses, respectively<sup>36</sup>. The second group of parameters was devoted to evaluate motivation and locomotor activity, and comprised: the correct and incorrect touch latencies (time intervals between the onset of the stimuli and a correct or incorrect response, respectively), the reward latency (time interval between a correct response and the reward collection), the session duration, and the rate of trial completion (*i.e.*, number of trials completed / session duration). Besides the early phase, we analyzed learning, motivation and locomotor performance on the last session of the late phase of the RVD task, *i.e.* the 15<sup>th</sup> one.

### ***Pharmacological Treatment***

Mice were randomly separated into 3 groups of 10 mice, receiving either tramadol, scopolamine or saline. Tramadol (20mg/Kg) and scopolamine (0.5mg/Kg) were supplied by Sigma-Aldrich® and dissolved in saline solution (0.9 % NaCl, CooperVision®). Tramadol treatment regimen used was transposed from the most common posology prescribed in French geriatric practice<sup>37</sup>. This transposition was based on a calculation method described by the Food and Drug Administration (FDA) for the estimation of Humans equivalent doses based on the “No Observed Adverse Effect Level” (NOAEL) doses in animals<sup>38</sup>. Further, scopolamine dose was chosen based on previously published studies, showing memory deficit in different behavioral tasks after chronic administration<sup>39,40</sup>. Saline solution was used as a control.

All compounds were subcutaneously administered (10ml/kg), twice a day (1<sup>st</sup> between 9-10.30 a.m. and 2<sup>nd</sup> between 6-7.30 p.m.). Behavioral experiments took place in the afternoon (between 1.30 and 5 p.m.), the farthest possible from the morning administration of drugs.

### **Data analyses**

One mice of the saline-treated group did not complete all the behavioral experiments and was thus excluded from the statistical analysis.

**Baseline performance in the VD task** (*i.e.* prior to pharmacological treatment). To ensure that the 3 groups performed equally at baseline, intergroup comparisons were performed on the percentage of correct responses and the number of correction trials during the two additional post-criterion sessions. A two-way repeated measure analysis of variance (ANOVA) was used, with groups as between-subjects factor and the two post-criterion sessions as within-subjects factor.

**Performance in the VD task prior to vs under chronic pharmacological treatment.** To assess the effects of treatment and task repetition, a two-way repeated measures ANOVA was performed on VD performance (number of sessions and cumulative number of correction trials to criterion) with groups as between-subjects factor and time (*i.e.* prior to vs under treatment) as within-subjects factor. In addition, log-rank Mantel-Cox test with a survival/completion analysis was performed to examine the progression of animals to criterion across sessions.

**Performance in the RVD task under chronic pharmacological treatment.** First, to assess the treatment effect on performance in the early phase of RVD, a one-way ANOVA was performed on the number of sessions and cumulative number of correction trials necessary to reach 50% of correct responses. Then, the two groups of parameters devoted to assess respectively learning, locomotor activity and motivation, were analyzed in more details. In this purpose, intergroup comparisons of the learning rate were performed using a one-way ANOVA. The percentage of correct responses and the number of correction trials were analyzed with a two-way repeated measure ANOVA, with treatment groups as between-subjects factor, and sessions as within-subjects factor. The parameters related to locomotor activity and motivation were analyzed with generalized estimating equations (GEE), a robust multi-level linear model previously used to replace-repeated measures ANOVA for touchscreen's data<sup>41</sup>. Second, to test the treatment effect on the last RVD session (*i.e.*, the 15<sup>th</sup> one), we performed intergroup comparisons for all parameters except for the learning rate using a one-way ANOVA. Mauchly's test was conducted to verify the non-violation of the sphericity assumption in all the repeated measures ANOVAs. *Post-hoc* tests were performed using t-tests with Holm's Sequential Bonferroni correction method for multiple comparisons. All the graphs were made

using the GraphPad Prism 8.0® (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA) and analyses were carried out with SPSS 24.0® software (IBM; Armonk, NY, USA).

## RESULTS

### *Pre-training performance*

Mice completed the pre-training stages within a maximum of one week and a half. The number of sessions to reach criterion was only one for each of the first two stages, and varied from 1 to 2 and from 4 to 5 at stages 3 and 4, respectively.

### *Performance in the VD task prior to and under chronic pharmacological treatment*

The three groups had similar baseline performance on the VD task (Fig 2 and 3). Indeed, *no* significant group effect was found prior to pharmacological treatment, neither for the performance to reach criterion (number of sessions [ $F_{(2,26)} = 1.46, p > 0.3$ , Fig 3A] *and* cumulative number of correction trials [ $F_{(2,26)} = 0.9, p > 0.3$ , Fig 3B]), nor for the performance in the two post-criterion sessions (percentage of correct responses [ $F_{(2,26)} = 0.24, p > 0.7$ , Fig 2A] and number of correction trials [ $F_{(2,26)} = 0.7, p > 0.4$ , Fig 2B]). Consistent with this data, the survival/completion analysis did not show any significant group effect on the progression of mice to criterion across sessions ( $\chi^2(\text{df} = 2) = 1.34, p > 0.5$ ). The three groups were therefore matched prior to treatment.

Regarding the performance comparison between “prior to” and “under” chronic treatment, we found a significant main effect of the time for the number of sessions ( $F_{(1,27)} = 26.83, p < 0.01$ , Fig 3A) and cumulative number of correction trials ( $F_{(1,27)} = 26.83, p < 0.001$ , Fig 3B) to reach criterion. *Post-hoc* tests indicated that both the mean number of sessions and cumulative number of correction trials were significantly lower under than prior to chronic treatment, regardless of the treatment group ( $p < 0.01$  and  $0.001$ , respectively). However, there was no effect of the type of treatment, neither on the number of sessions ( $F_{(2,26)} = 0.67, p > 0.5$ , Fig 3A) nor on the cumulative number of correction trials to reach criterion ( $F_{(2,26)} = 0.96, p > 0.3$ , Fig 3B). Likewise, there was no effect of the type of treatment on the progression of mice to criterion across sessions ( $\chi^2(\text{df} = 2) = 0.47, p > 0.5$ ) in the VD task under pharmacological treatment.

### *Performance in the RVD task under chronic pharmacological treatment*

There was no significant treatment group effect in the learning rate of the task ( $\lambda = 19.5 \pm 2.8, 19.0 \pm 4.4$  and  $20.4 \pm 2.5$  for the tramadol, scopolamine and saline groups, respectively,  $F_{(2,26)} = 0.86, p > 0.3$ ).

However, one-way ANOVA analysis showed a significant treatment group effect for the cumulative number of correction trials to reach 50% of correct responses ( $F_{(2,26)} = 37.46, p < 0.02$ , Fig 4A) but not for the number of sessions ( $9.6 \pm 1.8, 8.6 \pm 1.7$  and  $8.3 \pm 1.9$  for the tramadol, scopolamine and saline groups, respectively,  $F_{(2,26)} = 1.25, p > 0.3$ ). *Post hoc* tests showed that both the tramadol- and scopolamine-treated groups needed more correction trials to reach 50 % of correct responses than those in the saline group ( $p < 0.01$  for both, Fig 4A).

As shown in Figure 4B, the early phase of the RVD task (*i.e.* until reaching 50% of correct responses) was made up of the first 9 sessions in saline-treated mice. During this phase, we found a session effect for all measured parameters except for the reward latency. Indeed, regardless of the treatment group, the following results were significant across sessions: a progressive increase of the percentage of correct responses ( $F_{(8,26)} = 37.14, p < 0.001$ , Fig 4B) and the rate of completion trial ( $\chi^2_{(df=8)} = 194.17, p < 0.001$ ) as well as a progressive decrease of the number of correction trials ( $F_{(8,26)} = 37.14, p < 0.001$ , Fig 4C), the perseveration index ( $\chi^2_{(df=8)} = 32.35, p < 0.001$ , Fig 4D) and the session duration ( $\chi^2_{(df=8)} = 39.66, p < 0.001$ ). Regarding the correct and incorrect touch latencies, we found a slight but significant decrease of both parameters over the sessions ( $\chi^2_{(df=8)} = 98.19, p < 0.001$  and  $\chi^2_{(df=8)} = 35.32, p < 0.001$ , respectively) while no specific trend was found for the reward latency ( $\chi^2_{(df=8)} = 8.98, p > 0.3$ ). There was neither a group effect nor a session x treatment interaction for the different parameters analyzed, except for the number of correction trials and perseveration index. Indeed, in addition to the session effect, we found a treatment group effect ( $F_{(2,26)} = 9.78, p < 0.001$ , Fig 4C) but no session x group interaction ( $F_{(2,432)} = 0.86, p > 0.3$ ) for the number of correction trials. We also found both a treatment group effect and a session x group interaction for the perseveration index ( $\chi^2_{(df=8)} = 13.63$  and  $11.65, p < 0.01$  and  $0.01$ , respectively, Fig. 4D). *Post hoc* tests indicated that, in the early phase, both the tramadol- and scopolamine-treated groups showed a significantly higher number of correction trials and perseveration index than the saline-treated group ( $47.8 \pm 2.5$  and  $51.7 \pm 1.9$  vs  $40.8 \pm 1.7, p < 0.02$  and  $0.01$ , respectively for the correction trials, and  $3.7 \pm 0.5$  and  $3.9 \pm 0.2$  vs  $2.4 \pm 0.2, p < 0.001$  and  $0.01$ , respectively for the perseveration index, Fig 4C and 4D).

Finally, analysis performed on the last session, *i.e.*, the 15<sup>th</sup> one, of the RVD task showed a significant treatment group effect for the percentage of correct responses ( $F_{(2,26)} = 5.48, p < 0.01$ ) (data not shown). *Post hoc* tests indicated that both the tramadol- and scopolamine-treated groups had still a lower percentage of correct responses ( $60.4 \pm 2.3$  and  $63.2 \pm 4.1$ , respectively) than the saline-treated one ( $78.1 \pm 4.8, p < 0.015$  and  $0.01$  respectively) at this last session.

## DISCUSSION

The present study shows that chronic administration of tramadol does not affect the retention after a successful learning in the VD task, but conversely impairs a reversal learning. Quite interestingly, chronic administration of scopolamine, a well-known muscarinic antagonist, leads to the same effects. These new findings about the adverse cognitive effects of a frequently used analgesic deserve special attention regarding the drug use in clinical practice.

Indeed, we showed for the first time using a touchscreen-based task (VD) that chronic administration of tramadol did not alter retention performances. However, other studies have found tramadol-induced retention impairment in the passive avoidance (PA)<sup>42,43</sup>, the MWM<sup>16-18</sup> and the Novel object recognition task (NORT)<sup>19</sup>. Nevertheless, due to the timing of administration (both acute and chronic) with regard to the cognitive task, tramadol may have also impaired learning and/or consolidation in these studies. Paradoxically, another study investigating tramadol effect on retention found an improvement of spatial memory during a Morris Water Maze (MWM) task in rats, after both acute and chronic administration (7-14 days) of tramadol at a dose of 5 mg/Kg<sup>44</sup>. This result is quite intriguing but possible overtraining of rats, due to the differences in the MWM protocol used in this study and the one classically used in the literature (6 vs 4-5 days of training trials 6 vs 4-5 trials/day), may have stunted animal vulnerability to tramadol deleterious effects. Future studies are therefore needed to elucidate tramadol's effect on retention.

Interestingly, scopolamine also had no effect on retention in the VD task. Though the effect the effect of scopolamine on retention is still discussed in the literature<sup>45</sup>, it has been previously reported that scopolamine would interfere preferentially with new memory formation during acquisition/consolidation rather than retrieval during retention of a previously learned recognition or spatial tasks in rodents and non-human primates<sup>46,47</sup>, and verbal paired associate task in humans<sup>48,49</sup>.

Because both tramadol and scopolamine did not impair the retention of previously learned VD task, performances of the 3 groups of mice (*i.e.* tramadol-, scopolamine-, and saline-treated mice) could be compared on the RVD task. Thus, we demonstrated for the first time, deleterious effect of chronic administration of tramadol on executive functions in mice. Indeed, throughout the early phase of RVD, tramadol-treated mice needed both a higher number of cumulative correction trials to reach 50 % of correct responses and presented a higher number of correction trials, compared to saline-treated mice. The number of correction trials, referred to as an index of perseverative errors, reflects mice behavior failing to inhibit correct responses for the previous stimulus<sup>50</sup>.

Further, the calculated perseveration index was also higher in tramadol-treated mice. It has been postulated that the inhibition process during reversal, which is stunted by perseveration, is predominant in the early phase of the task and would be one of the main index of cognitive flexibility functions in this task<sup>26,51</sup>. Thus, in addition to the impairment induced by tramadol on learning and memory<sup>16-19</sup> previously demonstrated, our finding suggests that tramadol-induced increased perseveration would imply that this analgesic also impair cognitive flexibility in rodents. This would suggest that tramadol contributes significantly to the drug-induced executive function impairment previously described in humans<sup>11,15</sup>.

Once again, chronic administration of scopolamine led to the same effects as tramadol on cognition. Indeed, in the RVD, poor performance (*i.e.*, number of correction trials and perseveration index) in the early phase was found for the scopolamine-treated mice. The only other study that investigated the effect of chronic scopolamine on the RVD task, found that chronic scopolamine (5mg/Kg, *i.p.*) during all the sessions of RVD, did not affect neither the number of sessions to reach criterion nor the perseveration index<sup>52</sup>. Beyond the different dosage used, discrepancies with these studies could be related to the timing of drug administration. Indeed, unlike our study, scopolamine was administered during acquisition in the VD performed before the RVD, 5 min after each training session, and this could have interfered with consolidation and thus have helped to improve mice performance in RVD by decreasing perseveration (*i.e.*, responses to the previous correct stimulus).

Finally, both tramadol- and scopolamine-treated mice still have impaired performance (*i.e.* lower percentage of correct responses than saline-treated mice) on the last day of reversal. This would suggest that both drugs also impaired reversal learning still at its late phase (*i.e.*, while perseveration declines and mice are performing above 50 % of correct responses), suggesting that the effects of both drugs on cognitive flexibility have long-lasting outcome on performances.

Several underlying mechanisms for tramadol-induced executive function impairment could be proposed. It is postulated that tramadol-induced memory impairment would be a result of opioid receptors activation, leading to, a decrease in the levels of intracellular signaling molecules such as cyclic Adenosine Mono Phosphate (cAMP), cyclic Guanosine Mono Phosphate (cGMP) or kinase proteins, predominantly in the hippocampus and the prefrontal cortex (PFC)<sup>53</sup>. Interestingly, knowing that the PFC is one of the brain areas involved in cognitive flexibility and reversal tasks<sup>54,55</sup>, one could suggest that the decrease in intracellular signaling molecules in this region after opioid receptors activation would also contribute to tramadol-induced cognitive flexibility impairment.

Consistent with this data, a meta-analysis have suggested that opioid exposure can cause neurocognitive deficits in humans<sup>56</sup> and both acute and chronic administration of opioid in rodents impair reversal learning of odor discrimination and spatial tasks<sup>57,58</sup>. Furthermore, it have been also suggested that tramadol can modulate the activity of glutamatergic and GABAergic system<sup>1</sup>, which serve as the main excitatory and inhibitory neurotransmitters systems, respectively, and play an essential role in cognitive flexibility or more generally executive functions<sup>21,59</sup>. Tramadol action on this system could also explain executive function impairment. Due to similar induced-impairments of tramadol and scopolamine observed throughout the RVD, one could nourish the idea of common mechanism of action of both drugs on retention. Indeed as stated above, it has been demonstrated that tramadol displays an antagonist activity on muscarinic receptors<sup>23,24,60</sup> which play a role in executive functions. Indeed, scopolamine-induced reversal learning impairment has been reported in spatial and recognition tasks in rodents, suggestive of a significant contribution of muscarinic receptors to cognitive flexibility<sup>4</sup>. Likewise, a randomized controlled study in humans showed an impairment of executive control of attention in 12 healthy volunteers after scopolamine administration<sup>63</sup>. Moreover, the cholinergic system involvement in cognitive flexibility or more generally executive functions is well documented<sup>21,22</sup>. Indeed, it has been reported that during reversal learning, cholinergic signaling of dorsal-medial striatum is essential for facilitating the establishment of a new correct strategy and that of the prefrontal cortex seems to modulate the initial inhibition of a previously learned strategy<sup>21</sup>. The aforementioned evidences taken together may advantage an hypothesis of the involvement of anti-muscarinic activity of tramadol in its related executive functions impairment. However, more investigations are needed to search for this hypothesis validity. Interestingly, in favor of this hypothesis, we previously showed that daily consumption of a single drug with anticholinergic (anti-muscarinic) property, including tramadol, was associated with executive functions impairment in seniors aged 75 or over<sup>11</sup>.

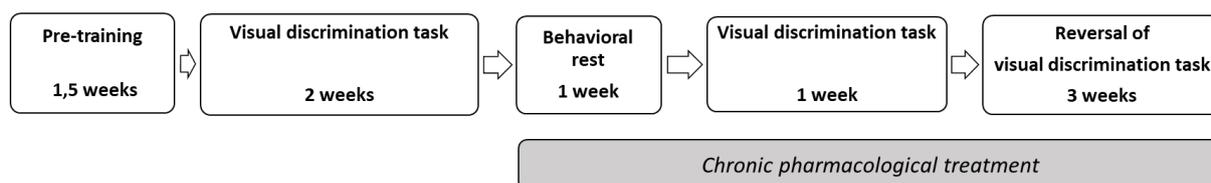
### ***Limitations***

One major limitation to this study is that we did not used multiple dosages for chronic administration as previously done in several other studies that investigated tramadol-related adverse effect on cognition. Indeed, we chose to rely on a posology usually given to geriatric patients. Hence, our results convey a clinical interest as it reflects tramadol adverse effect after a chronic administration in healthy mice of an equivalent dose of the actual therapeutic one in human.

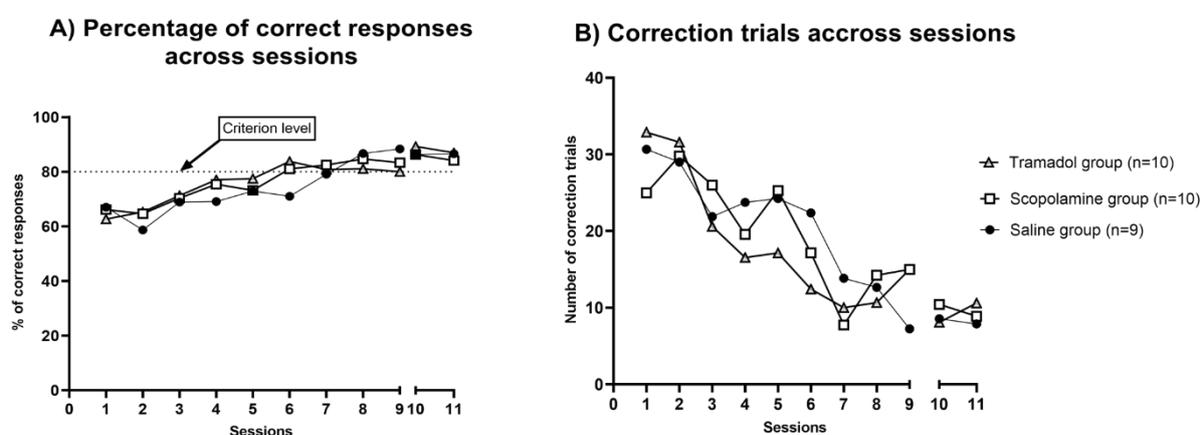
Nevertheless, future studies are however needed to confirm these results using multiple dosages. As regard to the scopolamine dosage, it was chosen based on previous studies related to drug-induced memory impairment after chronic treatment. Finally, the choice of giving 15 sessions of reversal task rather than testing the mice until criterion was driven by the fact that we aimed at investigating the effect of drug preferentially in the early phase of reversal. During this phase, perseveration, which is one of the features of impaired reversal learning is considered to be high<sup>26</sup>.

Motivation is a key factor in touchscreen-based tasks and rodents mostly rely on locomotor activity in behavioral tasks. One could argue that locomotor activity during testing and the food restriction protocol used to maintain the motivation might have been altered by drug administration. However, we did not find an effect of treatment on locomotor activity and motivation (rate of trial completion, response latencies and reward latencies) to complete the task. We could thus assume that this interference was minor in the reversal task suggesting that our findings should not be a result of drug-induced changes in locomotor activity or motivation parameters, but rather cognitive functions.

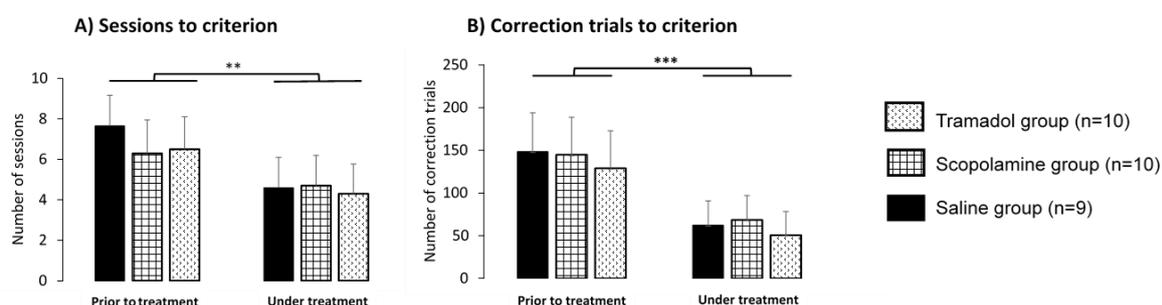
**In conclusion**, this study provides new insights on adverse effects of chronic tramadol administration on cognition, and particularly on executive function in mice. This important finding should be confirmed, particularly by testing other types of executive functions and, ideally, on aged animals in order to model older adults who represent a vulnerable population frequently concerned by this prescription. Nevertheless, our findings corroborate the fact that long-term tramadol use in humans is deleterious for executive functions as previously demonstrated. It is thus crucial to elaborate new and more effective recommendation about the analgesic prescription in clinical practice. Indeed, several guidance have been recently proposed to prevent tramadol abuse and its dependence issue. Physicians should also take in account the deleterious effect of tramadol on executive functions demonstrated in both rodents and humans and consequently prioritize alternative solutions to its prescription whenever possible. Precaution in tramadol prescription is all the more crucial in seniors whom are frequently subjected to cognitive impairment and more vulnerable to drug-induced adverse events, including tramadol-related ones.



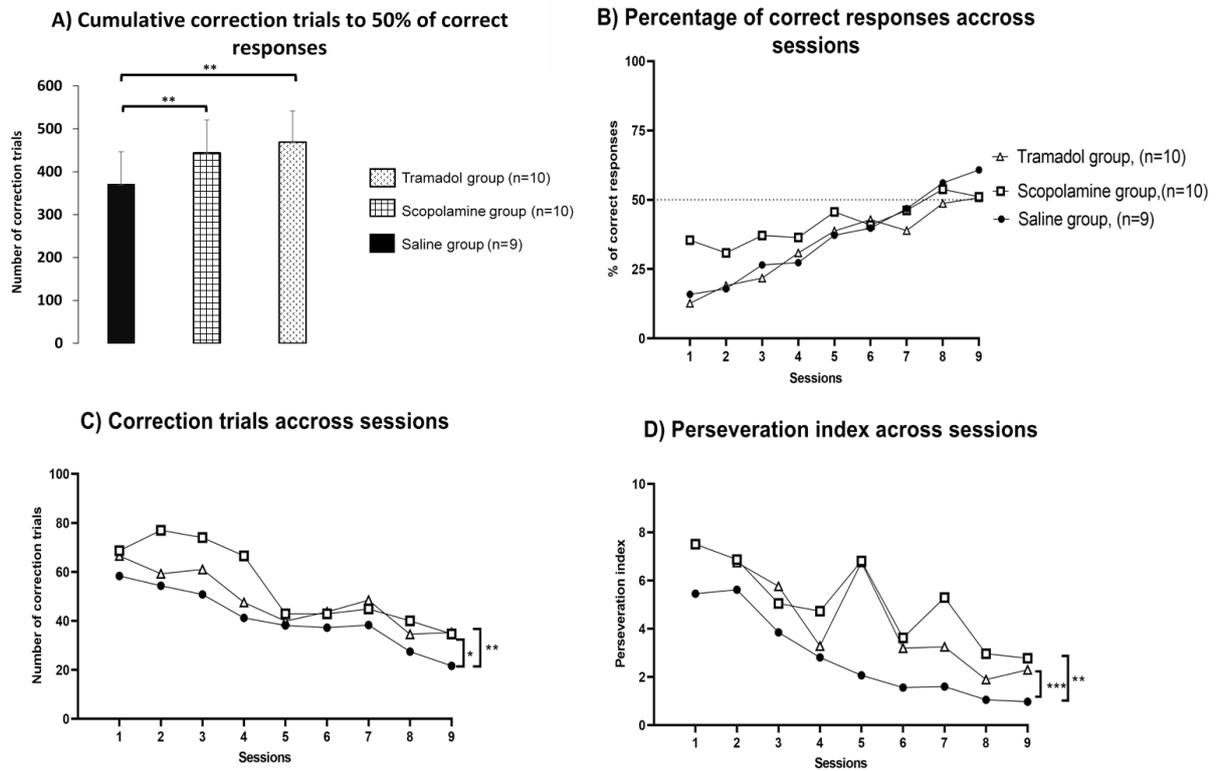
**Fig. 1** Experimental design. After reaching 85% of their initial weigh during the food restriction program, mice went through a pre-training period to get use to the testing apparatus before being trained and tested in the visual discrimination task. Then, 3 groups were randomly constituted and received chronic injections of tramadol (20 mg/kg s.c.), scopolamine (0.5 mg/kg s.c.) or saline twice daily. After a week of behavioural rest, mice were re-tested in the visual discrimination task, and then tested in the reversal of the visual discrimination task.



**Fig. 2** Baseline performance in the VD task prior to treatment. Mean (A) percentage of correct responses and (B) number of correction trials across sessions. The three groups reached criterion (80% of correct responses over 2 consecutive sessions) in 9 sessions. The 10<sup>th</sup> and 11<sup>th</sup> sessions were the two additional post-criterion sessions.



**Fig. 3** Mean (A) number of sessions and (B) number of cumulative correction trials to reach criterion in the visual discrimination task prior to and under chronic pharmacological treatment.  $**p < 0.01$  and  $***0.001$ , respectively, using t-tests with Holm's Sequential Bonferroni correction method after a two-way ANOVA. Data are expressed as mean  $\pm$  SEM.



**Fig. 4** Performance in the early phase of the reversal of visual discrimination task under chronic pharmacological treatment. (A) Cumulative number of corrections trials to reach 50% of correct responses; data are expressed as mean  $\pm$  SEM. (B) Mean percentage of correct responses, (C) mean number of correction trials and (D) mean perseveration index across sessions. ): \* $p < 0.02$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ , using *post hoc* t-tests with Holm's Sequential Bonferroni correction method after a one-way ANOVA (for A), a two-way repeated measures ANOVA (for B and C) or Generalized Estimating Equation analysis (for C).

## REFERENCES

1. Bravo L, Mico JA, Berrocoso E. Discovery and development of tramadol for the treatment of pain. *Expert Opin Drug Discov*. 2017;12(12):1281-1291. doi:10.1080/17460441.2017.1377697
2. Hedenmalm K, Slattery J, Skibicka-Stepien I, Kurz X, Morales D. Prescribing patterns of tramadol in adults in IMS® primary care databases in France and Germany between 1 January 2006 and 30 June 2016. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75(5):707-716. doi:10.1007/s00228-018-02622-9
3. Bigal LM, Bibeau K, Dunbar S. Tramadol Prescription over a 4-Year Period in the USA. *Curr Pain Headache Rep*. 2019;23(10):76. doi:10.1007/s11916-019-0777-x
4. Hadjistavropoulos T, Herr K, Turk DC, et al. An interdisciplinary expert consensus statement on assessment of pain in older persons. *Clin J Pain*. 2007;23(1 Suppl):S1-43. doi:10.1097/AJP.0b013e31802be869
5. American Geriatrics Society Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(8):1331-1346. doi:10.1111/j.1532-5415.2009.02376.x
6. Rostam-Abadi Y, Gholami J, Amin-Esmaeili M, et al. Tramadol use and public health consequences in Iran: a systematic review and meta-analysis. *Addiction*. Published online March 20, 2020. doi:10.1111/add.15059
7. Beakley BD, Kaye AM, Kaye AD. Tramadol, Pharmacology, Side Effects, and Serotonin Syndrome: A Review. *Pain Physician*. 2015;18(4):395-400.
8. Costa-Dias MJ, Oliveira AS, Martins T, et al. Medication fall risk in old hospitalized patients: a retrospective study. *Nurse Educ Today*. 2014;34(2):171-176. doi:10.1016/j.nedt.2013.05.016
9. Söderberg KC, Laflamme L, Möller J. Newly initiated opioid treatment and the risk of fall-related injuries. A nationwide, register-based, case-crossover study in Sweden. *CNS Drugs*. 2013;27(2):155-161. doi:10.1007/s40263-013-0038-1
10. Möller J, Laflamme L, Söderberg Löfdal K. CYP2D6-inhibiting drugs and the increased risk of fall-related injuries due to newly initiated opioid treatment--a Swedish, register-based case-crossover study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015;116(2):134-139. doi:10.1111/bcpt.12289
11. Attoh-Mensah E, Loggia G, Schumann-Bard P, et al. Adverse Effects of Anticholinergic Drugs on Cognition and Mobility: Cutoff for Impairment in a Cross-Sectional Study in Young-Old and Old-Old Adults. *Drugs Aging*. 2020;37(4):301-310. doi:10.1007/s40266-019-00743-z
12. Chavant F, Favrelière S, Lafay-Chebassier C, Plazanet C, Pérault-Pochat M-C. Memory disorders associated with consumption of drugs: updating through a case/noncase study in the French Pharmacovigilance Database. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72(6):898-904. doi:10.1111/j.1365-2125.2011.04009.x
13. Ng KFJ, Yuen TST, Ng VMW. A comparison of postoperative cognitive function and pain relief with fentanyl or tramadol patient-controlled analgesia. *J Clin Anesth*. 2006;18(3):205-210. doi:10.1016/j.jclinane.2005.08.004
14. Bassiony MM, Youssef UM, Hassan MS, et al. Cognitive Impairment and Tramadol Dependence. *J Clin Psychopharmacol*. 2017;37(1):61-66. doi:10.1097/JCP.0000000000000617
15. Zakaryae H, Mollazadeh J, Aflakseir A, Khormaei F, Soofi A. Cognitive impairment in methamphetamine buprenorphin and tramadol users. *European Journal of Scientific Research*. 2012;68:321-327.
16. Mehdizadeh H, Pourahmad J, Taghizadeh G, et al. Mitochondrial impairments contribute to spatial learning and memory dysfunction induced by chronic tramadol administration in rat: Protective effect of physical exercise. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2017;79(Pt B):426-433. doi:10.1016/j.pnpbp.2017.07.022
17. Baghishani F, Mohammadipour A, Hosseinzadeh H, Hosseini M, Ebrahimzadeh-Bideskan A. The effects of tramadol administration on hippocampal cell apoptosis, learning and memory in adult rats and neuroprotective effects of crocin. *Metab Brain Dis*. 2018;33(3):907-916. doi:10.1007/s11011-018-0194-6
18. Azmy SM, Abd El Fattah MA, Abd El-Rahman SS, et al. Does nicotine impact tramadol abuse?

- Insights from neurochemical and neurobehavioral changes in mice. *Neurotoxicology*. 2018;67:245-258. doi:10.1016/j.neuro.2018.06.004
19. Hosseini-Sharifabad A, Rabbani M, Sharifzadeh M, Bagheri N. Acute and chronic tramadol administration impair spatial memory in rat. *Res Pharm Sci*. 2016;11(1):49-57.
  20. Klinkenberg I, Blokland A. The validity of scopolamine as a pharmacological model for cognitive impairment: a review of animal behavioral studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010;34(8):1307-1350. doi:10.1016/j.neubiorev.2010.04.001
  21. Prado VF, Janickova H, Al-Onaizi MA, Prado MAM. Cholinergic circuits in cognitive flexibility. *Neuroscience*. 2017;345:130-141. doi:10.1016/j.neuroscience.2016.09.013
  22. Logue SF, Gould TJ. The neural and genetic basis of executive function: attention, cognitive flexibility, and response inhibition. *Pharmacol Biochem Behav*. 2014;123:45-54. doi:10.1016/j.pbb.2013.08.007
  23. Shiraishi M, Minami K, Uezono Y, Yanagihara N, Shigematsu A. Inhibition by tramadol of muscarinic receptor-induced responses in cultured adrenal medullary cells and in *Xenopus laevis* oocytes expressing cloned M1 receptors. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001;299(1):255-260.
  24. Shiga Y, Minami K, Shiraishi M, et al. The inhibitory effects of tramadol on muscarinic receptor-induced responses in *Xenopus* oocytes expressing cloned M(3) receptors. *Anesth Analg*. 2002;95(5):1269-1273, table of contents. doi:10.1097/00000539-200211000-00031
  25. Izquierdo A, Brigman JL, Radke AK, Rudebeck PH, Holmes A. The neural basis of reversal learning: An updated perspective. *Neuroscience*. 2017;345:12-26. doi:10.1016/j.neuroscience.2016.03.021
  26. Brigman JL, Graybeal C, Holmes A. Predictably irrational: assaying cognitive inflexibility in mouse models of schizophrenia. *Front Neurosci*. 2010;4. doi:10.3389/neuro.01.013.2010
  27. Mar AC, Horner AE, Nilsson SRO, et al. The touchscreen operant platform for assessing executive function in rats and mice. *Nat Protoc*. 2013;8(10):1985-2005. doi:10.1038/nprot.2013.123
  28. Kumar G, Talpos J, Steckler T. Strain-dependent effects on acquisition and reversal of visual and spatial tasks in a rat touchscreen battery of cognition. *Physiol Behav*. 2015;144:26-36. doi:10.1016/j.physbeh.2015.03.001
  29. Graf R, Longo JL, Hughes ZA. The location discrimination reversal task in mice is sensitive to deficits in performance caused by aging, pharmacological and other challenges. *J Psychopharmacol (Oxford)*. 2018;32(9):1027-1036. doi:10.1177/0269881118779383
  30. Delotterie D, Mathis C, Cassel J-C, Dorner-Ciossek C, Marti A. Optimization of Touchscreen-Based Behavioral Paradigms in Mice: Implications for Building a Battery of Tasks Taxing Learning and Memory Functions. *PLoS One*. 2014;9(6). doi:10.1371/journal.pone.0100817
  31. Bussey TJ, Padain TL, Skillings EA, Winters BD, Morton AJ, Saksida LM. The touchscreen cognitive testing method for rodents: how to get the best out of your rat. *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, NY)*. 2008;15(7):516-523. doi:10.1101/lm.987808
  32. Bouët V, Freret T, Toutain J, Divoux D, Boulouard M, Schumann-Bard P. Sensorimotor and cognitive deficits after transient middle cerebral artery occlusion in the mouse. *Exp Neurol*. 2007;203(2):555-567. doi:10.1016/j.expneurol.2006.09.006
  33. Horner AE, Heath CJ, Hvoslef-Eide M, et al. The touchscreen operant platform for testing learning and memory in rats and mice. *Nat Protoc*. 2013;8(10):1961-1984. doi:10.1038/nprot.2013.122
  34. Brigman JL, Feyder M, Saksida LM, Bussey TJ, Mishina M, Holmes A. Impaired discrimination learning in mice lacking the NMDA receptor NR2A subunit. *Learn Mem*. 2008;15(2):50-54. doi:10.1101/lm.777308
  35. Lim J, Kim E, Noh HJ, et al. Assessment of mGluR5 KO mice under conditions of low stress using a rodent touchscreen apparatus reveals impaired behavioural flexibility driven by perseverative responses. *Mol Brain*. 2019;12(1):37. doi:10.1186/s13041-019-0441-8
  36. Piipponiemi TO, Bragge T, Vauhkonen EE, et al. Acquisition and reversal of visual discrimination learning in APPSwDI/Nos2<sup>-/-</sup> (CVN) mice. *Neurosci Lett*. 2017;650:126-133. doi:10.1016/j.neulet.2017.04.049

37. Prise en charge des douleurs de l'adulte modérées à intenses - Mise au point (actualisée) - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Accessed October 13, 2020.
38. Research C for DE and. Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. U.S. Food and Drug Administration. Published January 12, 2018. Accessed May 7, 2020. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/estimating-maximum-safe-starting-dose-initial-clinical-trials-therapeutics-adult-healthy-volunteers>
39. Kim M-S, Jeon WK, Lee KW, Park YH, Han J-S. Ameliorating Effects of Ethanol Extract of Fructus mume on Scopolamine-Induced Memory Impairment in Mice. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015;2015:102734. doi:10.1155/2015/102734
40. Haider S, Tabassum S, Perveen T. Scopolamine-induced greater alterations in neurochemical profile and increased oxidative stress demonstrated a better model of dementia: A comparative study. *Brain Res Bull*. 2016;127:234-247. doi:10.1016/j.brainresbull.2016.10.002
41. Zeleznikow-Johnston A, Burrows EL, Renoir T, Hannan AJ. Environmental enrichment enhances cognitive flexibility in C57BL/6 mice on a touchscreen reversal learning task. *Neuropharmacology*. 2017;117:219-226. doi:10.1016/j.neuropharm.2017.02.009
42. Jafari-Sabet M, Mofidi H, Attarian-Khosroshahi M-S. NMDA receptors in the dorsal hippocampal area are involved in tramadol state-dependent memory of passive avoidance learning in mice. *Can J Physiol Pharmacol*. 2018;96(1):45-50. doi:10.1139/cjpp-2017-0228
43. Jafari-Sabet M, Jafari-Sabet A-R, Dizaji-Ghadim A. Tramadol state-dependent memory: involvement of dorsal hippocampal muscarinic acetylcholine receptors. *Behav Pharmacol*. 2016;27(5):470-478. doi:10.1097/FBP.0000000000000239
44. Szkutnik-Fiedler D, Kus K, Ratajczak P, Antoniów M, Nowakowska E, Grześkowiak E. Coadministration of tramadol with aripiprazole and venlafaxine--The effect on spatial memory functions in male rats. *Pharmacological reports: PR*. 2016;68(2):451-456. doi:10.1016/j.pharep.2015.11.003
45. Popović M, Giménez de Béjar V, Popović N, Caballero-Bleda M. Time course of scopolamine effect on memory consolidation and forgetting in rats. *Neurobiol Learn Mem*. 2015;118:49-54. doi:10.1016/j.nlm.2014.11.006
46. Aigner TG, Walker DL, Mishkin M. Comparison of the effects of scopolamine administered before and after acquisition in a test of visual recognition memory in monkeys. *Behav Neural Biol*. 1991;55(1):61-67. doi:10.1016/0163-1047(91)80127-z
47. Easton A, Douchamps V, Eacott M, Lever C. A specific role for septohippocampal acetylcholine in memory? *Neuropsychologia*. 2012;50(13):3156-3168. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2012.07.022
48. Atri A, Sherman S, Norman KA, et al. Blockade of central cholinergic receptors impairs new learning and increases proactive interference in a word paired-associate memory task. *Behav Neurosci*. 2004;118(1):223-236. doi:10.1037/0735-7044.118.1.223
49. Gais S, Born J. Low acetylcholine during slow-wave sleep is critical for declarative memory consolidation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(7):2140-2144. doi:10.1073/pnas.0305404101
50. Dickson PE, Corkill B, McKimm E, et al. Effects of stimulus salience on touchscreen serial reversal learning in a mouse model of fragile X syndrome. *Behav Brain Res*. 2013;252:126-135. doi:10.1016/j.bbr.2013.05.060
51. Romberg C, Bartko S, Wess J, Saksida LM, Bussey TJ. Impaired object-location learning and recognition memory but enhanced sustained attention in M2 muscarinic receptor-deficient mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018;235(12):3495-3508. doi:10.1007/s00213-018-5065-7
52. Thonnard D, Callaerts-Vegh Z, D'Hooge R. Differential effects of post-training scopolamine on spatial and non-spatial learning tasks in mice. *Brain Res Bull*. 2019;152:52-62. doi:10.1016/j.brainresbull.2019.07.012
53. Ghasemzadeh Z, Rezayof A. Role of hippocampal and prefrontal cortical signaling pathways in dextromethorphan effect on morphine-induced memory impairment in rats. *Neurobiol Learn Mem*. 2016;128:23-32. doi:10.1016/j.nlm.2015.11.015

54. Chudasama Y, Robbins TW. Dissociable contributions of the orbitofrontal and infralimbic cortex to pavlovian autoshaping and discrimination reversal learning: further evidence for the functional heterogeneity of the rodent frontal cortex. *J Neurosci*. 2003;23(25):8771-8780.
55. Chudasama Y, Bussey TJ, Muir JL. Effects of selective thalamic and prelimbic cortex lesions on two types of visual discrimination and reversal learning. *Eur J Neurosci*. 2001;14(6):1009-1020. doi:10.1046/j.0953-816x.2001.01607.x
56. Baldacchino A, Balfour DJK, Passetti F, Humphris G, Matthews K. Neuropsychological consequences of chronic opioid use: a quantitative review and meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2012;36(9):2056-2068. doi:10.1016/j.neubiorev.2012.06.006
57. Galizio M, Miller L, Ferguson A, McKinney P, Pitts RC. Olfactory repeated discrimination reversal in rats: effects of chlordiazepoxide, dizocilpine, and morphine. *Behav Neurosci*. 2006;120(5):1175-1179. doi:10.1037/0735-7044.120.5.1175
58. Seip-Cammack KM, Shapiro ML. Behavioral flexibility and response selection are impaired after limited exposure to oxycodone. *Learn Mem*. 2014;21(12):686-695. doi:10.1101/lm.036251.114
59. Carli M, Invernizzi RW. Serotonergic and dopaminergic modulation of cortico-striatal circuit in executive and attention deficits induced by NMDA receptor hypofunction in the 5-choice serial reaction time task. *Front Neural Circuits*. 2014;8. doi:10.3389/fncir.2014.00058
60. Boustani M, Campbell N, Munger S, Maidment I, Fox C. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging Health*. 2008;4(3):311-320. doi:10.2217/1745509X.4.3.311
61. Chen KC, Baxter MG, Rodefer JS. Central blockade of muscarinic cholinergic receptors disrupts affective and attentional set-shifting. *Eur J Neurosci*. 2004;20(4):1081-1088. doi:10.1111/j.1460-9568.2004.03548.x
62. Pelsöczy P, Lévy G. Effect of Scopolamine on Mice Motor Activity, Lick Behavior and Reversal Learning in the IntelliCage. *Neurochem Res*. 2017;42(12):3597-3602. doi:10.1007/s11064-017-2408-4
63. Thienel R, Kellermann T, Schall U, et al. Muscarinic antagonist effects on executive control of attention. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009;12(10):1307-1317. doi:10.1017/S146114570999068X

## II-5) Données complémentaires à l'article 3

Dans ce paragraphe, sont décrits des données non présentées dans l'article 3 mais qui méritent d'être illustrés dans ce travail de thèse.

Dans l'article 3, l'analyse de la courbe de survie à l'aide du test de rang de Mantel-Cox s'est révélée particulièrement pertinente. Ce type d'analyse nous avait en effet permis de confirmer que nos 3 groupes de souris avaient bien des performances appariées avant tout traitement pharmacologique ; il n'existait en effet pas de différence significative entre les trois groupes dans l'évolution de leurs performances d'apprentissage au test de DV au cours des sessions. Cette illustration n'étant pas présentée dans l'article 3, elle est visible sur la Figure 41 A ci-dessous. Ce même type d'analyse a également permis de montrer l'absence d'effet des traitements pharmacologiques chroniques sur le réapprentissage du test de DV (Figure 41 B).

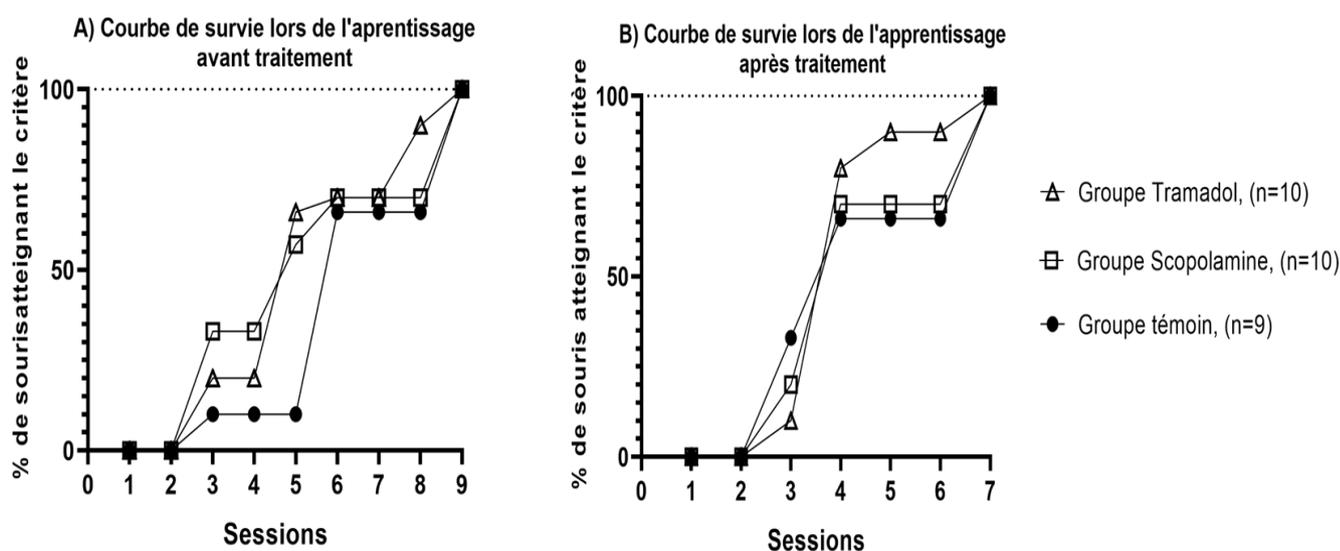


Figure 41. Illustration des courbes de survie lors de l'apprentissage du test de discrimination (VD) d'une paire de stimuli visuels avant (A) et après (B) les traitements pharmacologiques.

*Le pourcentage de souris atteignant le critère au cours des sessions est similaire pour les trois groupes*

Par ailleurs, dans l'article 3, nous nous sommes focalisés sur la phase précoce de l'apprentissage inversé au test de VD, qui est considérée comme la phase qui reflète le mieux les capacités de flexibilité cognitive des animaux, laquelle correspondait aux 9 premières sessions de l'épreuve. Dans ces données complémentaires, nous allons présenter les analyses portant, d'une part sur l'intégralité des sessions de IDV (soit 15 sessions) et d'autre part, uniquement lors de la phase tardive (soit les 6 dernières sessions). Cette phase tardive a été définie, comme correspondant aux sessions de l'épreuve durant lesquelles toutes les souris du groupe témoin avaient des performances supérieures à 50% de réponses correctes (Brigman et al., 2008 ; Romberg et al., 2018). Les analyses statistiques effectuées étaient les mêmes que celles utilisées dans l'article 3.

Si l'on considère l'ensemble des 15 sessions réalisées lors du test de IDV, une différence intergroupe significative n'a été observée que pour deux paramètres : le nombre d'essais de correction et l'index de persévération (respectivement,  $F_{(2,26)} = 8,45$  ;  $p < 0,002$  et  $\chi^2_{(ddl=14)} = 13,63$  ;  $p < 0,001$ ) (Figure 42 A et B). Un effet session significatif a été observé pour les paramètres suivants : le pourcentage de réponses correctes ( $F_{(2,26)} = 40,89$  ;  $p < 0,001$  ; Figure 42A), le nombre d'essais de correction ( $F_{(2,26)} = 40,06$  ;  $p < 0,001$  ; Figure 32B), l'index de persévération ( $\chi^2_{(ddl=14)} = 32,55$  ;  $p < 0,001$  Figure 32C), la vitesse d'exécution des essais ( $\chi^2_{(ddl=14)} = 9,33$  ;  $p < 0,01$ ), ainsi que la durée des sessions ( $\chi^2_{(ddl=14)} = 6,56$  ;  $p < 0,01$ ). En ce qui concerne les temps de latence des réponses incorrectes, nous avons trouvé une légère diminution mais significative ( $\chi^2_{(ddl=14)} = 11,16$  ;  $p < 0,01$ ) au cours des sessions alors qu'aucun effet session n'a été trouvé pour le temps de latence des réponses correctes ( $\chi^2_{(ddl=14)} = 0,39$  ;  $p > 0,5$ ) ou pour le temps de latence pour récupérer une récompense ( $\chi^2_{(ddl=14)} = 0,65$  ;  $p > 0,4$ ). Enfin, une interaction session\*groupe significative n'a été observée que pour l'indice de persévération ( $\chi^2_{(ddl=14)} = 11,65$  ;  $p < 0,01$ ). Les analyses *post-hoc* ont montré que le nombre d'essais de correction et l'index de persévération étaient significativement plus élevés chez les souris traitées par le tramadol et la scopolamine que chez les souris témoins (respectivement,  $p < 0,01$  et  $0,001$  ;  $p < 0,02$  et  $0,001$  pour le nombre d'essais de correction et pour l'index de persévération) (Figure 42 A et B).

Si l'on ne considère que la phase tardive, qui correspondait aux 6 dernières sessions du test de IDV, aucune différence intergroupe significative n'a été observée. Il existait cependant une différence intergroupe proche de la significativité pour la vitesse d'apprentissage ( $F_{(2,26)} = 2,86$  ;  $p < 0,08$ ).

Nous avons également observé un effet session pour les paramètres suivants : le pourcentage de réponses correctes ( $F_{(2,26)} = 5,69$  ;  $p < 0,001$ ), le nombre d'essais de correction ( $F_{(2,26)} = 4,78$  ;  $p < 0,01$ ), l'index de persévération ( $\chi^2_{(ddl=8)} = 0,65$  ;  $p < 0,001$ ) et la durée des sessions ( $\chi^2_{(ddl=8)} = 41,23$  ;  $p < 0,001$ ). Aucune interaction session\*groupe significative n'a été observée ( $\chi^2_{(ddl=8)} = 41,23$  ;  $p < 0,001$ ).

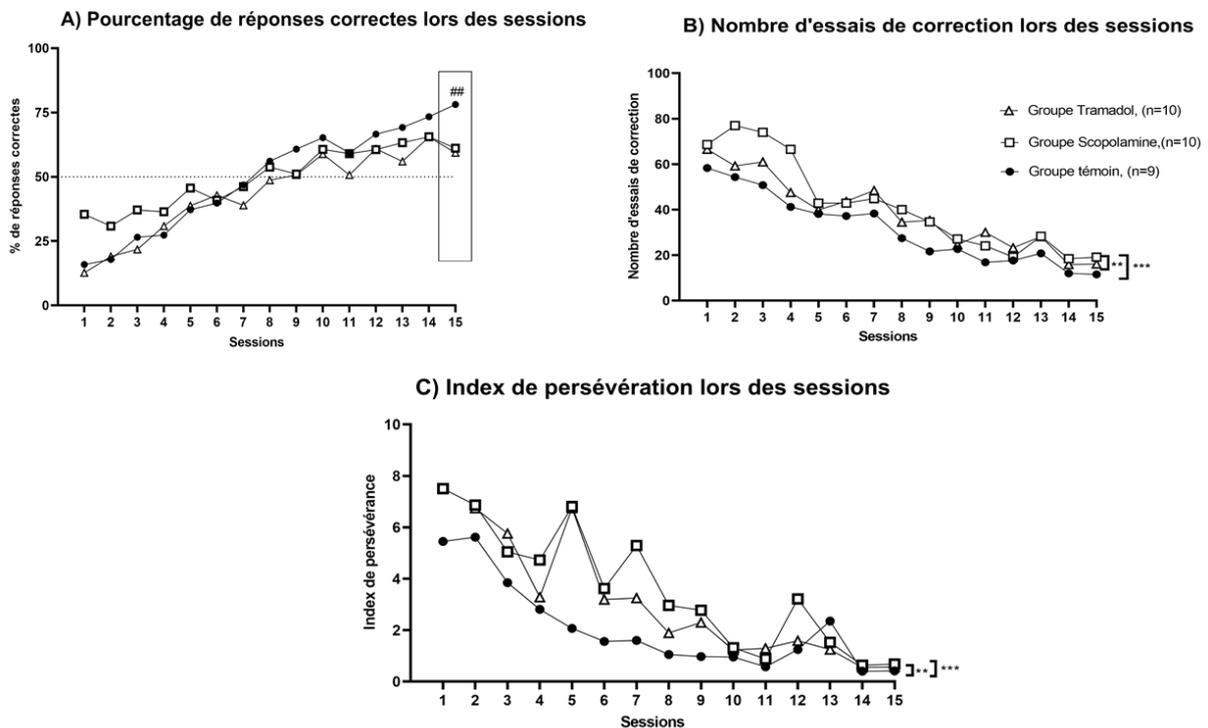


Figure 42. Performances lors des sessions d'apprentissage inversé du test de discrimination d'une paire de stimuli visuels. (A) Pourcentages de réponses correctes ; (B) Nombre d'essais de correction ; (C) Index de persévération lors des sessions.

\*\* $p < 0,01$  ; \*\*\* $p < 0,001$  sur l'ensemble des 15 sessions [t-test et méthode de correction séquentielle de Bonferroni après une ANOVA à mesures répétées (pour B) et une équation d'estimation généralisée (pour C)].

## $p < 0,01$  ; ANOVA à un facteur réalisé sur la 15<sup>ème</sup> et dernière session

Ces résultats complémentaires montrent que, quand l'on s'intéresse à l'intégralité des sessions du IDV, les administrations chroniques du tramadol et de la scopolamine, augmentent tous deux significativement le nombre d'essais de correction et de l'index de persévération, tout comme ce que nous avons observé lors de la phase précoce de l'épreuve (article 3). En revanche, nous n'avons pas observé d'effet significatif du tramadol ou de la scopolamine sur l'ensemble des 6 sessions de la phase tardive. Les seuls effets significatifs sont ceux que nous avons précédemment rapportés dans l'article 3, à savoir une diminution du pourcentage de réponses correctes, induite par une administration de tramadol et de scopolamine lors de la dernière session (la 15<sup>ème</sup>).

Le fait que nous obtenions des résultats différents selon la phase considérée (précoce, tardive ou l'intégralité) du test de IDV conforterait le fait que les différentes phases de l'épreuve, mettent en jeu des processus distincts, qui seraient différemment affectés par le tramadol et par la scopolamine. Comme suggéré dans l'étude 1, le nombre plus élevé d'essais de correction et de l'index de persévération lors de la phase précoce, chez les souris traitées avec du tramadol ou de la scopolamine témoigneraient d'un manque d'inhibition. Lors de la phase tardive du IDV, il a été rapporté que l'inhibition serait moins sollicitée et que l'apprentissage de la nouvelle association stimulus-récompense deviendrait alors prédominant (Romberg et al., 2018). Ceci suggérerait que le pourcentage de réponses correctes plus faible chez les souris traitées avec du tramadol ou de la scopolamine lors de la dernière session de la phase tardive, serait lié à un déficit d'apprentissage de la nouvelle association stimulus-récompense. Quant à l'absence d'effet du tramadol et de la scopolamine sur le pourcentage de réponses correctes à l'ensemble des sessions de la phase tardive, elle pourrait s'expliquer par le fait que nos souris n'ont pas été testées jusqu'à ce qu'elles atteignent le critère d'apprentissage ; nous avons en effet délibérément choisi de ne les tester que sur un nombre fixe de sessions (n= 15) mais cependant suffisant pour pouvoir étudier la phase précoce qui nous intéressait davantage. Cette hypothèse est corroborée par notre résultat d'une différence intergroupe proche de la significativité en ce qui concerne la vitesse d'apprentissage lors de la phase tardive.

Par ailleurs le fait que l'on retrouve les mêmes effets lors de la phase précoce et sur l'intégralité des sessions IDV, *c.-à-d.*, un nombre d'essais de correction et un index de persévération plus élevés chez les souris traitées par du tramadol ou de la scopolamine que chez les témoins, pourrait à nouveau s'expliquer par le nombre limité de sessions de IDV effectuées.

En effet, les faibles performances d'inhibition lors de la phase précoce chez les animaux traités par le tramadol ou la scopolamine, pourraient persister au-delà de cette dernière, c'est-à-dire au moins jusqu'au bout des 15 sessions de IDV.

Enfin, on remarquera que, là encore, tous les résultats de ces analyses complémentaires sont identiques pour le tramadol et pour la scopolamine.

En conclusion le tramadol et la scopolamine affectent tous deux les performances d'apprentissage inversé d'une discrimination d'une paire de stimuli visuels, en perturbant l'inhibition de l'ancienne association stimulus-récompense, et/ou l'apprentissage de la nouvelle association stimulus-récompense. Ces effets sont visibles lorsque l'on se focalise sur la phase précoce du test et également lorsque l'intégralité des sessions est prise en compte.



## DISCUSSION GENERALE

---



S'il est bien connu que la polymédication est associée à une augmentation du risque de chute, à des troubles de l'équilibre et de la marche et à des troubles cognitifs chez les personnes âgées, les travaux de cette thèse se sont attachés à mieux comprendre le rôle de certaines catégories de médicaments (les médicaments psychotropes et les médicaments à propriétés anticholinergiques de type anti-muscarinique) dans ces effets néfastes.

Dans la première partie de ce travail de thèse, trois études ont été réalisées chez une population de séniors âgés de 55 ans ou plus, dans le cadre d'un PHRC. Les deux premières études montrent que la consommation d'au moins 2 médicaments psychotropes/jour ou d'1 seul médicament anticholinergique de type anti-muscarinique/jour, quel que soit sa charge anticholinergique, est à risque d'induire des troubles de la marche et des troubles cognitifs. Les fonctions exécutives sont les fonctions cognitives particulièrement atteintes par la consommation de ces médicaments. La seconde étude montre en particulier que les participants âgés de 75 ans ou plus sont davantage affectés par les effets néfastes des médicaments anticholinergiques sur la marche et sur la cognition, que ceux d'un âge compris entre 55 et 74 ans. Les effets de la consommation de médicaments psychotropes et/ou de médicaments anticholinergiques sur la marche, pourraient être médiés par une action de ces médicaments sur la cognition et plus particulièrement sur les fonctions exécutives. Une troisième étude a permis de montrer que, parmi les médicaments anticholinergiques les plus prescrits dans cette population de séniors ( $\geq 55$  ans), la consommation du tramadol, un antalgique de palier 2, était la plus associée aux effets néfastes sur la marche et sur la cognition. Cependant, la polymédication étant fréquente chez les personnes âgées, les effets néfastes sur la cognition et la marche, ne peuvent être attribués au seul fait de la consommation du tramadol.

C'est ainsi que dans la deuxième partie de ce travail de thèse, nous avons recherché les effets propres du tramadol sur la cognition dans une étude expérimentale chez la souris. Nous avons montré chez cette espèce qu'une administration chronique d'une dose équivalente de celle prescrite aux participants de la cohorte CFC, est associée à une altération des fonctions exécutives lors de l'apprentissage inversé d'un test de discrimination d'une paire de stimuli visuels, en utilisant les chambres automatisées avec écran tactile. La scopolamine, qui est un antagoniste des récepteurs muscariniques très utilisé comme modèle de troubles cognitifs pharmacologiquement induits, entraîne également un déficit de performances dans le test de l'apprentissage inversé.

Dans cette discussion nous aborderons dans un premier temps le rôle des médicaments psychotropes et anticholinergiques dans les troubles de la marche et les troubles cognitifs. Dans ce but, nous allons nous intéresser aux implications cliniques du résultat portant sur les niveaux seuils de consommation de médicaments à partir desquels l'on a observé des troubles de la marche et des troubles cognitifs (1). Puis, nous aborderons de manière plus approfondie les effets des différents médicaments, d'abord sur la cognition (2) et ensuite sur la marche (3). Cet ordre de présentation (c'est-à-dire des effets sur la cognition et ensuite sur la marche) est opposé par rapport à ce qui a été fait jusqu'à présent dans le manuscrit car il nous permettra de mieux aborder des liens entre la marche et la cognition. Ensuite, nous nous interrogerons plus particulièrement sur la question de l'influence de l'âge dans ces effets néfastes des médicaments psychotropes et des médicaments anticholinergiques (4).

Dans un second temps nous nous focaliserons sur les effets d'un médicament en particulier, le tramadol, un des médicaments anticholinergiques les plus prescrits, sur la marche et sur la cognition chez l'Homme et chez la souris (5).

Dans un troisième temps, enfin, nous discuterons les limites de ce travail de thèse (6).

### **I) Identification de seuils de consommation de médicaments psychotropes et/ou de médicaments anticholinergiques à partir desquels on observe des troubles de la marche et des troubles cognitifs chez une population de séniors âgés de 55 ans ou plus : implications cliniques**

L'existence d'un niveau seuil de consommation de 2 médicaments psychotropes par jour, ou celui d'1 seul médicament anticholinergique par jour, quel que soit sa charge anticholinergique, qui soit associé à des troubles de la marche et des troubles cognitifs chez une population de séniors dès l'âge de 55 ans, est une nouvelle donnée.

En ce qui concerne les médicaments psychotropes, s'il a été montré que, chez des personnes âgées de 65 ans ou plus, l'utilisation de plusieurs médicaments psychotropes ( $\geq 2$ ), était associée à une augmentation du risque de chute (Wiener et al., 1998 ; Johnell et al., 2016), cette valeur de 2 médicaments psychotropes ou plus avait été choisie de façon arbitraire pour évaluer l'effet d'une consommation de plusieurs médicaments psychotropes ; cette valeur n'avait ainsi pas été déterminée par une approche scientifique.

Dans notre étude, nous avons recherché et identifié une valeur seuil spécifique en utilisant la méthode statistique de la courbe ROC, qui est un outil largement utilisé en recherche clinique pour permettre de prédire des valeurs seuils. Nos résultats indiquent que c'est à partir de la consommation de 2 médicaments psychotropes par jour, que l'on observe des effets néfastes sur la marche et sur la cognition, qui plus est, chez une population incluant de jeunes séniors ( $\geq 55$  ans). Quant aux médicaments anticholinergiques, le niveau seuil d'1 seul médicament/jour induisant des effets néfastes chez les séniors âgés ( $\geq 75$  ans), a une portée encore plus contraignante. De manière intéressante, en 2016, lorsque la période de recrutement de la cohorte CFC n'en était encore qu'à sa moitié, une étude au laboratoire avait montré que la consommation d'au moins 5 médicaments par jour, toutes classes thérapeutiques confondues, était à risque de troubles de la marche et de troubles cognitifs (Langeard et al., 2016). Le fait d'avoir identifié, dans la même population, à la fin du recrutement, des niveaux seuils de consommation de 1 et de 2 médicaments, respectivement pour les médicaments anticholinergiques et les médicaments psychotropes, suggère que ces deux groupes de médicaments contribuent significativement aux effets néfastes de la polymédication. Cette observation est par ailleurs corroborée par le fait que les médicaments psychotropes et les médicaments anticholinergiques avaient également été les plus incriminés dans les effets néfastes de la polymédication chez les personnes âgées dans la littérature (Campbell et al., 2009 ; Bloch et al., 2011 ; Huang et al., 2012 ; Jonhell et al., 2016 ; Gray et al., 2016 ; Ruxton et al., 2015 ; Chatterjee et al., 2020).

Une proportion non négligeable de séniors ( $\geq 55$  ans) consomme un nombre de médicaments supérieur aux seuils que nous avons identifiés comme étant associés à des effets néfastes sur la marche et la cognition (voir page 61). A titre d'exemple, si l'on considère les données de la cohorte CFC, environ 20 et 35% des participants consomment respectivement au moins 2 médicaments psychotropes et 1 médicament anticholinergique par jour. Les médecins prescripteurs devraient prendre des précautions quand une prescription d'un nombre de médicaments supérieur aux seuils, est envisagée, pour éviter les effets indésirables potentiels. Il serait également important de faire une revue des prescriptions habituelles des patients (pour revue voir Beuscart et al., 2017), pour identifier les personnes qui sont confrontées à une consommation d'un nombre de médicaments supérieur aux valeurs seuils, et s'interroger sur les précautions à prendre pour limiter les effets néfastes de la consommation de médicaments.

Dans un premier temps, afin de réduire leur consommation, certains médicaments peuvent être supprimés. En effet, dans la pratique clinique, chez les gériatres, il arrive de supprimer les médicaments potentiellement inappropriés, c'est-à-dire dont le rapport bénéfice/risque est défavorable, chez les personnes âgées notamment les médicaments psychotropes et les médicaments anticholinergiques. Il existe des guides de prescriptions qui permettent d'identifier à la fois les médicaments psychotropes et les médicaments anticholinergiques à éviter chez les personnes âgées (Laroche et al., 2009 ; AGS, 2015 ; O'Mahony et al., 2019). Selon la revue de Nakham et de ses collaborateurs (2020), 7 études sur les 8 incluses, suggèrent qu'en supprimant certains médicaments, la charge anticholinergique cumulée des médicaments consommés par les patients, pouvait être significativement réduite. De manière intéressante, dans une étude néozélandaise, le nombre de chutes a significativement diminué chez des participants âgés de 65 ans ou plus qui étaient concernés par un protocole de réduction de la consommation des médicaments anticholinergiques et/ou sédatifs (Ailabouni et al., 2019). Lors de ce protocole de réduction de la consommation de médicament de cette étude néozélandaise, un pharmacien propose au médecin traitant, les médicaments anticholinergiques et/ou sédatifs à arrêter, après une revue de l'ordonnance du patient. Ces recommandations se basent sur une évaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments prescrits au patient, lesquels, en ce qui concerne les médicaments anticholinergiques, identifient généralement ceux ayant une charge anticholinergique élevée. Il existe en France, le Bilan Partagé de Médication (BPM) qui se définit d'après la HAS comme « une analyse critique structurée des médicaments du patient par le pharmacien dans l'objectif d'établir un consensus avec le patient concernant son traitement » (HAS, 2017). Le BPM en officine, s'inscrit avec la conciliation des traitements médicamenteux en établissement de santé et médico-sociaux, dans un parcours de soins ville / hôpital sur la prévention des effets indésirables. Les informations recueillies par le pharmacien lors du BPM sont envoyés au médecin traitant, en vue d'une amélioration de la prescription médicamenteuse. Ces informations concernent notamment la consommation de médicaments à risque dont les benzodiazépines à fortes doses ou de façon prolongée > 1 mois, les médicaments aux propriétés anticholinergiques (notamment ceux ayant une charge anticholinergique élevée). Vu nos résultats, il serait important de s'intéresser également aux médicaments ayant une charge anticholinergique faible et d'informer encore plus les professionnels de santé de leurs effets néfastes.

Cependant certains médicaments ne peuvent malheureusement pas être supprimés pour les patients, en raison de la nécessité de leur effet thérapeutique pour la santé des personnes.

Dans ce type de cas, il est donc proposé d'envisager des approches alternatives, qui ont potentiellement moins d'effets indésirables (pour revue, Hanlon et al., 2015). Dans une revue récente, Hanlon et ses collaborateurs (2015) ont proposé des approches alternatives pour tous les médicaments (incluant les médicaments psychotropes et les médicaments anticholinergiques) qu'il conviendrait d'éviter dès que possible, chez les personnes âgées. Dans cette revue, en ce qui concerne les médicaments psychotropes il est proposé notamment d'utiliser les doses thérapeutiques les plus faibles, de limiter au maximum l'interaction entre plusieurs médicaments psychotropes et de privilégier des interventions non pharmacologiques si possible (ex, pour remplacer l'utilisation des benzodiazépines comme hypnotiques, proposer un programme d'hygiène du sommeil). En ce qui concerne les médicaments anticholinergiques, il est conseillé d'opter pour des médicaments ayant une charge anticholinergique faible afin d'éviter au maximum les effets indésirables. Nos résultats suggèrent cependant que dès que la prescription d'un médicament anticholinergique est nécessaire, quel que soit sa charge, il serait également important d'envisager, si possible, un traitement alternatif n'ayant pas de propriétés anticholinergiques, pour éviter les effets néfastes sur la marche et la cognition en particulier chez des personnes vulnérables.

Par ailleurs, il est important de préciser que, si les médicaments dont la propriété principale est de type anticholinergique, sont bien connus des médecins, les médicaments ayant une propriété anticholinergique annexe sont peu connus pour la plupart d'entre eux (Fick et al., 2003). Ces médicaments sont pourtant les plus prescrits chez les séniors (Ferret et al., 2017 ; Attoh-Mensah et al., 2020). Ce défaut de connaissance sur ces médicaments, est notamment dû à une absence de consensus sur une méthode standard, permettant de les identifier et de quantifier leur charge anticholinergique. Dans la pratique clinique, les guides de prescription sous forme de listes notamment celle de Laroche en France permettent d'identifier ces médicaments (Laroche et al., 2009). Cependant l'inconvénient de ce type de listes est qu'elles ne fournissent pas la charge anticholinergique des médicaments et ne prennent pas en compte certains médicaments qui ont été identifiés dans les échelles conçues spécifiquement à ce sujet. En considérant la liste de Laroche par exemple, seulement 11% des médicaments<sup>7</sup> considérés comme anticholinergiques dans l'échelle ADS sont pris en compte.

---

<sup>7</sup> Clomipramine, Amitriptyline, Trimipramine, Imipramine, Chlorpromazine, Fluphénazine, Perphénazine, prométhazine, Hydroxyzine, Bromphéniramine, Oxybutynine, Toltérodine

En attendant qu'une méthode standard d'identification des médicaments anticholinergiques soit validée, les médecins devraient combiner les informations disponibles dans les listes comme celles de Laroche et dans les échelles d'identification des médicaments anticholinergiques, pour éviter, si possible, la prescription de certains d'entre eux. Cependant, cette combinaison d'informations étant chronophage, on peut s'interroger sur la faisabilité de sa mise en œuvre dans la pratique médicale quotidienne.

## **II) Les effets néfastes des médicaments psychotropes et des médicaments anticholinergiques sur la cognition**

Les effets néfastes des médicaments psychotropes et des médicaments anticholinergiques sur la cognition que nous avons observés dans notre étude sont en accord avec le rôle bien connu de ce type de médicament dans les troubles cognitifs (voir tableau 3 et page 57). Ce rôle a été décrit sur la cognition globale mais également sur les fonctions mnésiques, attentionnelles et exécutives (voir tableau 5 et page 57). En ce qui concerne les psychotropes, la plupart des études ont montré que leur consommation est associée à une diminution des performances aux différents tests cognitifs, dans une population dans laquelle des troubles cognitifs étaient fréquents (pour revue voir Brooks et Hoblyn, 2007). Nous montrons ici que ces effets seraient observables à partir de la consommation de 2 médicaments/jour, et s'étendent également à une population normale, d'un point de vue cognitif. En effet, seulement 8% des participants de l'étude CFC étaient atteints de troubles cognitifs tels qu'évalués par le MMSE, dont 2% de troubles cognitifs modérés à sévères. Quant aux médicaments anticholinergiques, si une association entre leur consommation et l'occurrence de performances cognitives déficitaires a été montrée dans certaines études (Mulsant et al., 2003 ; Pfistermeister et al., 2017 ; Sargent et al., 2018), nos résultats montrent que ce déficit cognitif serait observable à partir de la consommation d'1 seul médicament anticholinergique.

Le fait que les fonctions exécutives, telles qu'évaluées par un test de flexibilité mentale dans la partie B du TMT, soient particulièrement affectées par la consommation de médicaments psychotropes et/ou de médicaments anticholinergiques dans nos études, est important à prendre en compte. En effet une altération des fonctions exécutives impacte fortement la vie quotidienne et cela peut être particulièrement préjudiciable pour les personnes âgées.

La prise de décision, l'inhibition, la planification et la flexibilité cognitive, qui sont des composantes majeures des fonctions exécutives, jouent un rôle clé dans la capacité d'une personne à fonctionner de manière autonome. On sait que lors du vieillissement, les personnes âgées sont déjà victimes de quelques difficultés en ce qui concerne les fonctions exécutives (voir page 39). Les fonctions exécutives sont également altérées lors du vieillissement pathologique notamment lors de démences dont celle de la maladie d'Alzheimer (Inserm, 2020). La consommation de médicaments psychotropes et/ou de médicaments anticholinergiques viendrait donc aggraver ces difficultés et augmenter encore plus le nombre de répercussions graves sur la vie quotidienne.

Les effets délétères sur les fonctions exécutives suite à une consommation de médicaments psychotropes et/ou de médicaments anticholinergiques dans notre étude, pourraient corroborer le fait que ces mêmes médicaments aient été associés, à un nombre élevé de MCI, ou à une démence, notamment à une démence de la maladie d'Alzheimer (pour revue voir Campbell et al., 2009 ; Cardwell et al., 2015 ; Chatterjee et al., 2020). En effet les troubles des fonctions exécutives sont très fréquents dans les démences notamment celle de la maladie d'Alzheimer (Inserm, 2020). Il ne serait pas étonnant qu'un effet des médicaments psychotropes et/ou des médicaments anticholinergiques sur les fonctions exécutives contribue aux troubles cognitifs rencontrés dans certaines démences.

Il est cependant important de préciser qu'il est difficile d'établir un lien de cause à effet entre la consommation de médicaments et le risque de développer une démence, notamment celle de la maladie d'Alzheimer. En effet ces pathologies sont multifactorielles et présentent par ailleurs une phase prodromique qui peut durer quelques années avant la confirmation du diagnostic de la maladie. Faire le lien entre ces pathologies et une consommation de médicaments, qui peut parfois durer un cours laps de temps, peut s'avérer compliqué. D'autre part, beaucoup de médicaments psychotropes et de médicaments anticholinergiques sont prescrits pour des raisons qui peuvent parfois être inhérentes à la physiopathologie d'une démence. Il n'est donc pas à exclure que la prescription de ces médicaments, soit la conséquence et non la cause des démences. De plus, du fait de la nature observationnelle de toutes les études qui se sont intéressées à l'association entre la consommation de médicaments et le risque de démence, l'on ne peut garantir avec certitude l'existence d'un lien de cause à effet entre la consommation de médicaments psychotropes et/ou de médicaments anticholinergiques et le risque de démence.

Il convient néanmoins de citer la méta-analyse de Billioti de Gage et de ses collaborateurs (2015), qui, en contrôlant le biais protopathique<sup>8</sup>, montre que la consommation de benzodiazépines était liée à une augmentation du risque de démence chez les personnes âgées. En effet les études de cette revue ont été effectuées suivant une analyse longitudinale avec des périodes de suivi allant jusqu'à 15 ans. De plus, l'initiation du traitement avec les benzodiazépines a eu lieu au moins 3 ans avant l'apparition de démence, minimisant ainsi le risque que les benzodiazépines soient prescrites pour soigner les symptômes de la phase prodromique de la démence. En outre, cette revue montre qu'il existe une relation dose-réponse, dans toutes les études qui se sont intéressées aux liens entre les benzodiazépines et le risque de démence. Les mécanismes d'action par lesquels ces médicaments psychotropes peuvent augmenter le risque de démence n'ont cependant pas été étudiés.

En ce qui concerne les médicaments anticholinergiques, dans une revue récente publiée en 2020, Chatterjee et ses collaborateurs fournissent des résultats intéressants quant à l'état des lieux des connaissances sur le lien entre la consommation de médicaments anticholinergiques et le risque de démences. En effet selon cette revue, la consommation de médicaments anticholinergiques était associée à une augmentation du risque de démence chez les personnes âgées de 65 ans ou plus et ce, indépendamment de la méthodologie des études (longitudinale ou transversale), du type d'analyses effectuées (régression logistique, modèle de Cox...), de la durée d'exposition aux médicaments anticholinergiques (quelques mois, jusqu'à 20 ans) et du type de diagnostic de démence utilisé. Cette revue montre également une relation dose-dépendante entre la consommation de médicaments anticholinergiques et le risque de démence. Ces données sont en faveur d'une association robuste entre la consommation de médicaments anticholinergiques et la démence. Cependant les mécanismes d'action par lesquels, les médicaments anticholinergiques peuvent augmenter le risque de démence, sont encore peu connus. Quelques études chez l'Homme ont montré que la consommation de médicaments anticholinergiques était responsable d'atrophies cérébrales similaires à ce qu'on retrouve chez les patients Alzheimer (Risacher et al., 2016 ; Chuang et al., 2017).

---

<sup>8</sup> Le facteur suspecté (médicament) peut avoir été prescrit du fait des symptômes correspondant au début de l'affection étudiée : « l'exposition » n'est en fait qu'un marqueur précoce (ou la conséquence) du début de la maladie et non pas la cause.

Une étude *post mortem* a montré que dans les prélèvements cérébraux de patients parkinsoniens, qui consommaient des médicaments anticholinergiques à long terme, on retrouve plus de dépôts de plaques séniles et de dégénérescences neurofibrillaires, que dans les prélèvements effectués sur le cerveau des consommateurs à court terme (Perry et al., 2003). Cette observation est corroborée par une étude chez la souris dans laquelle, une administration chronique (2 à 10 mois) de trihexyphenidyl (médicament anticholinergique antiparkinsonien) et de propiverine (anticholinergique utilisé dans le traitement de l'incontinence urinaire), est associée à une augmentation de la concentration de protéines tau et de neurodégénérescence dans la région hippocampique (Yoshiyama et al., 2012). De nouvelles études sont cependant nécessaires pour élucider les mécanismes d'actions par lesquels les médicaments anticholinergiques sont impliqués dans certaines démences dont la maladie d'Alzheimer, chez les personnes âgées. S'il est important d'effectuer ces études avec les médicaments anticholinergiques ayant une charge anticholinergique élevée, à la lumière de nos résultats, ceux ayant un charge anticholinergique de 1, doivent également être testés.

En résumé, nos travaux, montrent que la consommation de médicaments psychotropes et/ou de médicaments anticholinergiques est associée à des effets néfastes sur la cognition et particulièrement sur les fonctions exécutives chez une population de séniors ( $\geq 55$  ans). Étant donné que les fonctions exécutives sont également altérées dans les démences dont celle de la maladie d'Alzheimer, le fait que ces fonctions soient les plus affectées par la consommation des médicaments dans notre étude, pourrait aller dans le même sens que l'association entre la consommation de ces médicaments et le nombre élevé de démences.

### **III) Les effets néfastes des médicaments psychotropes et des médicaments anticholinergiques sur la marche**

Selon nos résultats, à partir de la consommation de 2 médicaments psychotropes et d'1 seul médicament anticholinergique, nos participants ( $\geq 55$  ans) sont à risque de troubles de la marche tels qu'évalués par les performances au test de TUG. A ce jour aucune étude n'avait évalué les effets de la consommation de médicaments psychotropes sur la marche chez les personnes âgées. Les effets néfastes des médicaments anticholinergiques sur la marche ont déjà été montrés (pour revues voir Cardwell et al., 2015 ; Stewart et al., 2020) mais, notre étude a permis de préciser que ces effets sont observables à partir de la consommation d'1 seul médicament anticholinergique.

De plus, aucune étude ne s'est intéressée aux effets des médicaments anticholinergiques sur l'occurrence de performances déficitaires dans un test d'évaluation de la marche, grâce à des valeurs de normes, comme effectué dans nos analyses.

Le rôle des médicaments psychotropes et celui des médicaments anticholinergiques dans le phénomène de chute est en revanche bien connu (Leipzig et al., 1999 ; Fox et al., 2014 ; Ruxton et al., 2015). Ces rôles ont été attribués à un effet sédatif (tout type de médicaments psychotropes), à l'induction de syndrome extrapyramidal (antipsychotiques [dont certains à propriétés anticholinergiques]) ou encore à des troubles de la conduction ou du rythme cardiaque (antihypertenseurs et antiarythmiques [dont certains à propriétés anticholinergiques]) (pour revue voir Huang et al., 2012). Les troubles de la marche étant considérés comme des facteurs de risque de chute (voir page 32), les effets néfastes de la consommation des médicaments psychotropes et/ou des médicaments anticholinergiques sur la marche dans notre étude, peuvent probablement favoriser le risque de chute. Cette hypothèse est corroborée par le fait que le TUG qui est le test de marche utilisé dans notre étude, est reconnu comme un outil de prédiction de chutes chez les personnes âgées (HAS, 2006).

Nos études suggèrent que les effets des médicaments psychotropes comme ceux des médicaments anticholinergiques sur la marche seraient médiés par leurs actions sur la cognition, essentiellement sur les fonctions exécutives. En effet, les résultats de régression logistiques multivariée ont montré que l'association entre la consommation de médicaments psychotropes et/ou de médicaments anticholinergiques et les troubles de la marche, était dépendante des performances cognitives, en particulier des fonctions exécutives. Il serait important de confirmer ces données notamment par des études évaluant les effets des médicaments psychotropes et/ou des médicaments anticholinergiques sur la marche en situation de simple tâche ou en situation de double-tâche associant la marche à une tâche cognitive secondaire. En effet, les paradigmes de double-tâche ont permis de mettre en évidence les liens entre la marche et la cognition. Si les effets des médicaments sur la marche passent par une action sur la cognition, l'on observerait un coût de la double tâche sur les performances de marche, plus élevé suite à la consommation de ces médicaments.

Le fait qu'une action sur les fonctions exécutives serait un canal privilégié par lequel la consommation de médicaments induit des troubles de la marche est intéressant. Il a été montré que les fonctions exécutives sont impliquées dans le contrôle de la marche (voir page 43).

Il ne serait donc pas étonnant qu'une action des médicaments sur ces dernières, perturbe la marche et augmente le risque de chute. Par ailleurs, il a été montré qu'une altération des fonctions exécutives est également impliquée dans l'augmentation du risque de chute chez les personnes âgées (Hermann et al., 2010 ; Segev-Jacobovski et al., 2011; Hsu et al., 2012). Cette donnée renforcerait l'hypothèse selon laquelle les effets des médicaments sur la marche passent par une action sur les fonctions exécutives.

**En résumé, l'on peut retenir que : 1) la consommation de médicaments psychotropes et/ou de médicaments anticholinergiques induit des effets néfastes sur la marche, 2) ces effets sur la marche pourraient être médiés par une action de ces médicaments sur les fonctions exécutives et 3) ces effets pourraient contribuer à l'augmentation du risque de chute connue pour ces médicaments.**

#### **IV) Influence de l'âge sur les effets néfastes des médicaments psychotropes et des médicaments anticholinergiques : séniors âgés versus jeunes séniors**

La cohorte CFC a inclus des séniors d'un âge compris entre 55 et 65 ans et, vu nos résultats, les effets néfastes des médicaments psychotropes et des médicaments anticholinergiques sur la marche et la cognition s'étendent également à cette population de jeunes séniors. En effet la consommation de médicaments psychotropes et/ou de médicaments anticholinergiques est associée à une augmentation du nombre de performances déficitaires aux différents tests d'évaluation de la marche et de la cognition dans cette population. De manière intéressante, certaines études suggèrent que les effets des médicaments anticholinergiques que l'on observe chez les plus âgés, seraient dus à une consommation à long terme de ces médicaments, c'est-à-dire qui aurait débuté lorsque ces derniers étaient encore de jeunes séniors. En effet dans l'étude de Chuang et de ses collaborateurs (2017) notamment, il a été montré que chez des participants âgés de 80 ans ou plus, la consommation de médicaments anticholinergiques pendant la période 55-65 ans, était associée à une augmentation de troubles cognitifs, à une accélération de l'atrophie corticale (cortex cingulaire postérieur, frontal et temporal supérieur) et à une augmentation du risque de développer la maladie d'Alzheimer. Ainsi, d'après ces résultats et les nôtres, il serait également important de prendre des précautions lorsque la prescription de médicaments psychotropes ou de médicaments anticholinergiques est envisagée chez des séniors dès l'âge de 55 ans.

Nos résultats montrent cependant que les séniors plus âgés ( $\geq 75$  ans) sont plus affectés par les médicaments anticholinergiques que les jeunes séniors (entre 55 et 74 ans), qui ne sont toutefois pas épargnés. Il a été rapporté précédemment que la vulnérabilité aux effets sur la cognition de la scopolamine, un agent anti-muscarinique de référence, augmente avec l'âge (Tariot et al., 1996). Nous montrons dans notre étude que suite à la consommation de médicaments anticholinergiques couramment prescrits, les séniors âgés sont les plus vulnérables aux effets néfastes sur la marche et sur la cognition. Nous n'avons cependant pas comparé des effets des médicaments psychotropes sur la marche et sur la cognition, entre nos populations de séniors âgés et jeunes. Cette étude sera réalisée prochainement en utilisant la même méthodologie qu'en ce qui concerne les médicaments anticholinergiques.

## **V) Les effets néfastes du tramadol, un antalgique de palier 2 à propriété anticholinergique, sur la marche et la cognition**

### **V-1) Les effets du tramadol sur la marche et la cognition chez l'Homme**

Les médicaments psychotropes les plus associés aux effets néfastes de risque de chute et de troubles cognitifs ont été identifiés dans certaines études. En effet, les benzodiazépines, les antidépresseurs et les hypnotiques sont les médicaments les plus cités comme étant associés à ces effets néfastes (Bilioti de Cage et al., 2015). En ce qui concerne les médicaments anticholinergiques, il a été suggéré notamment que la classe des antipsychotiques, faisant partie des médicaments psychotropes et ayant une propriété anticholinergique, a plus d'effets néfastes sur la cognition que les autres classes de médicaments anticholinergiques (Ziad et al., 2018). Un contrôle de la prescription devrait être encore plus renforcée pour ces classes de médicaments, chez les personnes âgées. Par ailleurs, en termes de principes actifs, il est généralement considéré que les médicaments ayant une charge anticholinergique élevée, sont associés à un risque élevé de chute et sont les plus néfastes à la fois pour la cognition, l'équilibre et la marche (pour revues voir Campbell et al., 2009 ; Fox et al., 2014 ; Collamati et al., 2015 ; Cardwell et al., 2015 ; Stewart et al., 2020). Aucune étude, à notre connaissance, ne s'est intéressée à identifier, parmi les médicaments anticholinergiques les plus prescrits, quelles étaient précisément les molécules qui étaient les plus associées au risque de chute, aux troubles de l'équilibre et de la marche et aux troubles cognitifs.

Les résultats de l'étude 3 ont permis de montrer que, parmi les groupes de consommateurs des 4 médicaments anticholinergiques les plus prescrits dans notre population (furosémide, tramadol, codéine, prednisone/prednisolone, qui ont tous la charge anticholinergique minimale à l'échelle ADS), le tramadol était le plus associé aux troubles de la marche et de la cognition. Les troubles de la marche étant considérés comme des facteurs de risque de chute, l'on pourrait également suggérer que l'action du tramadol sur la marche pourrait également être associée à une augmentation du risque de chute chez les séniors, jeunes comme âgés. Plusieurs études transversales ont d'ailleurs établi une association entre la consommation de tramadol et une augmentation du risque de chute chez des personnes âgées de 60 ans ou plus (Soderberg et al., 2013 ; Costas-Dias et al., 2014 ; Moller et al., 2015). Il serait ainsi intéressant d'évaluer le rôle du tramadol dans les phénomènes de chute dans une étude longitudinale. Quant aux effets du tramadol sur la cognition, nos résultats sont également en accord avec ce qui a été montré dans la littérature, non seulement chez des personnes âgées de 65 ans ou plus, mais également chez de jeunes adultes (18-30 ans), chez qui la consommation de tramadol était associée à la diminution des performances à des tests d'évaluation de la cognition globale (Bassiony et al., 2017), de la mémoire (Ng Fancza et al., 2006 ; Chavant et al., 2010 ; Bassiony et al., 2017) et également des fonctions exécutives (Zakaryae et al., 2012 ; Holgado et al., 2018).

Toutes les études réalisées chez l'Homme dans le cadre de cette thèse étant observationnelles, nous ne pouvons confirmer que les effets néfastes observés sont uniquement dus à la consommation des médicaments concernés, notamment le tramadol, en raison de la polymédication fréquente dans cette population. Vu les difficultés à évaluer l'effet propre des médicaments dans les études cliniques, nous avons effectué des études expérimentales chez le rongeur pour tenter de répondre à cette question avec plus de précision. Il nous a paru pertinent d'étudier les effets du tramadol pour diverses raisons. Premièrement, parmi les médicaments anticholinergiques les plus prescrits, c'est celui qui a le plus d'effets néfastes sur la marche et la cognition. Deuxièmement, le tramadol est très utilisé dans la population des personnes âgées dans plusieurs cas de douleurs modérées à sévères (Chevé et al., 2018). Troisièmement, l'actualité sur la consommation de ce médicament et de ses effets indésirables a conduit à des mesures récentes sur la limitation de la prescription du médicament à 3 mois.

De plus, si nous avons concentré notre intérêt sur les effets des médicaments psychotropes et des médicaments anticholinergiques dans ce travail de thèse, le tramadol fait partie de ces deux groupes de médicaments suscitant ainsi l'intérêt de regarder de plus près les effets de cet antalgique sur la marche et la cognition.

### V-2) Les effets du tramadol sur les fonctions exécutives chez la souris

Pour évaluer les effets du tramadol sur la cognition chez le rongeur, nous avons choisi d'utiliser un test comportemental qui permet de mesurer des fonctions qui se rapprochent de celles qui sont affectées par la consommation de médicaments chez l'Homme. Ainsi nous avons choisi d'effectuer un test d'apprentissage inversé, permettant de mesurer les fonctions exécutives, dans le dispositif des chambres automatisées avec écran tactile qui, lui aussi se rapproche de certains outils utilisés chez l'Homme. Nous avons choisi de tester une dose déterminée par une transposition de la dose journalière de tramadol qui était la plus utilisée en clinique chez les personnes âgées. Par ailleurs, pour se rapprocher au mieux des conditions cliniques, nous avons choisi des méthodes d'injection qui reproduisent la prise de médicament chez l'Homme, à savoir une administration chronique à raison d'une injection le matin et une autre l'après-midi et ce le plus loin possible (3 heures) des tests comportementaux. Le choix de ce délai avait pour but de minimiser les effets aigus du tramadol sur les performances dans les tests comportementaux. En effet, ce délai étant 2 fois la valeur de la demi-vie du tramadol chez la souris, cela permet de limiter la concentration du produit dans le plasma au moment des tests comportementaux. Cependant ce délai choisi reste inférieur à ce qui est préconisé pour ne plus avoir le produit dans le sang (5 à 6 demi-vies) (SFPT, 2020). Toutefois, avec toutes ses limites, la configuration que nous avons choisie permet de se rapprocher des conditions de l'étude CFC. En effet la majorité des participants consommaient le tramadol bi-quotidiennement (matin et soir) et la demi-vie du produit est de 6-7 heures chez les personnes âgées. Les tests d'évaluation de la marche et de la cognition, se déroulant en début d'après-midi, le délai entre la consommation du tramadol et ces tests serait environ de 1,5 fois la demi-vie du produit contre 2 fois dans nos études chez la souris.

Notre étude a montré qu'une administration chronique de tramadol entraîne des déficits lors d'un test d'apprentissage inversé d'une paire de stimuli visuels chez la souris, consistant notamment en une augmentation du nombre d'essais de correction et de l'index de persévération.

C'est la première étude, à notre connaissance, qui s'est intéressée aux effets du tramadol sur la flexibilité cognitive et plus généralement, sur les fonctions exécutives chez l'animal. Il a été suggéré que le test d'apprentissage inversé que nous avons utilisé, mettrait en jeu deux processus distincts tout au long de l'épreuve, l'inhibition de l'ancienne association stimulus-récompense et l'apprentissage de la nouvelle association stimulus-récompense. L'augmentation du nombre d'essais de correction et de l'index de persévération observés chez les animaux traités par le tramadol, reflèterait un manque d'inhibition. Ces effets ont été observés aussi bien lors de l'intégralité du test (c'est-à-dire les 15 sessions) que lorsqu'on se focalise uniquement sur la phase précoce (c'est-à-dire les 9 premières sessions, au cours desquelles toutes les souris témoins avaient un pourcentage de réponse correct < 50%). Comme précisé précédemment (voir page 210), la phase précoce du test de l'apprentissage inversé d'une paire de stimuli visuels est une étape cruciale dans laquelle l'inhibition de l'ancienne association stimulus-récompense est prédominante. Le fait que les performances soient perturbées lors de cette phase précoce conforte l'effet néfaste du tramadol sur la flexibilité cognitive. De plus lors de la dernière session du test d'apprentissage inversé (c'est-à-dire la 15<sup>ème</sup>), les souris traitées par le tramadol présentaient encore des déficits notamment par un défaut d'apprentissage de la nouvelle association stimulus-récompense (diminution du pourcentage de réponses correctes).

La multiplicité des cibles moléculaires du tramadol rend difficile l'analyse des mécanismes d'actions qui sous-tendent ces effets cognitifs chez la souris. Ces effets néfastes du tramadol sur les fonctions exécutives peuvent être dus aux effets du tramadol sur les récepteurs opioïdes, comme cela avait été suggéré précédemment pour les effets du tramadol sur les fonctions mnésiques (Jafari-Sabet et al., 2016 ; Hoseini Shafaribad et al., 2016 ; Ghasemzadeh et Rezayof, 2016). En effet il est connu que la consommation d'opioïdes est associée à un déficit neurocognitif chez l'Homme (pour revue, Baldacchino et al., 2016 & 2018) et chez le rongeur. En effet, l'administration de morphine d'une part et de l'oxycodone d'autre part, de façon aiguë et/ou chronique, a été associée à une diminution de performances dans des tests d'apprentissage inversé à dimension olfactive ou spatiale, chez le rongeur (Galizio et al., 2004 ; Seip-Cammack et al., 2014). Il est important de préciser que l'administration répétée de tramadol peut être à l'origine de phénomène de désensibilisation des récepteurs opioïdes (Sadat-Shirazi et al., 2019), ce qui aurait pu atténuer les effets du tramadol sur la cognition dans notre étude.

Cependant l'effet du tramadol sur les fonctions exécutives persiste sur toute la durée du test comportemental laissant supposer que le phénomène de désensibilisation des récepteurs opioïdes soit limité et/ou que ces récepteurs ne soient pas impliqués dans les troubles cognitifs observés dans notre étude.

En ce qui concerne la contribution éventuelle des effets du tramadol sur la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline dans ses effets néfastes sur les fonctions exécutives, elle semble être plus complexe à apprécier. En effet il a été démontré que l'activation des systèmes sérotoninergique et noradrénergique joue un rôle crucial dans les fonctions exécutives (pour revue voir Logue et al., 2013). Ceci a été démontré notamment par des études pharmacologiques, chez le rongeur et chez le primate non humain, qui montrent une amélioration des fonctions exécutives, dont la flexibilité cognitive, après une administration aiguë et/ou chronique d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (Lapiz et al. 2007; Verrico et al. 2008 ; Seu and Jentsch 2009). On pourrait donc s'attendre au fait que l'augmentation des concentrations extrasynaptiques de la sérotonine et de la noradrénaline par le tramadol, puisse améliorer les performances aux tests d'évaluation des fonctions exécutives chez la souris. Nous observons cependant le contraire dans notre étude c'est-à-dire une diminution de performances au test d'apprentissage inversé. L'on pourrait donc supposer que les effets néfastes du tramadol sur les fonctions exécutives ne passeraient pas par une modification de la recapture des monoamines.

Enfin, compte tenu du rôle important joué par les récepteurs muscariniques dans les fonctions exécutives (pour revues voir Logue et al., 2013 ; Prado et al., 2017), l'on peut supposer que la propriété anti-muscarinique du tramadol pourrait contribuer, au moins en partie, aux effets de l'analgésique sur les fonctions exécutives. De manière intéressante, les résultats de notre étude montrent que, la scopolamine qui est un anti-muscarinique de référence entraîne des effets comparables à ceux du tramadol sur les fonctions exécutives, en utilisant le même test d'apprentissage inversé. On peut d'autant plus supposer un mécanisme d'action commun entre la scopolamine et le tramadol, que l'affinité du tramadol pour les récepteurs muscariniques M1 et M3 ( $K_i = 3,1$  et  $2,4 \mu\text{Mol}$ , respectivement) est du même ordre de grandeur que celle pour les récepteurs opioïdes  $\mu$  ( $K_i = 2,4 \mu\text{mol}$ ) (voir tableau 10). Ceci suggère que le tramadol va moduler de façon comparable ces deux familles de récepteurs, rendant plausible l'hypothèse, selon laquelle les effets anti-muscariniques du tramadol contribuent à ses effets néfastes sur les fonctions exécutives.

Si l'on cherche cependant à comparer les effets du tramadol sur les fonctions exécutives à ceux de la scopolamine, rappelons que l'affinité du tramadol pour les récepteurs M1 et M3, est jusqu'à 3000 fois plus faible que celle de la scopolamine (Drugbank, 2005). Le rapport des doses utilisées, tramadol *versus* scopolamine n'est, lui, que de 40, suggérant que le blocage des récepteurs muscariniques dans notre étude était probablement moins important sous tramadol que sous scopolamine, avec pour autant, un effet comportemental quantitativement comparable. Le fait que, dans nos études menées chez l'Homme, le tramadol faisait partie des médicaments anticholinergiques qui étaient les plus associés aux troubles des fonctions exécutives, constitue un argument indirect en faveur de l'hypothèse selon laquelle la propriété anticholinergique de l'analgésique puisse contribuer à ces effets néfastes. Ceci étant, il est complexe d'explorer cette hypothèse par des études chez l'animal. Le tramadol étant un inhibiteur compétitif des récepteurs muscariniques (Yamada et al., 1986 ; Shiraishi et al., 2001), l'on pourrait effectuer une co-administration de tramadol et d'un inhibiteur de l'acétylcholinestérase qui est l'enzyme de dégradation de l'acétylcholine, pour déterminer si l'augmentation de l'acétylcholine synaptique est capable de s'opposer aux effets du tramadol sur les fonctions exécutives. Cependant, la nature chronique du protocole d'administration du tramadol et de la mesure des fonctions exécutives lors de l'apprentissage inversé rend les expérimentations lourdes à mettre en œuvre et complexes à interpréter. Pour éviter la complexité de l'interprétation d'une co-administration dans des conditions chroniques, c'est-à-dire en réalisant une co-administration aiguë, l'on pourrait utiliser par exemple le test du 5-CSRT (voir page 177), dans lequel, les fonctions exécutives d'inhibition peuvent être mesurées dans une session unique. Mais il faudrait d'abord vérifier au préalable, ce qui serait intéressant, si une administration unique de tramadol altère bien les fonctions exécutives lors de ce test. Par ailleurs, l'on pourrait également évaluer l'effet du tramadol sur les fonctions exécutives chez des animaux transgéniques qui n'expriment pas de récepteurs muscariniques. En effet, il a été montré que des souris n'exprimant pas des récepteurs muscariniques M1 pouvaient atteindre le critère d'apprentissage dans le du test de discrimination d'une paire de stimuli visuels (Gould et al., 2015). Ces souris pourraient être soumises au test de l'apprentissage inversé, après administration de tramadol dans le but de rechercher le rôle du récepteur muscarinique M1 dans les effets de l'analgésique sur les fonctions exécutives chez la souris.

Le fait que l'administration chronique de scopolamine entraîne également une altération des fonctions exécutives lors de l'apprentissage inversé, est un résultat nouveau et intéressant.

En effet il a été montré qu'une administration aiguë de scopolamine entraîne une diminution des performances dans les tâches d'apprentissage inversé, y compris ceux effectués dans le dispositif des chambres automatisées avec écran tactile (Chen et al., 2004 ; Graf et al., 2018). Les effets néfastes d'une administration chronique de scopolamine sur les fonctions exécutives, que nous avons montrés dans notre étude devront être confirmés par des études utilisant d'autres tests mesurant les fonctions exécutives, notamment l'inhibition et la prise de décision (voir page 177 pour description de ces tests). Ce type de protocole pourra être réalisé au laboratoire dans la continuité de la mise en place du dispositif des chambres automatisées avec écran tactile, en utilisant les tests comportementaux disponibles notamment le 5-CSRT. Enfin, sur la base des résultats de ce travail de thèse, l'on peut suggérer que l'administration chronique de la scopolamine pourrait constituer un modèle pharmacologique intéressant pour induire des troubles des fonctions exécutives au test de l'apprentissage inversé avec le système d'écran tactile. Ce modèle pourrait être utile pour rechercher, par exemple, des molécules susceptibles d'améliorer les fonctions exécutives et /ou s'opposer à des déficits dans ce domaine.

Généralement, pour tenter de répondre à une question précise, via des recherches de type translationnelles, l'on effectue dans un premier temps une recherche de type fondamentale chez l'animal et si les résultats corroborent l'hypothèse de départ, ils sont appliqués chez l'Homme. Bien que cela soit moins fréquent, il peut également arriver que l'on ait recours à des études expérimentales chez l'animal pour tenter de comprendre certains phénomènes observés chez l'Homme, lorsqu'il existe des contraintes éthiques et/ou méthodologiques, qui empêchent de réaliser des études plus fines et adaptées chez l'Homme. Cet intérêt de la recherche chez l'animal a précédemment servi à mieux comprendre les effets néfastes de la consommation de médicaments notamment sur la cognition et la mobilité, chez les personnes âgées (Yoshiyama et al., 2012 ; Mach et al., 2020). En effet, grâce à une étude chez la souris, des pistes sur les mécanismes d'action par lesquels les médicaments anticholinergiques agissent sur le développement de la démence ou la maladie d'Alzheimer ont pu être proposées (Yoshiyama et al., 2012). Une autre étude, de type longitudinal, chez la souris âgée, a permis de mieux comprendre le rôle de la polymédication dans les troubles de la mobilité (Mach et al., 2020).

Ces auteurs ont démontré que l'administration orale de plusieurs médicaments solubilisés dans de l'eau, chez des souris à l'âge de 12 mois entraîne une diminution des capacités physiques et fonctionnelles [*mesurés notamment par le test de l'open field, le test du rotarod, et le test de fragilité développé par Whitehead et ses collaborateurs (2013)*], à l'âge de 15, 18 et 24 mois. De manière intéressante l'arrêt de l'administration de médicaments à l'âge de 21 mois entraîne une amélioration des capacités physiques à l'âge de 24 mois.

**Nos résultats, qui s'inscrivent dans une démarche partant de la recherche clinique vers la recherche expérimentale, montrent des effets délétères du tramadol sur les fonctions exécutives chez la souris jeune adulte et confirment donc ce qui a été observé dans nos études réalisées chez les séniors polymédiqués et souvent porteurs de pathologies.**

De plus, dans nos expériences, nous avons veillé à reproduire au maximum les conditions chez l'Homme, notamment l'utilisation d'une dose de tramadol identique entre toutes les souris, dose qui reflète la moyenne de celles prescrites aux participants de l'étude CFC. Cependant quelques questions sont encore en suspens quant à l'interprétation de ces résultats notamment pour les médecins prescripteurs.

En effet, l'utilisation de souris âgées de 4 mois au moment de l'évaluation des fonctions exécutives, ne reflète pas l'âge de la cohorte CFC (55 ans ou plus), dans laquelle nous avons réalisé nos études chez l'Homme. Cependant si l'on peut supposer qu'avec des souris âgés (>15 mois), l'on aurait pu trouver des effets encore plus marqués, cela reste évidemment à confirmer par d'autres expériences. Les effets du tramadol n'ont pas pu être recherchés chez des souris âgées dans le cadre de cette thèse, notamment à cause du fait qu'au laboratoire le dispositif de test comportemental utilisé, était encore au stade de mise en place au début de cette thèse. Ainsi pour une première utilisation du dispositif, le choix de recourir à des souris âgées aurait compliqué la mise en place. Une étude récente a montré que des souris âgées (11-21 mois) présentent des déficits par rapport à des souris jeunes (3-4 mois) dans un panel de tests comportementaux du système avec écran tactile, dont le test de discrimination d'une paire de stimuli visuels (Buscher et al., 2017). Cependant cette étude montre que les souris âgées peuvent également atteindre les critères d'apprentissage, ce qui rend possible la mise en œuvre de la procédure inversée dans ce test. Nous chercherons donc à déterminer, dans une prochaine étude, si les effets néfastes du tramadol sur les fonctions exécutives sont retrouvés chez des souris âgées.

Cependant, de manière intéressante, les effets du tramadol sur les fonctions exécutives ont également été décrites dans une population de jeunes adultes d'un âge compris entre 18 et 30 ans (Zakaryae et al., 2012 ; Holgado et al., 2018). Toutefois, comme chez les personnes âgées, ce résultat a été montré dans des conditions particulières : soit les participants à ces études étaient polymédiqués, soit il s'agissait d'une population particulière (cyclistes). L'on peut donc s'interroger sur les effets propres du tramadol sur les fonctions exécutives dans la population générale de cette tranche d'âge. Ainsi, si les résultats de notre étude ne sont pas directement applicables à la population de séniors, ils apportent cependant une nouvelle donnée quant à l'effet propre du tramadol chez des adultes jeunes. Ils laissent en effet supposer que le tramadol aurait également des effets néfastes sur la cognition chez ces derniers.

**En résumé, on peut dire que cette étude menée chez le rongeur vient compléter les résultats déjà retrouvés chez l'Homme, notamment en confirmant le fait que le tramadol seul, en l'absence d'autres médicaments et d'autres pathologies, est capable d'entraîner des troubles des fonctions exécutives chez la souris jeune, saine et non polymédiquée.**

## **VI) Limites de ce travail de thèse**

Nos études réalisées chez l'Homme sont toutes de type transversal et ne permettent donc pas de confirmer les effets à long terme des médicaments. Il est donc nécessaire de renforcer la validité de ces résultats, notamment ceux des effets néfastes à partir d'un niveau seuil de consommation, en effectuant des études longitudinales.

Par ailleurs, notre population est entièrement constituée de participants victimes de chute, ce qui pourrait rendre nos résultats peu généralisables à la population générale. Cependant, étant donné que 30% des personnes âgées de 65 ans ou plus chutent chaque année (Hopewell et al., 2018) et au vu du mode de recrutement de la cohorte CFC qui consistait à inclure des individus ayant chuté dans l'année précédant l'étude, nous avons probablement recruté une partie significative de la population générale des personnes âgées de 65 ans ou plus lors de la période d'inclusion qui a duré 5 ans. Par ailleurs, 37% des chutes décrites dans notre population, étaient sans conséquences médicales. Pour tous les participants, de nombreux critères d'exclusion (voir page 110) ont été appliqués (notamment l'incapacité de marcher sur 15 m sans aide, les maladies qui affectent la posture et les troubles de la vision), permettant ainsi de recruter une population autonome relativement peu à risque de chute.

De plus, les performances moyennes aux tests de TUG et de MMSE témoignent d'une population ayant de bonnes performances cognitives et de marche pour cette tranche d'âge.

Enfin la durée du traitement n'a pas été pris en compte dans les analyses. Cependant on peut considérer que les médicaments étaient consommés plus ou moins de façon chronique (c-à-d, minimum 2 mois avant l'étude). De plus, après le suivi de la consommation des médicaments effectué deux ans après l'étude, peu de participants (17 et 19 %, respectivement en ce qui concerne les médicaments psychotropes et les médicaments anticholinergiques) avaient arrêté la consommation de médicaments, laissant supposer que ces médicaments sont prescrits au long cours.

En ce qui concerne notre étude chez le rongeur, le choix d'administrer une seule dose de tramadol (20 mg/Kg) ne permettait pas d'analyser la relation dose-réponse en ce qui concerne les effets que nous observons sur les fonctions. Les autres études effectuant les effets d'une administration chronique du tramadol sur des fonctions mnésiques ont procédé comme dans notre étude (Hosseini-Shafaribad et al., 2016 ; Azmy et al., 2018 ; Baghishani et al., 2018). Il est clair que la multiplication des doses est un facteur de lourdeur de l'expérimentation non négligeable (nombre d'animaux, durée de l'expérimentation etc..). La démonstration d'un effet dose-dépendant serait cependant un argument plus puissant au regard des prescripteurs. Si une étude avec une gamme de doses de tramadol (voir Mehdizadeh et al., 2017), devra être réalisée prochainement, l'intérêt clinique de nos résultats n'est pas négligeable. En effet la dose de tramadol administrée est une transposition de la dose journalière prescrite aux patients dans l'étude CFC, en nous basant sur la méthode d'extrapolation des doses entre les espèces, précédemment proposée par la FDA.

Par ailleurs, nous n'avons effectué que 15 sessions lors du test d'apprentissage inversé au lieu de tester les souris jusqu'à l'atteinte du critère. Ce choix était cependant motivé par notre objectif d'évaluer l'effet du tramadol et de la scopolamine préférentiellement sur la phase précoce qui est une étape cruciale du test d'apprentissage inversé.

Généralement, dans les tests comportementaux chez l'animal, la motivation est un facteur clé dans la réalisation des tâches. L'on pourrait supposer que le protocole de restriction alimentaire utilisé dans notre étude pour maintenir cette motivation au cours des expériences, aurait pu être impacté par le traitement chronique pharmacologique.

Cependant nous n'avons pas trouvé d'effet, ni du tramadol, ni de la scopolamine sur des paramètres pouvant refléter cette motivation notamment les temps de latence avant les réponses ou avant de récupérer une récompense alimentaire.

Une autre limite à cette étude est l'absence d'estimation des capacités visuelles des souris. Cependant toutes les souris atteignent les critères d'apprentissage aux test comportementaux relativement vite (voir page 210). On pourrait surtout s'interroger sur les effets des traitements chroniques sur la vision. Les effets du tramadol sur l'acuité visuelle n'ont jamais été abordés chez la souris et seuls des troubles mineurs ont été rapportés chez l'Homme (Vidal, 2020). En ce qui concerne la scopolamine, des études antérieures ont montré qu'une administration 30 minutes avant le test (contrairement à 3 heures dans notre étude) pouvait induire une mydriase (Niemegeers et al., 1982 ; Jones and Higgins 1995), pouvant rendre les souris plus sensibles à la lumière et pouvant diminuer les capacités visuelles. Cependant après 7 jours de traitement chronique, nos souris arrivaient toujours à atteindre le critère d'apprentissage au test de discrimination d'une paire de stimuli visuels. Ainsi l'on peut suggérer que les traitements pharmacologiques n'ont que faiblement interagi avec la vision dans notre étude. Il serait néanmoins important de mesurer les capacités visuelles des souris avant leur utilisation dans un test comportemental du système avec écran tactile. Le dispositif du test optomoteur développé par Prusky et ses collaborateurs (2004) est en cours de mise en place au laboratoire et devrait permettre prochainement de mesurer l'acuité visuelle des souris.

## CONCLUSION ET PERSPECTIVES

---



Ce travail de thèse consistait à mieux comprendre le rôle des médicaments psychotropes et des médicaments anticholinergiques dans les troubles de la mobilité et les troubles cognitifs chez les séniors ( $\geq 55$  ans). En utilisant une approche transversale clinique, nous apportons de nouvelles données quant aux effets néfastes des médicaments psychotropes et des médicaments anticholinergiques chez l'Homme. De plus, parmi les médicaments anticholinergiques les plus prescrits dans notre population d'étude, la consommation de tramadol, un antalgique de palier 2, était associée à le plus d'effets néfastes. Par une étude expérimentale chez la souris, nous avons mis en évidence les effets propres du tramadol sur la cognition.

En effet, dans un premier temps dans les études chez l'Homme, nous avons montré que la consommation de 2 psychotropes et/ou d'1 seul médicament anticholinergique par jour était à risque de trouble de la marche et de troubles cognitifs chez les participants à notre étude. Ces résultats devraient alerter les médecins sur la nécessité de prendre des précautions lorsque la prescription d'un nombre de médicaments supérieur à ces niveaux seuils est atteint. Le recours à des traitements alternatifs devrait systématiquement être encouragé. Les effets des médicaments sur la cognition sont d'autant plus importants à prendre en compte qu'ils affectent préférentiellement les fonctions exécutives qui sont déjà atteints par l'effet du vieillissement. De manière intéressante, nos études semblent indiquer que les effets néfastes des médicaments sur la marche passeraient par les fonctions exécutives. Ceci est également important à prendre en compte parce que cet état de fait augmenterait le risque de chute. En cas de consommation de ces deux types de médicaments, c'est donc en priorité les fonctions exécutives qu'il faudrait surveiller de près et évaluer régulièrement. Malheureusement, les fonctions exécutives faisant appel à des actions complexes nouvelles, il est difficile de les évaluer régulièrement par des tests identiques. Il est également important de préciser que ces effets néfastes de la consommation de médicaments que nous avons observés ne concernent pas que des séniors âgés mais également ceux d'un âge compris entre 55 et 65 ans suggérant ainsi que des précautions doivent être prises dans cette population également quant à la prescription de ces médicaments.

Dans un second temps, nous nous sommes attachés à identifier les médicaments qui étaient les plus associés à ces effets néfastes. Ainsi, nous avons d'abord montré chez que chez les séniors ( $\geq 55$  ans), parmi les 4 médicaments anticholinergiques les plus prescrits, la consommation du tramadol, un antalgique de palier 2, était la plus associée à des effets néfastes sur la marche et sur la cognition.

Cependant, la polymédication étant fréquente dans cette population, les effets néfastes observés ne peuvent être attribués à la seule consommation du tramadol. Grâce à une étude expérimentale chez la souris, nous avons montré pour la première fois à notre connaissance qu'une administration chronique de tramadol était à l'origine de troubles de fonctions exécutives. Ces fonctions ont été mesurées dans un test d'apprentissage inversé d'une paire de stimuli visuels, en utilisant le dispositif des chambres automatisées avec écran tactile. Ces nouvelles données sur les effets du tramadol chez la souris suggèreraient que la consommation de ce médicament contribue significativement aux effets néfastes sur la cognition, observés chez les séniors. Ceci devrait susciter au moins la nécessité de limiter la prescription de cet analgésique. De manière intéressante, c'est ce qui a récemment été recommandé par un arrêté du ministère de la santé et des solidarités en France, qui recommande une limitation de la prescription du tramadol à une période de 3 mois. A la lumière de nos résultats, nous proposons que lorsqu'une nouvelle prescription au-delà de ces 3 mois est nécessaire, il serait important, surtout pour les séniors (jeunes comme âgés), d'évaluer la marche et les fonctions cognitives afin d'éviter qu'une nouvelle prescription de tramadol n'expose les personnes qui auraient déjà des troubles de la marche et/ou des fonctions cognitives, à encore plus d'effets néfastes. Dans le cas où la prescription de tramadol ne peut être évitée, une prescription de dose faible devrait être souhaitée, ce qui est recommandé d'ailleurs pour des patients âgés de 75 ans ou plus (AGS, 2009).

Les résultats intéressants obtenus lors de cette thèse nous invitent à envisager quelques perspectives.

En ce qui concerne les études chez l'Homme, nous proposons de confirmer nos résultats dans une étude de type longitudinal. En effet, il serait intéressant de rechercher notamment si la consommation à long terme, de 2 médicaments psychotropes par jour, d'1 seul médicament anticholinergique par jour et /ou du tramadol, est associée aux mêmes effets néfastes sur la marche et sur la cognition, que ceux que nous avons décrits. Ce type d'étude pourra être en partie réalisé à l'aide des données recueillies lors du suivi de 2 ans effectué dans le cadre du protocole CFC mais les données concernant les performances cognitives et de marche n'y sont malheureusement pas disponibles. Cependant, l'occurrence de nouvelles chutes et les changements de consommation médicamenteuse (suppression ou initiation de traitement) ont été récoltés lors de ce suivi et le lien entre la consommation de médicaments et le risque de chute pourra donc être évalué sur une période de 2 ans.

Par ailleurs, il serait également important de tester la validité de l'hypothèse selon laquelle les effets des médicaments psychotropes et des médicaments anticholinergiques passeraient par une action sur la cognition, en utilisant notamment des paradigmes de double-tâche. En effet, dans l'étude CFC, les participants ont été soumis à des tests de marche en situation de simple et de double-tâche, où la marche a été associée à une tâche de poursuite de cibles visuelles. Cette double-tâche s'est déjà révélée très pertinente dans notre laboratoire pour comparer les performances et les mécanismes de compensation lors de la marche en double-tâche entre des sujets jeunes et deux groupes de seniors (jeunes et âgés) (Pothier et al., 2014). Si notre hypothèse se confirme, la consommation des deux types de médicaments étudiés augmenterait le coût d'une double tâche, c'est-à-dire que la perturbation de la marche en double-tâche serait plus marquée lors de la consommation que de la non consommation de ces médicaments.

En outre, si nous nous proposons de vérifier cette hypothèse par des paradigmes de double-tâche chez l'Homme, à ce jour, ce type d'épreuve n'existe pas chez le rongeur. Ce type d'épreuve chez le rongeur pourrait permettre d'évaluer l'effet propre des médicaments sur les performances de marche en situation de simple et en situation de double-tâche, en s'affranchissant notamment de la polymédication fréquente dans la population de l'étude CFC. Ainsi dans la continuité de l'implantation de l'utilisation du dispositif des chambres automatisées avec écran tactile au laboratoire, nous avons initié la mise au point d'une épreuve de double-tâche chez le rongeur, qui n'a pas pu être finalisée et qui n'est donc pas présentée dans cette thèse. A ce jour, nous avons mis au point un système de tapis roulant qui permet à la souris de marcher devant l'écran tactile où il doit parallèlement réaliser une épreuve cognitive. La finition de la mise au point de cette épreuve de double-tâche sera prochainement réalisée au laboratoire. Par ailleurs, ce type d'épreuve, une fois mis en place, pourra servir d'autres problématiques scientifiques. En effet, lors du vieillissement pathologique, les patients ont des déficits marqués dans les paradigmes de double-tâche associant marche et cognition. Cette épreuve, pourra permettre d'affiner les modèles animaux de ces pathologies ou encore d'évaluer l'intérêt thérapeutique de certaines molécules.



## ANNEXES

---



**Liste de médicaments potentiellement inappropriés à la  
pratique médicale française**

---

**Laroche ML, Charmes JP, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly : a French consensus panel list. European Journal of Clinical Pharmacology 2007;63:725-31.**

*Service de Pharmacologie-Toxicologie-Centre de Régional de Pharmacovigilance - Hôpital Dupuytren - CHU de Limoges - 87042 LIMOGES Cedex Service de Soins de Suite Gériatriques - Hôpital Rebeyrol - CHU de Limoges - 87042 LIMOGES Cedex*

*Les médicaments potentiellement inappropriés (MPI) sont des médicaments dont le rapport bénéfice/risque est défavorable par rapport à d'autres solutions thérapeutiques et/ou en raison d'une efficacité douteuse.*

*Les MPI doivent être évités d'une manière générale et dans la mesure du possible chez les personnes **âgées** de 75 ans et plus.*

*Cette liste peut être employée comme un guide de prescription médicamenteuse en gériatrie dans les situations cliniques courantes. L'utilisation des médicaments de cette liste peut être adaptée dans des cas particuliers.*

*Cette liste permet des études épidémiologiques de la qualité de la prescription médicamenteuse en gériatrie.*

**Experts ayant participé à l'élaboration de cette liste :** Dr Martine ALT (Centre Régional de Pharmacovigilance, CHU de Strasbourg), Dr Jean-Pierre CHARMES (Service de Soins de Suite Gériatriques, CHU de Limoges), Dr Claire DESSOUDEIX (Médecin généraliste, Oradour-sur-Vayres), Pr Jean DOUCET (Service de Médecine Interne Gériatrique, CHU de Rouen), Dr Annie FOURRIER (Laboratoire de Pharmacologie, CHU de Bordeaux), Dr Philippe GAERTNER (Pharmacie de ville, Boofzheim), Pr Marie-Claude GUELFY (Pharmacie Hôpital Sainte-Périne, APHP Paris), Dr Alain JEAN (Médecin généraliste, Vitry-sur-Seine), Dr Marie-Josèphe JEAN-PASTOR (Centre Régional de Pharmacovigilance, APHM Marseille), Pr Claude JEANDEL (Service de Gérontologie Clinique, CHU de Montpellier), Pr Jean-Pierre KANTELIP (Centre Régional de Pharmacovigilance, CHU de Besançon), Pr Louis MERLE (Centre Régional de Pharmacovigilance, CHU de Limoges), Pr Jean-Louis MONTASTRUC (Centre Régional de Pharmacovigilance, CHU de Toulouse), Pr François PIETTE (Service de Médecine Interne, APHP Ivry-sur Seine), Dr Jean-Marie VETEL (Service de gériatrie, CH de Le Mans).

*Service de Pharmacologie-Toxicologie-Centre de Régional de Pharmacovigilance - Hôpital Dupuytren - CHU de Limoges - 87042 LIMOGES Cedex Service de Soins de Suite Gériatriques - Hôpital Rebeyrol - CHU de Limoges - 87042 LIMOGES Cedex*

	Critères	Exemples de spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques
<b>Critères avec un rapport bénéfice/risque défavorable</b>				
<i>Antalgiques</i>				
1	Indométacine par voie générale	CHRONOINDOCID, INDOCID, DOLCIDIUM Gé	Effets indésirables neuropsychiques. Prescription de 2 <sup>ème</sup> intention.	Autres AINS sauf phénylbutazone
2	Phénylbutazone	BUTAZOLIDINE	Effets indésirables hématologiques sévères	Autres AINS sauf indométacine par voie générale
3	Association d'au moins deux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)		Pas d'augmentation de l'efficacité et majoration du risque d'effet indésirable.	Un seul AINS
<i>Médicaments ayant des propriétés anticholinergiques</i>				
4	Antidépresseurs imipraminiques : clomipramine, amoxapine, amitriptyline, maprotiline, dosulépine, doxépine, trimipramine, imipramine >	ANAFRANIL, DEFANYL, LAROXYL, ELAVIL, LUDIOMIL, PROTHIADEN, QUITAXON, SURMONTIL, TOFRANIL	Effets anticholinergiques et effets cardiaques sévères. Les antidépresseurs imipraminiques semblent plus efficaces que les 1RS sur certaines dépressions, toutefois le rapport bénéfice/risque chez les personnes âgées est moins favorable. Prescription de 2 <sup>ème</sup> intention.	Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine (1RS), inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)
5	Neuroleptiques phénothiazines : chlorpromazine, fluphénazine, propérialazine, lévomépromazine, pipotiazine, cyamémazine, pérphénazine	LARGACTIL, MODITEN, MODEGATE, NEULEPTIL, NOZINAN, PIPORTIL, TERCIAN, TRILIFAN RETARD	Effets anticholinergiques. Prescription de 2 <sup>ème</sup> intention.	Neuroleptiques non phénothiazines avec une activité anticholinergique moindre (clozapine, rispéridone, olanzapine, amisulpride), meprobamate

Service de Pharmacologie-Toxicologie-Centre de Régional de Pharmacovigilance - Hôpital Dupuytren - CHU de Limoges - 87042 LIMOGES Cedex  
Service de Soins de Suite -> Natriques - Hôpital Rebejrol - CHU de Limoges - 87042 LIMOGES Cedex

	Critères	Exemples de spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques
<b>Critères avec un rapport bénéfice/risque défavorable</b>				
<i>Médicaments ayant des propriétés anticholinergiques</i>				
6	Hypnotiques aux propriétés anticholinergiques : doxylamine, acéprométazine en association, alimémazine	DONORMYL, LIDENE, NOCTRAN, MEPRONIZINE, THERALENE	Effets anticholinergiques et effets négatifs sur la cognition	Hypnotiques benzodiazépines ou apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire, à dose inférieure ou égale à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune
7	Anti-histaminiques H1 : prométhazine, rnéquitazine, alimémazine, carbinoxamine, hydroxyzine, bromphéniramine, dexchlorphéniramine, dexchlorphéniramine-bétaméthasone, cyproheptadine, buclizine	PHENERGAN, PRIMALAN, QUITADRILL, THERALENE, SIROP TEYSSERRE, ALLERGEFON, ATARAX, DIMEGAN, POLARAMINE, CELESTAMINE, PERIACITINE, APHILAN	Effets anticholinergiques, somnolences, vertiges	Cétirizine, desloratadine, loratadine
8	Antispasmodiques avec des propriétés anticholinergiques : oxybutynine, toltérodone, solifénacine	DITROPAN, DRIPTANE, DETRUSITOL, VESICARE	Effets anticholinergiques, doivent être évités dans la mesure du possible	Trospium ou autre médicaments avec moins d'effet anticholinergique
9	Association de médicaments ayant des propriétés anti-cholinergiques		Association dangereuse chez les personnes âgées	Pas d'association
<i>Anxiolytiques, Hypnotiques</i>				
10	Benzodiazépines et apparentés à longue demi-vie (é. 20 heures) : bromazépam, diazépam, chloridiazépoxide, prazépam, clobazam, nordazépam, loflazépate, nitrazépam, flunitrazépam, clorazépate, clorazépate-acépromazine, acéprométazine, estazolam	LEXOMIL, VALIUM, NOVAZAM Gé, LIBRAX, LYSANXIA, URBANYL, NORDAZ, VICTAN, MOGADON, ROHYPNOL, TRANXENE, . NOCTRAN, NUCTALON	Action plus marquée des benzodiazépines à longue demi-vie avec l'âge : augmentation du risque d'effets indésirables (somnolence, chute...)	Benzodiazépines ou apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire, à dose inférieure ou égale à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune

Service de Pharmacologie-Toxicologie-Centre de Régional de Pharmacovigilance - Hôpital Dupuytren - CHU de Limoges - 87042 LIMOGES Cedex  
Service de Soins de Suite Gériatriques — Hôpital Rebejrol — CHU de Limoges — 87042 LIMOGES Cedex

	Critères	Exemples de spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques
<b>Critères avec un rapport bénéfice/risque défavorable</b>				
<i>Antihiyi</i>				
	<i>vertenseurs</i>			
11	Anti-hypertenseurs à action centrale : méthildopa, clonidine, moxonidine, rilménidine, guanfacine	ALDOMET, CATAPRESSAN, PHYSICIENS, HYPERIUM, ESTULIC	Personnes âgées plus sensibles à ces médicaments : effet sédatif central, hypotension, bradycardie, syncope	Autres anti-anthypertenseurs, sauf inhibiteurs des canaux calciques à libération immédiate et réserpine
12	Inhibiteurs des canaux calciques à libération immédiate : nifédipine, nicardipine	ADALATE, LOXEN 20 mg	Hypotension orthostatique, accident coronaire ou cérébral	Autres anti-hypertenseurs, sauf anti-hypertenseurs à action centrale et réserpine
13	Réserpine	TENSIONORME	somnolence, syndrome dépressif et trouble digestif	Tous autres anti-anthypertenseurs, sauf inhibiteurs des canaux calciques à libération immédiate et anti-hypertenseurs à action centrale
<i>Antiarythmiques</i>				
14	Digoxine > 0,125 mg/jour OU digoxine avec concentration plasmatique > 1,2 ng/ml		Personnes âgées plus sensibles à l'action de la digoxine. Il est plus juste de considérer une dose de digoxine qui conduirait à une concentration plasmatique supérieure à 1,2 ng/ml comme inappropriée ; à défaut de cette information, la dose moyenne de 0,125 mg/jour est recommandée pour minimiser le risque d'effet indésirable	Digoxine < 0,125 mg/jour OU digoxine avec concentration plasmatique entre 0,5 et 1,2 ng/ml
15	Disopyramide	ISORYTHM, RYTHMODAN	insuffisances cardiaques et effet anticholinergique	Amiodarone, autres anti-arythmiques

Service de Pharmacologie-Toxicologie-Centre de Régional de Pharmacovigilance - Hôpital Dupuytren - CHU de Limoges - 87042 LIMOGES Cedex  
Service de Soins de Suite Gériatriques - Hôpital Rebejrol - CHU de Limoges - 87042 LIMOGES Cedex

	Critères	Exemples de spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques
<b>Critères avec un rapport bénéfice/risque défavorable</b>				
<i>Antiagrégant plaquettaire</i>				
16	Ticlopidine	TICLID	Effets indésirables hématologiques et hépatiques sévères	Clopidogrel, aspirine
<i>Médicaments gastro-intestinaux</i>				
17	Cimétidine	TAGAMET, STOMEDINE	Confusion, plus d'interactions médicamenteuses qu'avec les autres anti-H2	Inhibiteurs de la pompe à protons, éventuellement autres anti-H2 (ranitidine, famotidine, nizatidine) ayant moins d'interactions médicamenteuses.
18	Laxatifs stimulants : bisacodyl, docusate, huile de ricin, picosulfate, laxatifs anthracéniques à base de cascara, sennosides, bourdaine, séné, aloès du Cap...	CONTALAX, DULCOLAX, PREPACOL, JAMYLENE, FRUCTINES,...	Exacerbation de l'irritation colique	Laxatifs osmotiques
<i>Hypoglycém/anfs</i>				
19	Sulfamides hypoglycémiant à longue durée d'action : carbutamide, glipizide	GLUCIDORAL, OZIDIA LP	Hypoglycémies prolongées	Sulfamides hypoglycémiant à durée d'action courte ou intermédiaire, metformine, inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, insuline
<i>Autres relaxants musculaires</i>				
20	Relaxants musculaires sans effet anticholinergique : méthocarbamol, baclofène, tétrazépam	LUMIRELAX, BACLOFENE, LIORESAL, MYOLASTAN, PANOS, MEGAVIX	Somnolence, chutes et troubles mnésiques (tétrazépam)	Thiocolchicoside, méphénésine

Service de Pharmacologie-Toxicologie-Centre de Régional de Pharmacovigilance - Hôpital Dupuytren - CHU de Limoges - 87042 LIMOGES Cedex  
Service de Soins de Suite Gériatriques - Hôpital Rebejrol - CHU de Limoges - 87042 LIMOGES Cedex

	Critères	Exemples de spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques
<b>Critères avec un rapport bénéfice/risque défavorable</b>				
<i>En fonction de la situation clinique</i>				
21	En cas d'hypertrophie de la prostate, de rétention urinaire chronique : médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (critères 4 à 9, 15, 29, 30, 34)		Augmentation du risque de rétention urinaire aiguë	
22	En cas de glaucome par fermeture de l'angle : médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (critères 4 à 9, 15, 29, 30, 34)		Augmentation du risque de glaucome aigu	
23	En cas d'incontinence urinaire : alpha-bloquants à visée cardiologique : urapidil, prazosine	EUPRESSYL, MEDIATENSYL, MINIPRESS, ALPRESS	Aggravation de l'incontinence urinaire, hypotension orthostatique	
24	En cas de démence : médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (critères 4 à 9, 15, 29, 30, 34), antiparkinsoniens anticholinergiques (trihexyphénidyle, tropatépine, bipéridène), neuroleptiques sauf olanzapine et risperidone, benzodiazépines et apparentés		Aggravation de l'état cognitif du malade	
25	En cas de constipation chronique : médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (critères 4 à 9, 15, 29, 30, 34), anti-hypertenseurs centraux (critère 11)		Risque d'occlusion intestinale, d'hypotension orthostatique avec certains d'entre eux	

Service de Pharmacologie-Toxicologie-Centre de Régional de Pharmacovigilance - Hôpital Dupuytren - CHU de Limoges - 87042 LIMOGES Cedex  
 Service de Soins de Suite Gériatriques - Hôpital Rebejrol - CHU de Limoges - 87042 LIMOGES Cedex

	Critères	Exemples de spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques
<b>Critère avec une efficacité discutable</b>				
26	Vasodilatateurs cérébraux : dihydroergotoxine, dihydroergocryptine, dihydroergocristine, ginkgo biloba, nicergoline, nafidrofuryl, pentoxifylline, piribedil, moxislyte, vinburnine, raubasine-dihydroergocristine, troxerutine-vincamine, vincamine-rutoside, vincamine, piracétam	NOOTROPYL	Pas d'efficacité clairement démontrée, pour la plupart, risque d'hypotension orthostatique et de chutes chez les personnes âgées	Abstention

Service de Pharmacologie-Toxicologie-Centre de Régional de Pharmacovigilance - Hôpital Dupuytren - CHU de Limoges - 87042 LIMOGES Cedex  
 Service de Soins de Suite Gériatriques - Hôpital Rebejrol - CHU de Limoges - 87042 LIMOGES Cedex

	Critères	Exemples de spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques
<b>Critères avec un rapport bénéfice/risque défavorable et une efficacité discutable</b>				
Anx/o/3	<i>rtiques, Hypnotiques</i>			
27	Dose de benzodiazépines et apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire supérieure à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune : lorazépam>3 mg/j, oxazépam>60 mg/j, alprazolam>2 mg/j, triazolam>0,25 mg/j, témazépam>15 mg/j, clonazépam>5 mg/j, loprazolam>0,5 mg/j, lormétazépam>0,5 mg/j, zolpidem> 5 mg/j, zopiclone> 3,75 mg/j	TEMESTA>3 mg/j, EQUITAM >3 mg/j, SERESTA>60 mg/j, XANAX>2 mg/j, HALCION>0,25 mg/j, NORMISON>15mg/j, VERATRAN>5 mg/j, IHAFLANE>0,5 mg/j, NOCTAMIDE>0,5 mg/j, STILNOX> 5 mg/j, IVADAL> 5 mg/j, IMOVANE> 3,75 mg/j	Pas d'amélioration de l'efficacité et plus de risque d'effets indésirables lors de l'augmentation de la dose journalière au-delà de la demi dose proposée chez l'adulte jeune	Benzodiazépines ou apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire, à la dose inférieure ou égale à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune
<b>Médicaments gastro-intestinaux</b>				
28	Méprobamate	KAOLOGEAS	Somnolence, confusion	
29	Antispasmodiques gastro-intestinaux aux propriétés anticholinergiques : tiémonium, scopolamine, clidinium bromure-chlordiazépoxide, dihexyvérine, belladone en association, diphénoxylate-atropine	VISCERALGINE, SCOPODERM, SCOBUREN, LIBRAX, SPASMODEX, GELUMALINE, SUPPOMALINE, DIARSED	Pas d'efficacité clairement démontrée, des effets indésirables anticholinergiques	Phloroglucinol, mébévérine

Service de Pharmacologie-Toxicologie-Centre de Régional de Pharmacovigilance - Hôpital Dupuytren - CHU de Limoges - 87042 LIMOGES Cedex  
Service de Soins de Suite Gériatriques - Hôpital Rebejrol - CHU de Limoges - 87042 LIMOGES Cedex

	Critères	Exemples de spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques
<b>Critères avec un rapport bénéfice/risque défavorable et une efficacité discutable</b>				
<i>Autres médicaments aux propriétés anti-cholinergiques</i>				
30	Anti-nauséux, anti-rhinite, anti-tussif, anti-vertigineux ayant des propriétés anticholinergiques : buclizine, diméthylhydrate, diphenhydramine, métopimazine, alizapride, méclozine, piméthixène, prométhazine, oxoméramine, phéniramine, diphenhydramine en association, triprolidine en association, chlorphénamine...	APHILAN, DRAMAMINE, MERCALM, NAUSICALM, NAUTAMINE, VOGALENE, VOGALIB, PLITICAN, AGYRAX, CALMIXENE, RHINATHIOL, PROMETHAZINE, FLUISEDAL, TRANSMER, TUSSISEDAL, TOPLEXIL, FERVEX, ACTI FED jour et nuit, ACTIFED RHUME, HUMEX RHUME, RHINOFEBRAL,...	Pas d'efficacité clairement démontrée syndromes anticholinergiques, confusions et sédation	- pour les rhinites : abstention, sérum physiologique, - pour les nausées : dompéridone - pour les vertiges : béta-histine, acétyl-leucine - pour les toux : antitussifs non opiacés, non antihistaminiques (clobutinol, oléxadine)
	**			
<b>Antiagrégant plaquettaire</b>				
31	Dipyridamole	ASASANTINE, CLERIDIUM, PERSANTINE, CORONARINE, PROTANGIX	Moins efficace que l'aspirine, action vasodilatatrice à l'origine d'hypotension orthostatique	Antiagrégants plaquettaire sauf ticlopidine

Service de Pharmacologie-Toxicologie-Centre de Régional de Pharmacovigilance - Hôpital Dupuytren - CHU de Limoges - 87042 LIMOGES Cedex  
Service de Soins de Suite Gériatriques - Hôpital Rebejrol - CHU de Limoges - 87042 LIMOGES Cedex

	Critères	Exemples de spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques
<b>Critères avec un rapport bénéfice/risque défavorable et une efficacité discutable</b>				
<i>Antimicrobien</i>				
32	Nitrofurantoïne	FURADANTINE, FURADOINE, MICRODOINE	Traitement de l'infection urinaire non compliquée symptomatique de la personne âgée, peut être à l'origine d'insuffisance rénale, de pneumopathie, de neuropathie périphérique, de réaction allergique. En cas d'emploi prolongé, apparition de résistances	Antibiotique à élimination rénale adapté à l'antibiogramme
<i>Associations médicamenteuses</i>				
33	Association de deux ou plus de deux psychotropes de la même classe pharmacothérapeutique : 2 ou plus de 2 benzodiazépines ou apparentés ; 2 ou plus de 2 neuroleptiques ; 2 ou plus de deux antidépresseurs		Pas d'amélioration de l'efficacité et plus de risque d'effets indésirables	Pas d'association
34	Association de médicaments ayant des propriétés anticholinergiques avec des anticholinestérasiques		Association non logique puisqu'elle conduit à donner conjointement un médicament bloquant les récepteurs muscariniques et un médicament qui élève le taux d'acétylcholine au niveau synaptique. Existence d'effets anticholinergiques, diminution de l'efficacité des anticholinestérasiques	Pas d'association

Service de Pharmacologie-Toxicologie-Centre de Régional de Pharmacovigilance - Hôpital Dupuytren - CHU de Limoges - 87042 LIMOGES Cedex  
 Service de Soins de Suite Gériatriques - Hôpital Rebejrol - CHU de Limoges - 87042 LIMOGES Cedex

Tableau 2 Échelle du risque cognitif lié aux anticholinergiques (Anticholinergic Cognitive Burden [ACB]).

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

**Tableau 3** Échelle des médicaments anticholinergiques (Anticholinergic Drug Scale [ADS]).

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

**Tableau 1** Échelle du risque anticholinergique (Anticholinergic Risk Scale [ARS]).

3 points	2 points	1 point
Amitriptyline	Amantadine	Carbidopa-levodopa
Atropine	Baclophène	Entacapone
Benzotropine mésylate	Cetirizine	Halopéridol
Chlorphéniramine	Cimetidine	Méthocarbamol
Chlorpromazine	Clozapine	Métoclopramide
Cyproheptadine	Cyclobenzaprine	Mirtazapine
Dicyclomine	Désipramine	Paroxétine
Diphenhydramine	Lopéramide	Pramipexole
Fluphénazine	Loratadine	Quiétapine
Hydroxizine	Nortriptyline	Ranitidine
Hyoscyamine	Olanzapine	Risperidone
Imipramine	Prochlorpérazine	Sélegiline
Méclizine	Pseudoéphédrine	Trazodone
Oxybutynine	Triprolone	Ziprazidone
Perphénazine	Toltérodine	
Prométhazine		
Thioridazine		
Thiothixène		
Tizanidine		
Trifluopérazine		

<b>MINI MENTAL STATE EXAMINATION (M.M.S.E)</b>	Etiquette du patient
Date : .....	
Évalué(e) par : .....	
Niveau socio-culturel .....	

**ORIENTATION**

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.

Quelle est la date complète d'aujourd'hui ? .....

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

- |                                  |        |                              |        |
|----------------------------------|--------|------------------------------|--------|
|                                  | !0ou1! |                              | !0ou1! |
| 1. en quelle année sommes-nous ? | !___!  | 4. Quel jour du mois ?       | !___!  |
| 2. en quelle saison ?            | !___!  | 5. Quel jour de la semaine ? | !___!  |
| 3. en quel mois ?                | !___!  |                              |        |
- ☞ Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous nous trouvons.
- |  |       |
|--|-------|
|  | !___! |
| 6. Quel est le nom de l'Hôpital où nous sommes ?                       | !___! |
| 7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?                                  | !___! |
| 8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ? | !___! |
| 9. Dans quelle province ou région est situé ce département ?           | !___! |
| 10. A quel étage sommes-nous ici ?                                     | !___! |

**APPRENTISSAGE**

☞ Je vais vous dire 3 mots ; je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les demanderai tout à l'heure.

- |            |         |           |    |         |  |       |
|------------|---------|-----------|----|---------|--|-------|
| 11. Cigare | [citron | [fauteuil |    |         |  |       |
| 12. fleur  | ou      | [clé      | ou | [tulipe |  | !___! |
| 13. porte  |         | [ballon   |    | [canard |  | !___! |

Répéter les 3 mots.

**ATTENTION ET CALCUL**

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

- |        |   |       |  |  |  |
|--------|---|-------|--|--|--|
|        |   |       |  |  |  |
| 14. 93 | ! | !___! |  |  |  |
| 15. 86 | ! | !___! |  |  |  |
| 16. 79 | ! | !___! |  |  |  |
| 17. 72 | ! | !___! |  |  |  |
| 18. 65 | ! | !___! |  |  |  |

☞ Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander : « voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers » : E D N O M.

**RAPPEL**

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

- |            |         |           |    |         |  |       |
|------------|---------|-----------|----|---------|--|-------|
| 19. Cigare | [citron | [fauteuil |    |         |  |       |
| 20. fleur  | ou      | [clé      | ou | [tulipe |  | !___! |
| 21. porte  |         | [ballon   |    | [canard |  | !___! |

**LANGAGE**

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

☞ Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « écoutez bien et faites ce que je vais vous dire » (consignes à formuler en une seule fois) :

- |   |  |  |  |  |       |
|---|--|--|--|--|-------|
| 25. prenez cette feuille de papier avec la main droite. |  |  |  |  |       |
| 26. Pliez-la en deux.                                   |  |  |  |  | !___! |
| 27. et jetez-la par terre ».                            |  |  |  |  | !___! |

☞ Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :

- |                                 |  |  |  |  |       |
|---------------------------------|--|--|--|--|-------|
| 28. «faites ce qui est écrit ». |  |  |  |  |       |
|                                 |  |  |  |  | !___! |

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

- |   |  |  |  |  |       |
|---|--|--|--|--|-------|
| 29. voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. » |  |  |  |  |       |
|   |  |  |  |  | !___! |

**PRAXIES CONSTRUCTIVES.**

☞ Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander :

- |   |  |  |  |  |       |
|---|--|--|--|--|-------|
| 30. « Voulez-vous recopier ce dessin ». |  |  |  |  |       |
|   |  |  |  |  | !___! |



**SCORE TOTAL (0 à 30) !\_\_\_!**



## Trail Making Test (TMT) Parts A & B

### **Instructions:**

Both parts of the Trail Making Test consist of 25 circles distributed over a sheet of paper. In Part A, the circles are numbered 1 – 25, and the patient should draw lines to connect the numbers in ascending order. In Part B, the circles include both numbers (1 – 13) and letters (A – L); as in Part A, the patient draws lines to connect the circles in an ascending pattern, but with the added task of alternating between the numbers and letters (i.e., 1-A-2-B-3-C, etc.). The patient should be instructed to connect the circles as quickly as possible, without lifting the pen or pencil from the paper. Time the patient as he or she connects the "trail." If the patient makes an error, point it out immediately and allow the patient to correct it. Errors affect the patient's score only in that the correction of errors is included in the completion time for the task. It is unnecessary to continue the test if the patient has not completed both parts after five minutes have elapsed.

- Step 1: Give the patient a copy of the Trail Making Test Part A worksheet and a pen or pencil.
- Step 2: Demonstrate the test to the patient using the sample sheet (Trail Making Part A – *SAMPLE*).
- Step 3: Time the patient as he or she follows the "trail" made by the numbers on the test.
- Step 4: Record the time.
- Step 5: Repeat the procedure for Trail Making Test Part B.

### **Scoring:**

Results for both TMT A and B are reported as the number of seconds required to complete the task; therefore, higher scores reveal greater impairment.

	<b>Average</b>	<b>Deficient</b>	<b>Rule of Thumb</b>
<b>Trail A</b>	29 seconds	> 78 seconds	Most in 90 seconds
<b>Trail B</b>	75 seconds	> 273 seconds	Most in 3 minutes

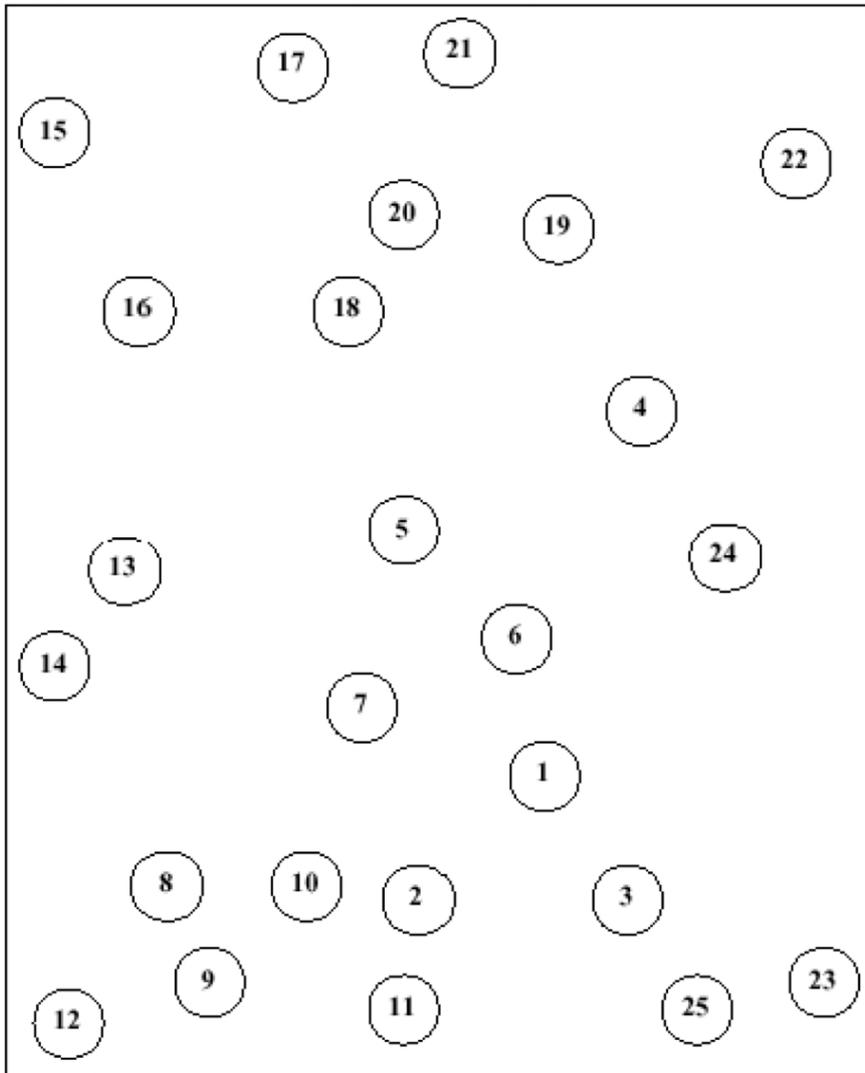
### **Sources:**

- Corrigan JD, Hinkeldey MS. Relationships between parts A and B of the Trail Making Test. *J Clin Psychol.* 1987;43(4):402–409.
- Gaudino EA, Geisler MW, Squires NK. Construct validity in the Trail Making Test: what makes Part B harder? *J Clin Exp Neuropsychol.* 1995;17(4):529-535.
- Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. *Neuropsychological Assessment.* 4th ed. New York: Oxford University Press; 2004.
- Reitan RM. Validity of the Trail Making test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills.* 1958;8:271-276.

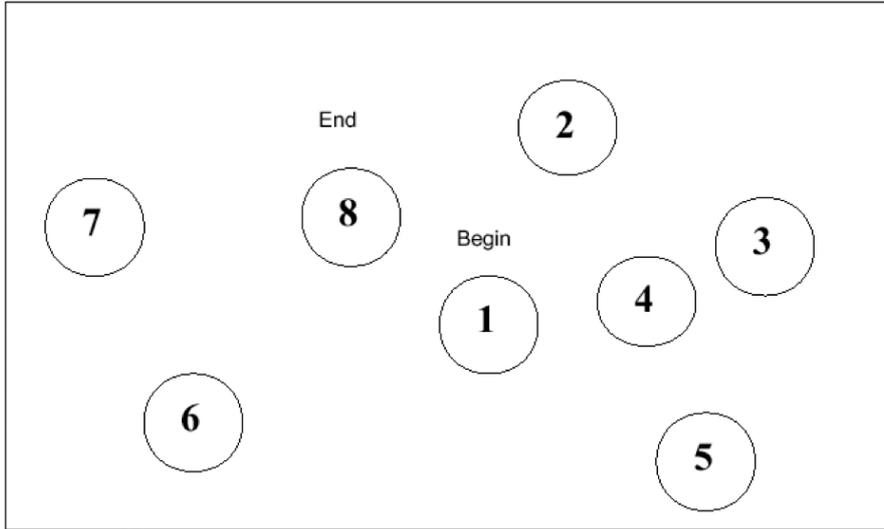
**Trail Making Test Part A**

Patient's Name: \_\_\_\_\_

Date: \_\_\_\_\_



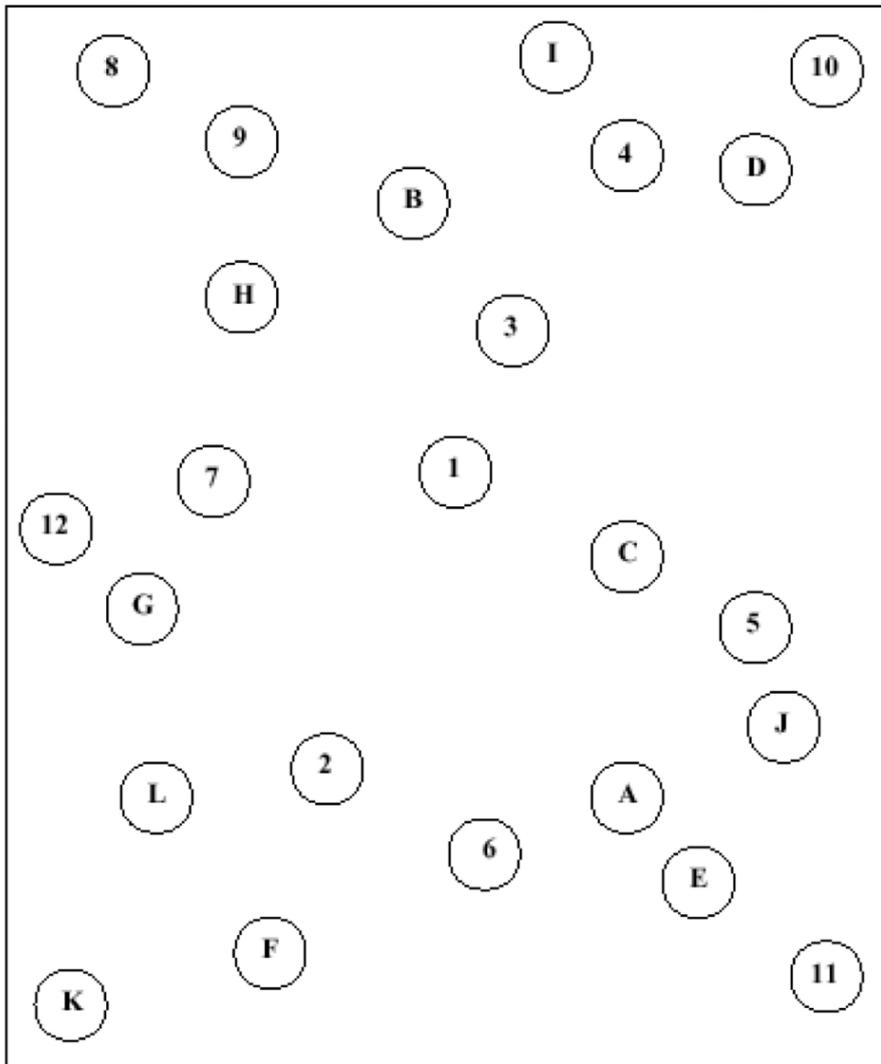
**Trail Making Test Part A – SAMPLE**



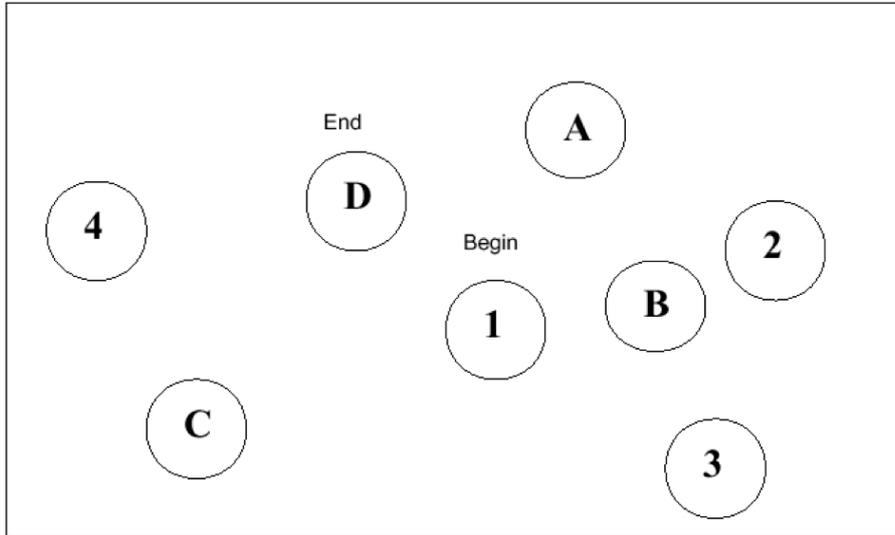
**Trail Making Test Part B**

Patient's Name: \_\_\_\_\_

Date: \_\_\_\_\_



**Trail Making Test Part B – SAMPLE**



Effets secondaires indésirables du tramadol (VIDAL, 2020)

Très fréquents (1 patient sur 10)	Fréquents (1 à 10 patient sur 100)	Rares (1 à 10 patient sur 1000)	Très rares (1 à 10 patient sur 10 000)	Fréquence indéterminée
--------------------------------------	---------------------------------------	------------------------------------	---	------------------------

<b>Affections du système immunitaire</b>		Réactions allergiques (à type d'urticaire, d'œdème de Quincke, de bronchospasme ainsi que des cas exceptionnels de choc anaphylactique pouvant être fatal)		
<b>Affections du système nerveux central</b>	Somnolence, céphalées, vertiges, hypersudation, sensation de malaise	Syncope, contractions musculaires involontaires		
<b>Affections cardiaques</b>		Tachycardie, hypotension, palpitations, élévation de la pression artérielle		
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Nausées, vomissements, bouche sèche, constipation	Douleurs abdominales		
<b>Affections cutanées et des tissus sous-cutanés</b>		Rash cutané		
<b>Affections urinaires et rénales</b>		Troubles mictionnels à type de dysurie et/ou de rétention urinaire		
<b>Affections visuelles</b>		Troubles mineurs de la vision		

Très fréquents (1 patient sur 10)	Fréquents (1 à 10 patient sur 100)	Rares (1 à 10 patient sur 1000)	Très rares (1 à 10 patient sur 10 000)	Fréquence indéterminée
--------------------------------------	---------------------------------------	------------------------------------	---	------------------------

<b>Affections hépatobiliaires</b>		Cholestase (tramadol seul) ; Cytolyse hépatique (surtout en association au paracétamol) ; Elévation des enzymes hépatiques		
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		Troubles de la fréquence respiratoire. Une dépression respiratoire peut survenir si les doses administrées dépassent largement les doses recommandées ou si d'autres médicaments déprimeurs centraux sont administrés de façon concomitante		
<b>Affections générales et anomalies au site d'administration</b>		Asthénie, euphorie		
<b>Affections psychiatriques</b>		Symptômes de sevrage (attaque de panique, anxiété sévère, hallucination, paresthésies, acouphènes, autres troubles du SNC)		
<b>Affections de métabolisme et de la nutrition</b>		Hypoglycémie, Hyponatrémie		



## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---



2004 Mosby's Drug Consult. 2004. St. Louis, Mo.: Mosby.

- « A Critical Appraisal of the What-Where-When Episodic-like Memory Test in Rodents: Achievements, Caveats and Future Directions | Elsevier Enhanced Reader ». s. d. Consulté le 2 septembre 2020. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2015.04.002>.
- « A Review of the Neuropsychological Effects of Commonly Used Prescription Medications - PubMed ». s. d. Consulté le 3 juin 2020. <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/14590642/>.
- Aalto, Ulla Liisa, Hanna-Maria Roitto, Harriet Finne-Soveri, Hannu Kautiainen, et Kaisu Pitkälä. 2018. « Use of Anticholinergic Drugs and Its Relationship With Psychological Well-Being and Mortality in Long-Term Care Facilities in Helsinki ». *Journal of the American Medical Directors Association* 19 (6): 511-15. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.11.013>.
- Abizanda Soler, Pedro, Gema Paterna Mellinas, Esther Martínez Sánchez, et Esther López Jiménez. 2010. « [Comorbidity in the elderly: utility and validity of assessment tools] ». *Revista Espanola De Geriatria Y Gerontologia* 45 (4): 219-28. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2009.10.009>.
- Abraha, Iosief, Alfonso Cruz-Jentoft, Roy L Soiza, Denis O'Mahony, et Antonio Cherubini. 2015. « Evidence of and recommendations for non-pharmacological interventions for common geriatric conditions: the SENATOR-ONTOP systematic review protocol ». *BMJ Open* 5 (1). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-007488>.
- « Activité physique et prévention des chutes chez les personnes âgées ». s. d. Inserm - La science pour la santé. Consulté le 4 octobre 2020. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/expertises-collectives/activite-physique-et-prevention-chutes-chez-personnes-agees>.
- Aghajianpour, Fakhroddin, Mahdi Eskandarian Boroujeni, Ali Jahanian, Reza Soltani, Samira Ezi, Aysan Khatmi, Mohammad-Amin Abdollahifar, et al. 2020. « Tramadol: A Potential Neurotoxic Agent Affecting Prefrontal Cortices in Adult Male Rats and PC-12 Cell Line ». *Neurotoxicity Research*, mai. <https://doi.org/10.1007/s12640-020-00214-z>.
- Agostini, Joseph V., Ling Han, et Mary E. Tinetti. 2004. « The Relationship between Number of Medications and Weight Loss or Impaired Balance in Older Adults ». *Journal of the American Geriatrics Society* 52 (10): 1719-23. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2004.52467.x>.
- Ai, Levey. 1996. « Muscarinic Acetylcholine Receptor Expression in Memory Circuits: Implications for Treatment of Alzheimer Disease ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 26 novembre 1996. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.24.13541>.
- Aigner, T. G., D. L. Walker, et M. Mishkin. 1991. « Comparison of the Effects of Scopolamine Administered before and after Acquisition in a Test of Visual Recognition Memory in Monkeys ». *Behavioral and Neural Biology* 55 (1): 61-67. [https://doi.org/10.1016/0163-1047\(91\)80127-z](https://doi.org/10.1016/0163-1047(91)80127-z).
- Al-Haideri, Yahya A. A. 2013. « Comparison of Local Anesthetic Efficacy of Tramadol Hydrochloride (with Adrenaline) versus Plain Tramadol Hydrochloride in the Extraction of Upper Molar Teeth ». *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 71 (12): 2035-38. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2013.08.009>.
- Allan, Louise M., Clive G. Ballard, Elise N. Rowan, et Rose Anne Kenny. 2009. « Incidence and Prediction of Falls in Dementia: A Prospective Study in Older People ». *PloS One* 4 (5): e5521. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005521>.
- Alpérovitch, Annick, Philippe Amouyel, Jean-François Dartigues, Pierre Ducimetière, Bernard Mazoyer, Karen Ritchie, et Christophe Tzourio. 2002. « Les études épidémiologiques sur le vieillissement en France : de l'étude Paquid à l'étude des Trois Cités ». *Comptes Rendus Biologies, Longevité et vieillissement*, 325 (6): 665-72. [https://doi.org/10.1016/S1631-0691\(02\)01476-2](https://doi.org/10.1016/S1631-0691(02)01476-2).
- Al-Yahya, Emad, Helen Dawes, Lesley Smith, Andrea Dennis, Ken Howells, et Janet Cockburn. 2011. « Cognitive Motor Interference While Walking: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 35 (3): 715-28. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.08.008>.
- Amboni, Marianna, Paolo Barone, et Jeffrey M. Hausdorff. 2013. « Cognitive Contributions to Gait and Falls: Evidence and Implications ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 28 (11): 1520-33. <https://doi.org/10.1002/mds.25674>.
- Ambrose, Anne Felicia, Geet Paul, et Jeffrey M. Hausdorff. 2013. « Risk Factors for Falls among Older Adults: A Review of the Literature ». *Maturitas* 75 (1): 51-61. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.02.009>.

- American Geriatrics Society Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. 2009. « Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons ». *Journal of the American Geriatrics Society* 57 (8): 1331-46. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2009.02376.x>.
- Ancelin, Marie L., Sylvaine Artero, Florence Portet, Anne-Marie Dupuy, Jacques Touchon, et Karen Ritchie. 2006. « Non-Degenerative Mild Cognitive Impairment in Elderly People and Use of Anticholinergic Drugs: Longitudinal Cohort Study ». *BMJ (Clinical Research Ed.)* 332 (7539): 455-59. <https://doi.org/10.1136/bmj.38740.439664.DE>.
- Andre, Laurine, Adeline Gallini, François Montastruc, Nicola Coley, Jean-Louis Montastruc, Bruno Vellas, Sandrine Andrieu, Virginie Gardette, et MAPT/DSA study group. 2018. « Anticholinergic Exposure and Cognitive Decline in Older Adults: Effect of Anticholinergic Exposure Definitions in a 3-Year Analysis of the Multidomain Alzheimer Preventive Trial (MAPT) Study ». *British Journal of Clinical Pharmacology*, août. <https://doi.org/10.1111/bcp.13734>.
- Andre, Laurine, Adeline Gallini, François Montastruc, Jean-Louis Montastruc, Antoine Piau, Maryse Lapeyre-Mestre, et Virginie Gardette. 2019. « Association between Anticholinergic (Atropinic) Drug Exposure and Cognitive Function in Longitudinal Studies among Individuals over 50 Years Old: A Systematic Review ». *European Journal of Clinical Pharmacology* 75 (12): 1631-44. <https://doi.org/10.1007/s00228-019-02744-8>.
- Andrés, Pilar, Chiara Guerrini, Louise H. Phillips, et Timothy J. Perfect. 2008. « Differential Effects of Aging on Executive and Automatic Inhibition ». *Developmental Neuropsychology* 33 (2): 101-23. <https://doi.org/10.1080/87565640701884212>.
- Asinof, Samuel K., et Tracie A. Paine. 2014. « The 5-Choice Serial Reaction Time Task: A Task of Attention and Impulse Control for Rodents ». *Journal of Visualized Experiments : JoVE*, no 90 (août). <https://doi.org/10.3791/51574>.
- Assef, Ellen Carolina dos Santos, Alessandra Gotuzo Seabra Capovilla, et Fernando Cesar Capovilla. 2007. « Computerized Stroop Test to Assess Selective Attention in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder ». *The Spanish Journal of Psychology* 10 (1): 33-40. <https://doi.org/10.1017/s1138741600006296>.
- Atri, Alireza, Seth Sherman, Kenneth A. Norman, Brenda A. Kirchoff, Marlene M. Nicolas, Michael D. Greicius, Steven C. Cramer, Hans C. Breiter, Michael E. Hasselmo, et Chantal E. Stern. 2004. « Blockade of Central Cholinergic Receptors Impairs New Learning and Increases Proactive Interference in a Word Paired-Associate Memory Task ». *Behavioral Neuroscience* 118 (1): 223-36.
- Attoh-Mensah, Elpidio, Gilles Loggia, Pascale Schumann-Bard, Rémy Morello, Pablo Descatoire, Christian Marcelli, et Chantal Chavoix. 2020. « Adverse Effects of Anticholinergic Drugs on Cognition and Mobility: Cutoff for Impairment in a Cross-Sectional Study in Young-Old and Old-Old Adults ». *Drugs & Aging* 37 (4): 301-10. <https://doi.org/10.1007/s40266-019-00743-z>.
- Avila-Funes, José Alberto, Hélène Amieva, Pascale Barberger-Gateau, Mélanie Le Goff, Nadine Raoux, Karen Ritchie, Isabelle Carrière, et al. 2009. « Cognitive Impairment Improves the Predictive Validity of the Phenotype of Frailty for Adverse Health Outcomes: The Three-City Study ». *Journal of the American Geriatrics Society* 57 (3): 453-61. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.02136.x>.
- Azmy, Shima M., Mai A. Abd El Fattah, Sahar S. Abd El-Rahman, Somia A. Nada, Omar M. E. Abdel Salam, Mohammed F. El-Yamany, et Noha N. Nassar. 2018. « Does Nicotine Impact Tramadol Abuse? Insights from Neurochemical and Neurobehavioral Changes in Mice ». *Neurotoxicology* 67: 245-58. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2018.06.004>.
- Baghishani, Farideh, Abbas Mohammadipour, Hossain Hosseinzadeh, Mahmoud Hosseini, et Alireza Ebrahimzadeh-Bideskan. 2018. « The Effects of Tramadol Administration on Hippocampal Cell Apoptosis, Learning and Memory in Adult Rats and Neuroprotective Effects of Crocin ». *Metabolic Brain Disease* 33 (3): 907-16. <https://doi.org/10.1007/s11011-018-0194-6>.
- Baldacchino, A., D. J. K. Balfour, F. Passetti, G. Humphris, et K. Matthews. 2012. « Neuropsychological Consequences of Chronic Opioid Use: A Quantitative Review and Meta-Analysis ». *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 36 (9): 2056-68. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.06.006>.
- Bamigbade, T. A., C. Davidson, R. M. Langford, et J. A. Stamford. 1997. « Actions of Tramadol, Its Enantiomers and Principal Metabolite, O-Desmethyltramadol, on Serotonin (5-HT) Efflux and Uptake in the Rat Dorsal Raphe Nucleus ». *British Journal of Anaesthesia* 79 (3): 352-56. <https://doi.org/10.1093/bja/79.3.352>.
- Barbosa, Joana, Juliana Faria, Sandra Leal, Luís Pedro Afonso, João Lobo, Odília Queirós, Roxana Moreira, Félix Carvalho, et Ricardo Jorge Dinis-Oliveira. 2017. « Acute Administration of Tramadol and Tapentadol at Effective Analgesic and Maximum Tolerated Doses Causes Hepato- and Nephrotoxic Effects in Wistar Rats ». *Toxicology* 389: 118-29. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2017.07.001>.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Bareis, Natalie, Trisha A. Sando, Briana Mezuk, et Steven A. Cohen. 2018. « Association between psychotropic medication polypharmacy and an objective measure of balance impairment among middle-aged adults: Results from the US National Health and Nutrition Examination Survey ». *CNS drugs* 32 (9): 863-71. <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0542-4>.
- « Baromètre santé 2010 ». s. d. Consulté le 29 février 2020. /etudes-et-enquetes/barometres-de-sante-publique-france/barometre-sante-2010.
- Bartus, Raymond T. 2000. « On Neurodegenerative Diseases, Models, and Treatment Strategies: Lessons Learned and Lessons Forgotten a Generation Following the Cholinergic Hypothesis ». *Experimental Neurology* 163 (2): 495-529. <https://doi.org/10.1006/exnr.2000.7397>.
- Bassiony, Medhat M., Usama M. Youssef, Mervat S. Hassan, Ghada M. Salah El-Deen, Hayam El-Gohari, Mohamed Abdelghani, Ahmed Abdalla, et Dalia H. Ibrahim. 2017. « Cognitive Impairment and Tramadol Dependence ». *Journal of Clinical Psychopharmacology* 37 (1): 61-66. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000617>.
- Bayot, Madli, Kathy Dujardin, Céline Tard, Luc Defebvre, Cédric T. Bonnet, Etienne Allart, et Arnaud Delval. 2018. « The Interaction between Cognition and Motor Control: A Theoretical Framework for Dual-Task Interference Effects on Posture, Gait Initiation, Gait and Turning ». *Neurophysiologie Clinique = Clinical Neurophysiology* 48 (6): 361-75. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2018.10.003>.
- Beakley, Burton D., Adam M. Kaye, et Alan D. Kaye. 2015. « Tramadol, Pharmacology, Side Effects, and Serotonin Syndrome: A Review ». *Pain Physician* 18 (4): 395-400.
- Beauchet, Olivier, Cédric Annweiler, Michele L. Callisaya, Anne-Marie De Cock, Jorunn L. Helbostad, Reto W. Kressig, Velandai Srikanth, et al. 2016. « Poor Gait Performance and Prediction of Dementia: Results From a Meta-Analysis ». *Journal of the American Medical Directors Association* 17 (6): 482-90. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2015.12.092>.
- Beauchet, Olivier, John Barden, Teresa Liu-Ambrose, Victoria L. Chester, Cedric Annweiler, Tony Szturm, Sébastien Grenier, et al. 2016. « Anti-Dementia Drugs, Gait Performance and Mental Imagery of Gait: A Non-Randomized Open-Label Trial ». *Drugs & Aging* 33 (9): 665-73. <https://doi.org/10.1007/s40266-016-0391-0>.
- Beauchet, Olivier, et Gilles Berrut. 2006. « [Gait and dual-task: definition, interest, and perspectives in the elderly] ». *Psychologie & Neuropsychiatrie Du Vieillessement* 4 (3): 215-25.
- Beauchet, Olivier, Cyrille P. Launay, John Barden, Teresa Liu-Ambrose, Victoria L. Chester, Tony Szturm, Sébastien Grenier, et al. 2017. « Association Between Falls and Brain Subvolumes: Results from a Cross-Sectional Analysis in Healthy Older Adults ». *Brain Topography* 30 (2): 272-80. <https://doi.org/10.1007/s10548-016-0533-z>.
- Belleville, Sylvie, Nancie Rouleau, et Martial Van der Linden. 2006. « Use of the Hayling Task to Measure Inhibition of Prepotent Responses in Normal Aging and Alzheimer's Disease ». *Brain and Cognition* 62 (2): 113-19. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2006.04.006>.
- Berdot, Sarah, Marion Bertrand, Jean-François Dartigues, Annie Fourier, Béatrice Tavernier, Karen Ritchie, et Annick Alperovitch. 2009. « Inappropriate Medication Use and Risk of Falls--a Prospective Study in a Large Community-Dwelling Elderly Cohort ». *BMC Geriatrics* 9 (juillet): 30. <https://doi.org/10.1186/1471-2318-9-30>.
- Berg, W. P., H. M. Alessio, E. M. Mills, et C. Tong. 1997. « Circumstances and Consequences of Falls in Independent Community-Dwelling Older Adults ». *Age and Ageing* 26 (4): 261-68. <https://doi.org/10.1093/ageing/26.4.261>.
- Bergen, Gwen, Mark R. Stevens, et Elizabeth R. Burns. 2016. « Falls and Fall Injuries Among Adults Aged ≥65 Years - United States, 2014 ». *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report* 65 (37): 993-98. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6537a2>.
- Bertin, P., L. Becquemont, E. Corruble, G. Derumeaux, B. Falissard, O. Hanon, M. Pinget, et F. Forette. 2013. « The Therapeutic Management of Chronic Pain in Ambulatory Care Patients Aged 65 and over in France: The S.AGES Cohort. Baseline Data ». *The Journal of Nutrition, Health & Aging* 17 (8): 681-86. <https://doi.org/10.1007/s12603-013-0338-7>.
- Bessot, Nicolas, Pierre Denise, Michel Toupet, Christian Van Nechel, et Chantal Chavoix. 2012. « Interference between Walking and a Cognitive Task Is Increased in Patients with Bilateral Vestibular Loss ». *Gait & Posture* 36 (2): 319-21. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2012.02.021>.
- Best, O., D. Gnjidic, S. N. Hilmer, V. Naganathan, et A. J. McLachlan. 2013. « Investigating Polypharmacy and Drug Burden Index in Hospitalised Older People ». *Internal Medicine Journal* 43 (8): 912-18. <https://doi.org/10.1111/imj.12203>.
- Beuscart, Jean-Baptiste, Corinne Dupont, Marie-Margueritte Defebvre, et Francois Puisieux. 2014. « Potentially inappropriate medications (PIMs) and anticholinergic levels in the elderly: A population based study in a French region ». *Archives of Gerontology and Geriatrics* 59 (3): 630-35. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2014.08.006>.

- Beuscart, Jean-Baptiste, Ségolène Petit, Sophie Gautier, Patrick Wierre, Thibaut Balcaen, Jean-Marc Lefebvre, Nicolas Kambia, et al. 2019a. « Polypharmacy in Older Patients: Identifying the Need for Support by a Community Pharmacist ». *BMC Geriatrics* 19 (1): 277. <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1276-y>.
- . 2019b. « Polypharmacy in older patients: identifying the need for support by a community pharmacist ». *BMC Geriatrics* 19 (octobre). <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1276-y>.
- Bigal, Luisa M., Kristen Bibeau, et Stephanie Dunbar. 2019. « Tramadol Prescription over a 4-Year Period in the USA ». *Current Pain and Headache Reports* 23 (10): 76. <https://doi.org/10.1007/s11916-019-0777-x>.
- Billioti de Gage, Sophie, Bernard Bégaud, Fabienne Bazin, Hélène Verdoux, Jean-François Dartigues, Karine Pérès, Tobias Kurth, et Antoine Pariente. 2012. « Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study ». *The BMJ* 345 (septembre). <https://doi.org/10.1136/bmj.e6231>.
- Billioti de Gage, Sophie, Yola Moride, Thierry Ducruet, Tobias Kurth, Hélène Verdoux, Marie Tournier, Antoine Pariente, et Bernard Bégaud. 2014. « Benzodiazepine Use and Risk of Alzheimer's Disease: Case-Control Study ». *BMJ (Clinical Research Ed.)* 349 (septembre): g5205. <https://doi.org/10.1136/bmj.g5205>.
- Billioti de Gage, Sophie, Antoine Pariente, et Bernard Bégaud. 2015a. « Is There Really a Link between Benzodiazepine Use and the Risk of Dementia? ». *Expert Opinion on Drug Safety* 14 (5): 733-47. <https://doi.org/10.1517/14740338.2015.1014796>.
- Binder, Sonja, Ekrem Dere, et Armin Zlomuzica. 2015. « A Critical Appraisal of the What-Where-When Episodic-like Memory Test in Rodents: Achievements, Caveats and Future Directions ». *Progress in Neurobiology* 130 (juillet): 71-85. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2015.04.002>.
- Blalock, Susan J., John E. Byrd, Richard A. Hansen, Thespina J. Yamanis, Katherine McMullin, Brenda M. DeVellis, Robert F. DeVellis, et al. 2005. « Factors Associated with Potentially Inappropriate Drug Utilization in a Sample of Rural Community-Dwelling Older Adults ». *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy* 3 (3): 168-79.
- Bloch, F., M. Thibaud, B. Dugué, C. Brèque, A. S. Rigaud, et G. Kemoun. 2010. « Episodes of Falling among Elderly People: A Systematic Review and Meta-Analysis of Social and Demographic Pre-Disposing Characteristics ». *Clinics (Sao Paulo, Brazil)* 65 (9): 895-903. <https://doi.org/10.1590/s1807-59322010000900013>.
- Bloch, Frédéric, Marie Thibaud, Benoit Dugué, Cyril Brèque, Anne-Sophie Rigaud, et Gilles Kemoun. 2011. « Psychotropic Drugs and Falls in the Elderly People: Updated Literature Review and Meta-Analysis ». *Journal of Aging and Health* 23 (2): 329-46. <https://doi.org/10.1177/0898264310381277>.
- Bloch, Frederic, Marie Thibaud, Caroline Tournoux-Facon, Cyril Brèque, Anne-Sophie Rigaud, Benoit Dugué, et Gilles Kemoun. 2013. « Estimation of the Risk Factors for Falls in the Elderly: Can Meta-Analysis Provide a Valid Answer? ». *Geriatrics & Gerontology International* 13 (2): 250-63. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0594.2012.00965.x>.
- Bloem, B. R. 1992. « Postural Instability in Parkinson's Disease ». *Clinical Neurology and Neurosurgery* 94 Suppl: S41-45. [https://doi.org/10.1016/0303-8467\(92\)90018-x](https://doi.org/10.1016/0303-8467(92)90018-x).
- Boccardi, V., M. Baroni, L. Paolacci, S. Ercolani, A. Longo, M. Giordano, C. Ruggiero, et P. Mecocci. 2017. « Anticholinergic Burden and Functional Status in Older People with Cognitive Impairment: Results from the Regal Project ». *The Journal of Nutrition, Health & Aging* 21 (4): 389-96. <https://doi.org/10.1007/s12603-016-0787-x>.
- Bohannon, Richard W. 2006. « Reference Values for the Timed up and Go Test: A Descriptive Meta-Analysis ». *Journal of Geriatric Physical Therapy* (2001) 29 (2): 64-68.
- Bottiggi, Kara A., Juan C. Salazar, Lei Yu, Allison M. Caban-Holt, Melody Ryan, Marta S. Mendiondo, et Frederick A. Schmitt. 2006. « Long-Term Cognitive Impact of Anticholinergic Medications in Older Adults ». *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 14 (11): 980-84. <https://doi.org/10.1097/01.JGP.0000224619.87681.71>.
- Bouët, Valentine, Thomas Freret, Jérôme Toutain, Didier Divoux, Michel Boulouard, et Pascale Schumann-Bard. 2007. « Sensorimotor and Cognitive Deficits after Transient Middle Cerebral Artery Occlusion in the Mouse ». *Experimental Neurology* 203 (2): 555-67. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2006.09.006>.
- Boustani, Malaz, Noll Campbell, Stephanie Munger, Ian Maidment, et Chris Fox. 2008. « Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application ». *Aging Health* 4 (3): 311-20. <https://doi.org/10.2217/1745509X.4.3.311>.
- Bravo, Lidia, Juan Antonio Mico, et Esther Berrocoso. 2017. « Discovery and Development of Tramadol for the Treatment of Pain ». *Expert Opinion on Drug Discovery* 12 (12): 1281-91. <https://doi.org/10.1080/17460441.2017.1377697>.

- Briet, Jeanne, Hervé Javelot, Edwige Heitzmann, Luisa Weiner, Catherine Lameira, Philippe D'Athis, Marie Corneloup, et Jean-Louis Vaillau. 2017. « The Anticholinergic Impregnation Scale: Towards the Elaboration of a Scale Adapted to Prescriptions in French Psychiatric Settings ». *Thérapie* 72 (4): 427-37. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2016.12.010>.
- Brigman, Jonathan L., Michael Feyder, Lisa M. Saksida, Timothy J. Bussey, Masayoshi Mishina, et Andrew Holmes. 2008. « Impaired discrimination learning in mice lacking the NMDA receptor NR2A subunit ». *Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)* 15 (2): 50-54. <https://doi.org/10.1101/lm.777308>.
- Brigman, Jonathan L., Carolyn Graybeal, et Andrew Holmes. 2010. « Predictably Irrational: Assaying Cognitive Inflexibility in Mouse Models of Schizophrenia ». *Frontiers in Neuroscience* 4. <https://doi.org/10.3389/neuro.01.013.2010>.
- Brocard, Adrien, Sofia Da Silva, Maurice Giroud, Alain Putot, et Patrick Manckoundia. 2017. « Survey of the Prescription of Step-2 Analgesics in Persons Aged 75 Years and Older in General Practitioners ». *Geriatric Et Psychologie Neuropsychiatrie Du Vieillissement* 15 (4): 383-93. <https://doi.org/10.1684/pnv.2017.0694>.
- Brown, Stephanie J., Susan Donath, Christine MacArthur, Ellie A. McDonald, et Ann H. Krastev. 2010. « Urinary Incontinence in Nulliparous Women before and during Pregnancy: Prevalence, Incidence, and Associated Risk Factors ». *International Urogynecology Journal* 21 (2): 193-202. <https://doi.org/10.1007/s00192-009-1011-x>.
- Buchner, D. M., et E. B. Larson. 1987. « Falls and Fractures in Patients with Alzheimer-Type Dementia ». *JAMA* 257 (11): 1492-95.
- Bueno-Cavanillas, A., F. Padilla-Ruiz, J. J. Jiménez-Moleón, C. A. Peinado-Alonso, et R. Gálvez-Vargas. 2000. « Risk Factors in Falls among the Elderly According to Extrinsic and Intrinsic Precipitating Causes ». *European Journal of Epidemiology* 16 (9): 849-59. <https://doi.org/10.1023/a:1007636531965>.
- Bussey, T. J., J. L. Muir, B. J. Everitt, et T. W. Robbins. 1997. « Triple Dissociation of Anterior Cingulate, Posterior Cingulate, and Medial Frontal Cortices on Visual Discrimination Tasks Using a Touchscreen Testing Procedure for the Rat ». *Behavioral Neuroscience* 111 (5): 920-36. <https://doi.org/10.1037//0735-7044.111.5.920>.
- Bussey, T. J., L. M. Saksida, et L. A. Rothblat. 2001. « Discrimination of Computer-Graphic Stimuli by Mice: A Method for the Behavioral Characterization of Transgenic and Gene-Knockout Models ». *Behavioral Neuroscience* 115 (4): 957-60. <https://doi.org/10.1037//0735-7044.115.4.957>.
- Bussey, Timothy J., Tina L. Padain, Elizabeth A. Skillings, Boyer D. Winters, A. Jennifer Morton, et Lisa M. Saksida. 2008. « The Touchscreen Cognitive Testing Method for Rodents: How to Get the Best out of Your Rat ». *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)* 15 (7): 516-23. <https://doi.org/10.1101/lm.987808>.
- Cahill, Catherine M., Wendy Walwyn, Anna M. W. Taylor, Arynah A. A. Pradhan, et Christopher J. Evans. 2016. « Allostatic Mechanisms of Opioid Tolerance Beyond Desensitization and Downregulation ». *Trends in Pharmacological Sciences* 37 (11): 963-76. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2016.08.002>.
- Campbell, N. L., M. A. Boustani, K. A. Lane, S. Gao, H. Hendrie, B. A. Khan, J. R. Murrell, et al. 2010. « Use of Anticholinergics and the Risk of Cognitive Impairment in an African American Population ». *Neurology* 75 (2): 152-59. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181e7f2ab>.
- Campbell, Noll, Malaz Boustani, Tony Limbil, Carol Ott, Chris Fox, Ian Maidment, Cathy C Schubert, et al. 2009. « The cognitive impact of anticholinergics: A clinical review ». *Clinical Interventions in Aging* 4: 225-33.
- Campbell, Noll L., Kathleen A. Lane, Sujuan Gao, Malaz A. Boustani, et Fred Unverzagt. 2018. « Anticholinergics Influence Transition from Normal Cognition to Mild Cognitive Impairment in Older Adults in Primary Care ». *Pharmacotherapy* 38 (5): 511-19. <https://doi.org/10.1002/phar.2106>.
- Campbell, Noll L., Anthony J. Perkins, Pamela Bradt, Sinem Perk, Ronald C. Wielage, Malaz A. Boustani, et Daniel B. Ng. 2016. « Association of Anticholinergic Burden with Cognitive Impairment and Health Care Utilization Among a Diverse Ambulatory Older Adult Population ». *Pharmacotherapy* 36 (11): 1123-31. <https://doi.org/10.1002/phar.1843>.
- Cancelli, Iacopo, Gian Luigi Gigli, Antonella Piani, Barbara Zanchettin, Francesco Janes, Adriana Rinaldi, et Mariarosaria Valente. 2008. « Drugs with Anticholinergic Properties as a Risk Factor for Cognitive Impairment in Elderly People: A Population-Based Study ». *Journal of Clinical Psychopharmacology* 28 (6): 654-59. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31818ce849>.
- Cao, Y.-J., D. E. Mager, E. M. Simonsick, S. N. Hilmer, S. M. Ling, B. G. Windham, V. Crentsil, S. Yasar, L. P. Fried, et D. R. Abernethy. 2008. « Physical and Cognitive Performance and Burden of Anticholinergics, Sedatives, and ACE Inhibitors in Older Women ». *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 83 (3): 422-29. <https://doi.org/10.1038/sj.clpt.6100303>.

- Cardwell, Karen, Carmel M. Hughes, et Cristín Ryan. 2015. « The Association Between Anticholinergic Medication Burden and Health Related Outcomes in the “Oldest Old”: A Systematic Review of the Literature ». *Drugs & Aging* 32 (10): 835-48. <https://doi.org/10.1007/s40266-015-0310-9>.
- Carli, Mirjana, et Roberto W. Invernizzi. 2014. « Serotonergic and dopaminergic modulation of cortico-striatal circuit in executive and attention deficits induced by NMDA receptor hypofunction in the 5-choice serial reaction time task ». *Frontiers in Neural Circuits* 8 (juin). <https://doi.org/10.3389/fncir.2014.00058>.
- Carnahan, Ryan M., Brian C. Lund, Paul J. Perry, Bruce G. Pollock, et Kenneth R. Culp. 2006. « The Anticholinergic Drug Scale as a Measure of Drug-Related Anticholinergic Burden: Associations with Serum Anticholinergic Activity ». *Journal of Clinical Pharmacology* 46 (12): 1481-86. <https://doi.org/10.1177/0091270006292126>.
- Carrière, Isabelle, Annie Fourrier-Reglat, Jean-François Dartigues, Olivier Rouaud, Florence Pasquier, Karen Ritchie, et Marie-Laure Ancelin. 2009. « Drugs with Anticholinergic Properties, Cognitive Decline, and Dementia in an Elderly General Population: The 3-City Study ». *Archives of Internal Medicine* 169 (14): 1317-24. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.229>.
- Casajús-Navasal, Andrea, Raquel Marín-Gorricho, Jara Gallardo-Anciano, María José Nebot-Villacampa, Ricardo Zafra-Morales, et Yared González-Pérez. 2018. « Prevalence of the Consumption of Anticholinergic Drugs in HIV Patients ». *Farmacía Hospitalaria: Organo Oficial De Expresion Cientifica De La Sociedad Espanola De Farmacia Hospitalaria* 42 (1): 1-4. <https://doi.org/10.7399/fh.10842>.
- Cès, Aurélie, Thibaut Burg, Karine Herbeaux, Céline Héraud, Jean-Bastien Bott, Ayikoe Guy Mensah-Nyagan, et Chantal Mathis. 2018. « Age-Related Vulnerability of Pattern Separation in C57BL/6J Mice ». *Neurobiology of Aging* 62: 120-29. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.10.013>.
- Chang, John T., et David A. Ganz. 2007. « Quality Indicators for Falls and Mobility Problems in Vulnerable Elders ». *Journal of the American Geriatrics Society* 55 Suppl 2 (octobre): S327-334. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01339.x>.
- Chang, Liza, Stacey L. Kigar, Jasmine H. Ho, Amelia Cuarenta, Haley C. Gunderson, Brian A. Baldo, Vaishali P. Bakshi, et Anthony P. Auger. 2019. « Early Life Stress Alters Opioid Receptor mRNA Levels within the Nucleus Accumbens in a Sex-Dependent Manner ». *Brain Research* 1710: 102-8. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.12.040>.
- Chatterjee, Satabdi, Ashna Talwar, et Rajender R. Aparasu. 2020. « Anticholinergic Medications and Risk of Dementia in Older Adults: Where Are We Now? » *Expert Opinion on Drug Safety*, août, 1-17. <https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1811227>.
- Chavant, Francois, Sylvie Favrelière, Claire Lafay-Chebassier, Caroline Plazanet, et Marie-Christine Pérault-Pochat. 2011. « Memory Disorders Associated with Consumption of Drugs: Updating through a Case/Noncase Study in the French Pharmacovigilance Database ». *British Journal of Clinical Pharmacology* 72 (6): 898-904. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.04009.x>.
- Chen, Katy C., Mark G. Baxter, et Joshua S. Rodefer. 2004. « Central Blockade of Muscarinic Cholinergic Receptors Disrupts Affective and Attentional Set-Shifting ». *The European Journal of Neuroscience* 20 (4): 1081-88. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03548.x>.
- Chen, Pin-Liang, Wei-Ju Lee, Wei-Zen Sun, Yen-Jen Oyang, et Jong-Ling Fuh. 2012. « Risk of Dementia in Patients with Insomnia and Long-Term Use of Hypnotics: A Population-Based Retrospective Cohort Study ». *PloS One* 7 (11): e49113. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049113>.
- Chen, Teng-Chou, Li-Chia Chen, et Roger David Knaggs. 2018. « A 15-Year Overview of Increasing Tramadol Utilisation and Associated Mortality and the Impact of Tramadol Classification in the United Kingdom ». *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 27 (5): 487-94. <https://doi.org/10.1002/pds.4320>.
- Chenaf, C., J.-L. Kaboré, J. Delorme, B. Pereira, A. Mulliez, M. Zenut, N. Delage, D. Ardid, A. Eschalier, et N. Authier. 2019. « Prescription Opioid Analgesic Use in France: Trends and Impact on Morbidity-Mortality ». *European Journal of Pain (London, England)* 23 (1): 124-34. <https://doi.org/10.1002/ejp.1291>.
- Chevé, Hélène, Anne-Claire Marinthe, Véronique Lelong-Boulouard, Pascale Lescure, et Cyril Guillaumé. 2018. « Status Report of Analgesic Prescriptions by General Practitioners in Elderly People Aged 75 and over, upon Admission in Geriatric Medicine ». *Geriatric Et Psychologie Neuropsychiatrie Du Vieillissement* 16 (2): 133-44. <https://doi.org/10.1684/pnv.2017.0709>.
- Chiba, A. A., P. J. Bushnell, W. M. Oshiro, et M. Gallagher. 1999. « Selective Removal of Cholinergic Neurons in the Basal Forebrain Alters Cued Target Detection ». *Neuroreport* 10 (14): 3119-23. <https://doi.org/10.1097/00001756-199909290-00044>.

- Chuang, Yi-Fang, Palchamy Elango, Christopher E. Gonzalez, et Madhav Thambisetty. 2017. « Midlife Anticholinergic Drug Use, Risk of Alzheimer's Disease, and Brain Atrophy in Community-Dwelling Older Adults ». *Alzheimer's & Dementia (New York, N. Y.)* 3 (3): 471-79. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2017.06.004>.
- Chudasama, Y., T. J. Bussey, et J. L. Muir. 2001. « Effects of Selective Thalamic and Prelimbic Cortex Lesions on Two Types of Visual Discrimination and Reversal Learning ». *The European Journal of Neuroscience* 14 (6): 1009-20. <https://doi.org/10.1046/j.0953-816x.2001.01607.x>.
- Chudasama, Y., et Trevor W. Robbins. 2003. « Dissociable Contributions of the Orbitofrontal and Infralimbic Cortex to Pavlovian Autoshaping and Discrimination Reversal Learning: Further Evidence for the Functional Heterogeneity of the Rodent Frontal Cortex ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 23 (25): 8771-80.
- Clarys, David, Céline Souchay, Alexia Baudouin, Séverine Fay, Sandrine Vanneste, Laurence Tacconnat, et Michel Isingrini. 2007. « Contribution des fonctions exécutives et de la vitesse de traitement au vieillissement de la mémoire épisodique ». *L'Année psychologique* 107 (1): 15-38.
- Cole, S. O. 1986. « Effects of Benzodiazepines on Acquisition and Performance: A Critical Assessment ». *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 10 (3): 265-72. [https://doi.org/10.1016/0149-7634\(86\)90013-8](https://doi.org/10.1016/0149-7634(86)90013-8).
- Collamati, Agnese, Anna Maria Martone, Andrea Poscia, Vincenzo Brandi, Michela Celi, Emanuele Marzetti, Antonio Cherubini, et Francesco Landi. 2016. « Anticholinergic Drugs and Negative Outcomes in the Older Population: From Biological Plausibility to Clinical Evidence ». *Aging Clinical and Experimental Research* 28 (1): 25-35. <https://doi.org/10.1007/s40520-015-0359-7>.
- Cossette, Benoit, Maimouna Bagna, Modou Sene, Caroline Sirois, Gabrielle P. Lefebvre, Olivier Germain, José A. Morais, Pierrette Gaudreau, et Hélène Payette. 2017. « Association Between Anticholinergic Drug Use and Health-Related Quality of Life in Community-Dwelling Older Adults ». *Drugs & Aging* 34 (10): 785-92. <https://doi.org/10.1007/s40266-017-0486-2>.
- Costa-Dias, Maria José, Alexandre Santos Oliveira, Teresa Martins, Fátima Araújo, Ana Sofia Santos, Cristina Nogueira Moreira, et Helena José. 2014. « Medication Fall Risk in Old Hospitalized Patients: A Retrospective Study ». *Nurse Education Today* 34 (2): 171-76. <https://doi.org/10.1016/j.nedt.2013.05.016>.
- Crispo, James A. G., Allison W. Willis, Dylan P. Thibault, Yannick Fortin, Harlen D. Hays, Douglas S. McNair, Lise M. Bjerre, et al. 2016. « Associations between Anticholinergic Burden and Adverse Health Outcomes in Parkinson Disease ». *PloS One* 11 (3): e0150621. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150621>.
- Cruz-Jentoft, Alfonso J., Gülistan Bahat, Jürgen Bauer, Yves Boirie, Olivier Bruyère, Tommy Cederholm, Cyrus Cooper, et al. 2019. « Sarcopenia: Revised European Consensus on Definition and Diagnosis ». *Age and Ageing* 48 (4): 601. <https://doi.org/10.1093/ageing/afz046>.
- Crystal, Jonathon D. 2016. « Animal Models of Source Memory ». *Journal of the Experimental Analysis of Behavior* 105 (1): 56-67. <https://doi.org/10.1002/jeab.173>.
- Crystal, Jonathon D., et Thomas Suddendorf. 2019. « Episodic Memory in Nonhuman Animals? ». *Current Biology: CB* 29 (24): R1291-95. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.10.045>.
- Cummings, S. R., et M. C. Nevitt. 1989. « A Hypothesis: The Causes of Hip Fractures ». *Journal of Gerontology* 44 (4): M107-111. <https://doi.org/10.1093/geronj/44.4.m107>.
- Dargent-Molina, P., et G. Bréart. 1995. « [Epidemiology of falls and fall-related injuries in the aged] ». *Revue D'épidémiologie Et De Santé Publique* 43 (1): 72-83.
- Dartigues, J. F., M. Gagnon, P. Michel, L. Letenneur, D. Commenges, P. Barberger-Gateau, S. Auriacombe, B. Rigal, R. Bedry, et A. Alépovitch. 1991. « [The Paquid research program on the epidemiology of dementia. Methods and initial results] ». *Revue Neurologique* 147 (3): 225-30.
- Dauphinot, Virginie, Christelle Mouchoux, Sébastien Veillard, Floriane Delphin-Combe, et Pierre Krolak-Salmon. 2017. « 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* 9 (1): 58. <https://doi.org/10.1186/s13195-017-0284-4>.
- Deandrea, Silvia, Ersilia Lucenteforte, Francesca Bravi, Roberto Foschi, Carlo La Vecchia, et Eva Negri. 2010. « Risk Factors for Falls in Community-Dwelling Older People: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 21 (5): 658-68. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181e89905>.
- Deco, Gustavo, et Alexander Thiele. 2009. « Attention – oscillations and neuropharmacology ». *The European Journal of Neuroscience* 30 (3): 347-54. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.06833.x>.
- Delacour, H., A. Servonnet, A. Perrot, J. F. Vigezzi, et J. M. Ramirez. 2005. « [ROC (receiver operating characteristics) curve: principles and application in biology] ». *Annales De Biologie Clinique* 63 (2): 145-54.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Deleens, Rodrigue, Gisèle Pickering, et Yacine Hadjiat. 2017. « Pain in the Elderly and Cognition: State of Play ». *Geriatric Et Psychologie Neuropsychiatrie Du Vieillissement* 15 (4): 345-56. <https://doi.org/10.1684/pnv.2017.0702>.
- Delotterie, David F., Chantal Mathis, Jean-Christophe Cassel, Holger Rosenbrock, Cornelia Dorner-Ciossek, et Anelise Marti. 2015. « Touchscreen Tasks in Mice to Demonstrate Differences between Hippocampal and Striatal Functions ». *Neurobiology of Learning and Memory* 120 (avril): 16-27. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2015.02.007>.
- Delotterie, David, Chantal Mathis, Jean-Christophe Cassel, Cornelia Dorner-Ciossek, et Anelise Marti. 2014. « Optimization of Touchscreen-Based Behavioral Paradigms in Mice: Implications for Building a Battery of Tasks Taxing Learning and Memory Functions ». *PLoS ONE* 9 (6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100817>.
- Dere, Ekrem, Joseph P. Huston, et Maria A. De Souza Silva. 2007. « The Pharmacology, Neuroanatomy and Neurogenetics of One-Trial Object Recognition in Rodents ». *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 31 (5): 673-704. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.01.005>.
- Deursen, R. W. van, et G. G. Simoneau. 1999. « Foot and Ankle Sensory Neuropathy, Proprioception, and Postural Stability ». *The Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy* 29 (12): 718-26. <https://doi.org/10.2519/jospt.1999.29.12.718>.
- Díaz-Gutiérrez, Ma José, Mónica Martínez-Cengotitabengoa, Estíbaliz Sáez de Adana, Ana Isabel Cano, Maria Teresa Martínez-Cengotitabengoa, Ariadna Besga, Rafael Segarra, et Ana González-Pinto. 2017. « Relationship between the Use of Benzodiazepines and Falls in Older Adults: A Systematic Review ». *Maturitas* 101 (juillet): 17-22. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.04.002>.
- Dickson, Price E., Beau Corkill, Eric McKimm, Mellessa M. Miller, Michele A. Calton, Daniel Goldowitz, Charles D. Blaha, et Guy Mittleman. 2013. « Effects of Stimulus Salience on Touchscreen Serial Reversal Learning in a Mouse Model of Fragile X Syndrome ». *Behavioural Brain Research* 252 (septembre): 126-35. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.05.060>.
- Donders, J., D. S. Tulsky, et J. Zhu. 2001. « Criterion Validity of New WAIS-II Subtest Scores after Traumatic Brain Injury ». *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS* 7 (7): 892-98.
- Dramé, M., P. O. Lang, J.-L. Novella, D. Narbey, R. Mahmoudi, I. Lanière, D. Somme, et al. 2012. « Six-Month Outcome of Elderly People Hospitalized via the Emergency Department: The SAFES Cohort ». *Revue D'épidemiologie Et De Sante Publique* 60 (3): 189-96. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2011.11.004>.
- Durán, Carlos E., Majda Azermai, et Robert H. Vander Stichele. 2013. « Systematic Review of Anticholinergic Risk Scales in Older Adults ». *European Journal of Clinical Pharmacology* 69 (7): 1485-96. <https://doi.org/10.1007/s00228-013-1499-3>.
- Dyer, Adam H., Claire Murphy, Ricardo Segurado, Brian Lawlor, Sean P. Kennelly, et NILVAD Study Group. 2020. « Is Ongoing Anticholinergic Burden Associated With Greater Cognitive Decline and Dementia Severity in Mild to Moderate Alzheimer's Disease? ». *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences* 75 (5): 987-94. <https://doi.org/10.1093/geron/glz244>.
- Eassa, Bayoumy I., et Mohamed A. El-Shazly. 2013. « Safety and Efficacy of Tramadol Hydrochloride on Treatment of Premature Ejaculation ». *Asian Journal of Andrology* 15 (1): 138-42. <https://doi.org/10.1038/aja.2012.96>.
- Easton, Alexander, Vincent Douchamps, Madeline Eacott, et Colin Lever. 2012. « A specific role for septohippocampal acetylcholine in memory? ». *Neuropsychologia* 50 (13): 3156-68. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.07.022>.
- Edwards, Beatrice J., Jing Song, Dorothy D. Dunlop, Howard A. Fink, et Jane A. Cauley. 2010. « Functional Decline after Incident Wrist Fractures--Study of Osteoporotic Fractures: Prospective Cohort Study ». *BMJ (Clinical Research Ed.)* 341 (juillet): c3324. <https://doi.org/10.1136/bmj.c3324>.
- Ennuyer, Bernard. 2011. « À quel âge est-on vieux ? ». *Gerontologie et societe* 34 / n° 138 (3): 127-42.
- Erkel, A. R. van, et P. M. Pattynama. 1998. « Receiver Operating Characteristic (ROC) Analysis: Basic Principles and Applications in Radiology ». *European Journal of Radiology* 27 (2): 88-94.
- « Etat des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques ». s. d., 52.
- Eusop, E., C. Sebban, et F. Piette. 2001. « [Aging and cognitive slowing: example of attentional processes--evaluation procedures and related questions] ». *L'Encephale* 27 (1): 39-44.
- Evangelista Vaz, Rocío, Dragomir I. Draganov, Christelle Rapp, Frederic Avenel, Guido Steiner, Margarete Arras, et Alessandra Bergadano. 2018. « Preliminary Pharmacokinetics of Tramadol Hydrochloride after Administration via Different Routes in Male and Female B6 Mice ». *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 45 (1): 111-22. <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2016.09.007>.

- Faron-Górecka, Agata, Maciej Kuśmider, Salim Yalcin Inan, Joanna Siwanowicz, et Marta Dziedzicka-Wasylewska. 2004. « Effects of Tramadol on Alpha2-Adrenergic Receptors in the Rat Brain ». *Brain Research* 1016 (2): 263-67. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.05.026>.
- Fasano, Alfonso, Colleen G. Canning, Jeffrey M. Hausdorff, Sue Lord, et Lynn Rochester. 2017. « Falls in Parkinson's Disease: A Complex and Evolving Picture ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 32 (11): 1524-36. <https://doi.org/10.1002/mds.27195>.
- Fendrich, Robert, C. Mark Wessinger, et Michael S. Gazzaniga. 2001. « Chapter 22 Speculations on the Neural Basis of Islands of Blindsight ». In *Progress in Brain Research*, 134:353-66. Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(01\)34023-2](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(01)34023-2).
- Ferret, Laurie, Gregoire Ficheur, Emeline Delaviez, Michel Luyckx, Sophie Quenton, Regis Beuscart, Emmanuel Chazard, et Jean-Baptiste Beuscart. 2018. « Inappropriate Anticholinergic Drugs Prescriptions in Older Patients: Analysing a Hospital Database ». *International Journal of Clinical Pharmacy* 40 (1): 94-100. <https://doi.org/10.1007/s11096-017-0554-z>.
- Fibiger, H. C. 1991. « Cholinergic Mechanisms in Learning, Memory and Dementia: A Review of Recent Evidence ». *Trends in Neurosciences* 14 (6): 220-23.
- Fick, Donna M., James W. Cooper, William E. Wade, Jennifer L. Waller, J. Ross Maclean, et Mark H. Beers. 2003. « Updating the Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults: Results of a US Consensus Panel of Experts ». *Archives of Internal Medicine* 163 (22): 2716-24. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.22.2716>.
- Flood, J. F., A. Cherkin, et J. E. Morley. 1987. « Antagonism of Endogenous Opioids Modulates Memory Processing ». *Brain Research* 422 (2): 218-34. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(87\)90929-2](https://doi.org/10.1016/0006-8993(87)90929-2).
- Florence, Curtis S., Gwen Bergen, Adam Atherly, Elizabeth Burns, Judy Stevens, et Cynthia Drake. 2018. « Medical Costs of Fatal and Nonfatal Falls in Older Adults ». *Journal of the American Geriatrics Society* 66 (4): 693-98. <https://doi.org/10.1111/jgs.15304>.
- Folstein, M. F., S. E. Folstein, et P. R. McHugh. 1975. « "Mini-Mental State". A Practical Method for Grading the Cognitive State of Patients for the Clinician ». *Journal of Psychiatric Research* 12 (3): 189-98.
- Fox, Chris, Kathryn Richardson, Ian D. Maidment, George M. Savva, Fiona E. Matthews, David Smithard, Simon Coulton, Cornelius Katona, Malaz A. Boustani, et Carol Brayne. 2011. « Anticholinergic Medication Use and Cognitive Impairment in the Older Population: The Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study ». *Journal of the American Geriatrics Society* 59 (8): 1477-83. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03491.x>.
- Fox, Chris, Toby Smith, Ian Maidment, Wei-Yee Chan, Nelson Bua, Phyo Kyaw Myint, Malaz Boustani, et al. 2014. « Effect of Medications with Anti-Cholinergic Properties on Cognitive Function, Delirium, Physical Function and Mortality: A Systematic Review ». *Age and Ageing* 43 (5): 604-15. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu096>.
- Francis, Joseph. 1996. « Drug-Induced Delirium ». *CNS Drugs* 5 (2): 103-14. <https://doi.org/10.2165/00023210-199605020-00003>.
- Fraser, Lisa-Ann, Jonathan D. Adachi, William D. Leslie, David Goltzman, Robert Josse, Jerilynn Prior, Stephanie Kaiser, et al. 2014. « Effect of Anticholinergic Medications on Falls, Fracture Risk, and Bone Mineral Density Over a 10-Year Period ». *The Annals of Pharmacotherapy* 48 (8): 954-61. <https://doi.org/10.1177/1060028014535363>.
- Fridén, Markus, Susanne Winiwarter, Gunilla Jerndal, Ola Bengtsson, Hong Wan, Ulf Bredberg, Margareta Hammarlund-Udenaes, et Madeleine Antonsson. 2009. « Structure–Brain Exposure Relationships in Rat and Human Using a Novel Data Set of Unbound Drug Concentrations in Brain Interstitial and Cerebrospinal Fluids ». *Journal of Medicinal Chemistry* 52 (20): 6233-43. <https://doi.org/10.1021/jm901036q>.
- Gais, Steffen, et Jan Born. 2004. « Low acetylcholine during slow-wave sleep is critical for declarative memory consolidation ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101 (7): 2140-44. <https://doi.org/10.1073/pnas.0305404101>.
- Galizio, Mark, Laurence Miller, Adam Ferguson, Patrick McKinney, et Raymond C. Pitts. 2006. « Olfactory Repeated Discrimination Reversal in Rats: Effects of Chlordiazepoxide, Dizocilpine, and Morphine ». *Behavioral Neuroscience* 120 (5): 1175-79. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.120.5.1175>.
- Geller, Elizabeth J., Andrea K. Crane, Ellen C. Wells, Barbara L. Robinson, Mary L. Jannelli, Christine M. Khandelwal, Annamarie Connolly, et al. 2012. « Effect of Anticholinergic Use for the Treatment of Overactive Bladder on Cognitive Function in Postmenopausal Women ». *Clinical Drug Investigation* 32 (10): 697-705. <https://doi.org/10.2165/11635010-000000000-00000>.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Germary, Sibylle de, Maryse Lapeyre-Mestre, Jean-Louis Montastruc, et François Montastruc. 2018. « [Atropinic burden and anticholinergic drugs: Interest and application in clinical practice in the elderly] ». *Thérapie*, mars. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2018.02.010>.
- Germary, Sibylle de, Manuela Rueter, François Montastruc, Vanessa Rousseau, Maryse Lapeyre-Mestre, et Jean-Louis Montastruc. 2019. « Trends of Atropinic (Anticholinergic) Exposure in the Elderly: A 10-Year Analysis in the French EGB Database ». *Fundamental & Clinical Pharmacology* 33 (4): 471-78. <https://doi.org/10.1111/fcp.12450>.
- Gerretsen, Philip, et Bruce G. Pollock. 2011. « Drugs with Anticholinergic Properties: A Current Perspective on Use and Safety ». *Expert Opinion on Drug Safety* 10 (5): 751-65. <https://doi.org/10.1517/14740338.2011.579899>.
- Ghasemzadeh, Zahra, et Ameneh Rezayof. 2016. « Role of Hippocampal and Prefrontal Cortical Signaling Pathways in Dextromethorphan Effect on Morphine-Induced Memory Impairment in Rats ». *Neurobiology of Learning and Memory* 128 (février): 23-32. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2015.11.015>.
- Gillespie, Lesley D., M. Clare Robertson, William J. Gillespie, Catherine Sherrington, Simon Gates, Lindy M. Clemson, et Sarah E. Lamb. 2012. « Interventions for Preventing Falls in Older People Living in the Community ». *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, no 9 (septembre): CD007146. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007146.pub3>.
- Giovannini, Maria Grazia, Daniele Lana, et Giancarlo Pepeu. 2015. « The Integrated Role of ACh, ERK and MTOR in the Mechanisms of Hippocampal Inhibitory Avoidance Memory ». *Neurobiology of Learning and Memory* 119 (mars): 18-33. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2014.12.014>.
- Gloth, F. M. 2001. « Pain Management in Older Adults: Prevention and Treatment ». *Journal of the American Geriatrics Society* 49 (2): 188-99. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2001.49041.x>.
- Gnjidic, Danijela, J. Simon Bell, Sarah N. Hilmer, Eija Lönnroos, Raimo Sulkava, et Sirpa Hartikainen. 2012. « Drug Burden Index Associated with Function in Community-Dwelling Older People in Finland: A Cross-Sectional Study ». *Annals of Medicine* 44 (5): 458-67. <https://doi.org/10.3109/07853890.2011.573499>.
- Gnjidic, Danijela, Robert G. Cumming, David G. Le Couteur, David J. Handelsman, Vasi Naganathan, Darrell R. Abernethy, et Sarah N. Hilmer. 2009. « Drug Burden Index and Physical Function in Older Australian Men ». *British Journal of Clinical Pharmacology* 68 (1): 97-105. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2009.03411.x>.
- Golden, A. G., R. A. Preston, S. D. Barnett, M. Llorente, K. Hamdan, et M. A. Silverman. 1999. « Inappropriate Medication Prescribing in Homebound Older Adults ». *Journal of the American Geriatrics Society* 47 (8): 948-53.
- Gomm, Willy, Klaus von Holt, Friederike Thomé, Karl Broich, Wolfgang Maier, Klaus Weckbecker, Anne Fink, Gabriele Doblhammer, et Britta Haenisch. 2016. « Regular Benzodiazepine and Z-Substance Use and Risk of Dementia: An Analysis of German Claims Data ». *Journal of Alzheimer's Disease: JAD* 54 (2): 801-8. <https://doi.org/10.3233/JAD-151006>.
- Graf, P., et D. L. Schacter. 1985. « Implicit and Explicit Memory for New Associations in Normal and Amnesic Subjects ». *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory, and Cognition* 11 (3): 501-18. <https://doi.org/10.1037//0278-7393.11.3.501>.
- Graf, Radka, Jami L. Longo, et Zoë A. Hughes. 2018. « The Location Discrimination Reversal Task in Mice Is Sensitive to Deficits in Performance Caused by Aging, Pharmacological and Other Challenges ». *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)* 32 (9): 1027-36. <https://doi.org/10.1177/0269881118779383>.
- Grande, G., I. Tramacere, D. L. Vetrano, F. Clerici, S. Pomati, C. Mariani, G. Filippini, et REMIND Study Group (Rete Milanese Integrata per le Demenze). 2017. « Role of Anticholinergic Burden in Primary Care Patients with First Cognitive Complaints ». *European Journal of Neurology* 24 (7): 950-55. <https://doi.org/10.1111/ene.13313>.
- Gray, Shelly L., Melissa L. Anderson, Sascha Dublin, Joseph T. Hanlon, Rebecca Hubbard, Rod Walker, Onchee Yu, Paul K. Crane, et Eric B. Larson. 2015. « Cumulative Use of Strong Anticholinergics and Incident Dementia: A Prospective Cohort Study ». *JAMA Internal Medicine* 175 (3): 401-7. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.7663>.
- Gray, Shelly L., Sascha Dublin, Onchee Yu, Rod Walker, Melissa Anderson, Rebecca A Hubbard, Paul K Crane, et Eric B Larson. 2016. « Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline: prospective population based study ». *The BMJ* 352 (février). <https://doi.org/10.1136/bmj.i90>.
- Gray, Shelly L., et Joseph T. Hanlon. 2016. « Anticholinergic Medication Use and Dementia: Latest Evidence and Clinical Implications ». *Therapeutic Advances in Drug Safety* 7 (5): 217-24. <https://doi.org/10.1177/2042098616658399>.
- Gregg, E. W., G. L. Beckles, D. F. Williamson, S. G. Leveille, J. A. Langlois, M. M. Engelgau, et K. M. Narayan. 2000. « Diabetes and Physical Disability among Older U.S. Adults ». *Diabetes Care* 23 (9): 1272-77. <https://doi.org/10.2337/diacare.23.9.1272>.

- Greiner, M., D. Pfeiffer, et R. D. Smith. 2000. « Principles and Practical Application of the Receiver-Operating Characteristic Analysis for Diagnostic Tests ». *Preventive Veterinary Medicine* 45 (1-2): 23-41.
- Gribbin, J., R. Hubbard, C. Smith, J. Gladman, et S. Lewis. 2009. « Incidence and Mortality of Falls amongst Older People in Primary Care in the United Kingdom ». *QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians* 102 (7): 477-83. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcp064>.
- Griebing, Tomas L. 2012. « Re: The Impact of Anticholinergic Burden in Alzheimer's Dementia--the LASER-AD Study ». *The Journal of Urology* 187 (4): 1356-57. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.12.091>.
- Groot, Maartje H. de, Jos P. C. M. van Campen, Marije A. Moek, Linda R. Tulner, Jos H. Beijnen, et Claudine J. C. Lamoth. 2013. « The Effects of Fall-Risk-Increasing Drugs on Postural Control: A Literature Review ». *Drugs & Aging* 30 (11): 901-20. <https://doi.org/10.1007/s40266-013-0113-9>.
- Groot, Vincent de, Heleen Beckerman, Gustaaf J. Lankhorst, et Lex M. Bouter. 2003. « How to Measure Comorbidity. a Critical Review of Available Methods ». *Journal of Clinical Epidemiology* 56 (3): 221-29. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(02\)00585-1](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(02)00585-1).
- Grothe, Michel, Helmut Heinsen, et Stefan J. Teipel. 2012. « Atrophy of the Cholinergic Basal Forebrain over the Adult Age Range and in Early Stages of Alzheimer's Disease ». *Biological Psychiatry* 71 (9): 805-13. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.06.019>.
- Guirguis-Blake, Janelle M., Yvonne L. Michael, Leslie A. Perdue, Erin L. Coppola, et Tracy L. Beil. 2018. « Interventions to Prevent Falls in Older Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force ». *JAMA* 319 (16): 1705-16. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.21962>.
- Haam, Juhee, et Jerrel L. Yakel. 2017. « Cholinergic Modulation of the Hippocampal Region and Memory Function ». *Journal of Neurochemistry* 142 Suppl 2 (août): 111-21. <https://doi.org/10.1111/jnc.14052>.
- Haasum, Ylva, Johan Fastbom, et Kristina Johnell. 2012. « Institutionalization as a Risk Factor for Inappropriate Drug Use in the Elderly: A Swedish Nationwide Register-Based Study ». *The Annals of Pharmacotherapy* 46 (3): 339-46. <https://doi.org/10.1345/aph.1Q597>.
- Hadjistavropoulos, Thomas, Keela Herr, Dennis C. Turk, Perry G. Fine, Robert H. Dworkin, Robert Helme, Kenneth Jackson, et al. 2007. « An Interdisciplinary Expert Consensus Statement on Assessment of Pain in Older Persons ». *The Clinical Journal of Pain* 23 (1 Suppl): S1-43. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e31802be869>.
- Haider, Saida, Saiqa Tabassum, et Tahira Perveen. 2016. « Scopolamine-Induced Greater Alterations in Neurochemical Profile and Increased Oxidative Stress Demonstrated a Better Model of Dementia: A Comparative Study ». *Brain Research Bulletin* 127: 234-47. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2016.10.002>.
- Han, Ling, Joseph V. Agostini, et Heather G. Allore. 2008. « Cumulative Anticholinergic Exposure Is Associated with Poor Memory and Executive Function in Older Men ». *Journal of the American Geriatrics Society* 56 (12): 2203-10. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.02009.x>.
- Harboun, M., et J. Ankri. 2001. « [Comorbidity indexes: review of the literature and application to studies of elderly population] ». *Revue D'épidemiologie Et De Sante Publique* 49 (3): 287-98.
- Hartley, A. A., J. Kieley, et C. R. McKenzie. 1992. « Allocation of Visual Attention in Younger and Older Adults ». *Perception & Psychophysics* 52 (2): 175-85. <https://doi.org/10.3758/bf03206771>.
- Hashimoto, Ryusaku, Kenichi Meguro, Eunjoo Lee, Mari Kasai, Hiroshi Ishii, et Satoshi Yamaguchi. 2006. « Effect of Age and Education on the Trail Making Test and Determination of Normative Data for Japanese Elderly People: The Tajiri Project ». *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 60 (4): 422-28. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2006.01526.x>.
- Hedenmalm, Karin, Jim Slattery, Izabela Skibicka-Stepien, Xavier Kurz, et Daniel Morales. 2019. « Prescribing Patterns of Tramadol in Adults in IMS® Primary Care Databases in France and Germany between 1 January 2006 and 30 June 2016 ». *European Journal of Clinical Pharmacology* 75 (5): 707-16. <https://doi.org/10.1007/s00228-018-02622-9>.
- Herr, Marie, Helene Grondin, Stéphane Sanchez, Didier Armaingaud, Caroline Blochet, Antoine Vial, Philippe Denormandie, et Joël Ankri. 2017. « Polypharmacy and Potentially Inappropriate Medications: A Cross-Sectional Analysis among 451 Nursing Homes in France ». *European Journal of Clinical Pharmacology* 73 (5): 601-8. <https://doi.org/10.1007/s00228-016-2193-z>.
- Herr, Marie, Nicolas Sirven, Hélène Grondin, Sylvain Pichetti, et Catherine Sermet. 2017. « Frailty, Polypharmacy, and Potentially Inappropriate Medications in Old People: Findings in a Representative Sample of the French Population ». *European Journal of Clinical Pharmacology* 73 (9): 1165-72. <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2276-5>.
- Heser, Kathrin, Tobias Luck, Susanne Röhr, Birgitt Wiese, Hanna Kaduszkiewicz, Anke Oey, Horst Bickel, et al. 2018. « Potentially Inappropriate Medication: Association between the Use of Antidepressant Drugs and the

- Subsequent Risk for Dementia ». *Journal of Affective Disorders* 226 (janvier): 28-35. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.09.016>.
- Hester, Robert L., Glynda J. Kinsella, Ben Ong, et Jodie McGregor. 2005. « Demographic Influences on Baseline and Derived Scores from the Trail Making Test in Healthy Older Australian Adults ». *The Clinical Neuropsychologist* 19 (1): 45-54. <https://doi.org/10.1080/13854040490524137>.
- Hg, van der Meer, Wouters H, Pont Lg, et Taxis K. 2018. « Reducing the Anticholinergic and Sedative Load in Older Patients on Polypharmacy by Pharmacist-Led Medication Review: A Randomised Controlled Trial ». *BMJ Open*. 19 juillet 2018. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019042>.
- Hider-Mlynarz, Karima, Philippe Cavalié, et Patrick Maison. 2018. « Trends in Analgesic Consumption in France over the Last 10 Years and Comparison of Patterns across Europe ». *British Journal of Clinical Pharmacology* 84 (6): 1324-34. <https://doi.org/10.1111/bcp.13564>.
- Hilmer, Sarah N., Donald E. Mager, Eleanor M. Simonsick, Ying Cao, Shari M. Ling, B. Gwen Windham, Tamara B. Harris, et al. 2007. « A Drug Burden Index to Define the Functional Burden of Medications in Older People ». *Archives of Internal Medicine* 167 (8): 781-87. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.8.781>.
- Hilmer, Sarah N., Donald E. Mager, Eleanor M. Simonsick, Shari M. Ling, B. Gwen Windham, Tamara B. Harris, Ronald I. Shorr, Douglas C. Bauer, Darrell R. Abernethy, et Health ABC Study. 2009. « Drug Burden Index Score and Functional Decline in Older People ». *The American Journal of Medicine* 122 (12): 1142-1149.e1-2. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.02.021>.
- Hirota, Chika, Misuzu Watanabe, Wei Sun, Yoshimi Tanimoto, Rei Kono, Kyosuke Takasaki, et Koichi Kono. 2010. « Association between the Trail Making Test and Physical Performance in Elderly Japanese ». *Geriatrics & Gerontology International* 10 (1): 40-47. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0594.2009.00557.x>.
- Holgado, Darías, Thomas Zandonai, Mikel Zabala, James Hopker, Pandelis Perakakis, Antonio Luque-Casado, Luis Ciria, Eduardo Guerra-Hernandez, et Daniel Sanabria. 2018. « Tramadol Effects on Physical Performance and Sustained Attention during a 20-Min Indoor Cycling Time-Trial: A Randomised Controlled Trial ». *Journal of Science and Medicine in Sport* 21 (7): 654-60. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2017.10.032>.
- Hori, Koji, Kimiko Konishi, Masayuki Tani, Hiroi Tomioka, Ryo Akita, Yuka Kitajima, Mari Aoki, et al. 2014. « Serum Anticholinergic Activity: A Possible Peripheral Marker of the Anticholinergic Burden in the Central Nervous System in Alzheimer's Disease ». *Disease Markers* 2014: 459013. <https://doi.org/10.1155/2014/459013>.
- Horner, Alexa E., Christopher J. Heath, Martha Hvoslef-Eide, Brianne A. Kent, Chi Hun Kim, Simon R. O. Nilsson, Johan Alsiö, et al. 2013. « The Touchscreen Operant Platform for Testing Learning and Memory in Rats and Mice ». *Nature Protocols* 8 (10): 1961-84. <https://doi.org/10.1038/nprot.2013.122>.
- Hosseini-Sharifabad, Ali, Mohammad Rabbani, Mohammad Sharifzadeh, et Narges Bagheri. 2016. « Acute and Chronic Tramadol Administration Impair Spatial Memory in Rat ». *Research in Pharmaceutical Sciences* 11 (1): 49-57.
- Hsu, C. L., L. S. Nagamatsu, J. C. Davis, et T. Liu-Ambrose. 2012. « Examining the Relationship between Specific Cognitive Processes and Falls Risk in Older Adults: A Systematic Review ». *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 23 (10): 2409-24. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-1992-z>.
- Huang, Allen R., Louise Mallet, Christian M. Rochefort, Tewodros Eguale, David L. Buckeridge, et Robyn Tamblyn. 2012. « Medication-Related Falls in the Elderly: Causative Factors and Preventive Strategies ». *Drugs & Aging* 29 (5): 359-76. <https://doi.org/10.2165/11599460-000000000-00000>.
- Hunter, Robert P., et Ramiro Isaza. 2008. « Concepts and Issues with Interspecies Scaling in Zoological Pharmacology ». *Journal of Zoo and Wildlife Medicine: Official Publication of the American Association of Zoo Veterinarians* 39 (4): 517-26. <https://doi.org/10.1638/2008-0041.1>.
- « InVS | BEH n°20 (13 mai 2008). Le lourd bilan des noyades accidentelles : 401 décès en France au cours de l'été 2006. Les défenestrations accidentelles d'enfants dans trois régions de France en 2006. Obésité et milieux sociaux en France : les inégalités augmentent. Veille sanitaire internationale ». s. d. Consulté le 24 avril 2020. <http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2008/20/index.htm>.
- « InVS | BEH n°37-38- 2 octobre. Numéro thématique - Épidémiologie et prévention des chutes chez les personnes âgées ». s. d. Consulté le 24 avril 2020. [http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2007/37\\_38/index.htm](http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2007/37_38/index.htm).
- Izquierdo, Alicia, Jonathan L. Brigman, Anna K. Radke, Peter H. Rudebeck, et Andrew Holmes. 2017. « The neural basis of reversal learning: An updated perspective ». *Neuroscience* 345 (mars): 12-26. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.03.021>.
- Izquierdo, I., et J. H. Medina. 1997. « Memory Formation: The Sequence of Biochemical Events in the Hippocampus and Its Connection to Activity in Other Brain Structures ». *Neurobiology of Learning and Memory* 68 (3): 285-316. <https://doi.org/10.1006/nlme.1997.3799>.

- Izquierdo, I., J. H. Medina, C. Da-Cunha, C. Wolfman, D. Jerusalinsky, et M. B. Ferreira. 1991. « Memory Modulation by Brain Benzodiazepines ». *Brazilian Journal of Medical and Biological Research = Revista Brasileira De Pesquisas Medicas E Biologicas* 24 (9): 865-81.
- Jacqmin-Gadda, H., C. Fabrigoule, D. Commenges, et J. F. Dartigues. 1997a. « A 5-Year Longitudinal Study of the Mini-Mental State Examination in Normal Aging ». *American Journal of Epidemiology* 145 (6): 498-506.
- . 1997b. « [Longitudinal study of cognitive aging in non-demented elderly subjects] ». *Revue D'épidemiologie Et De Sante Publique* 45 (5): 363-72.
- Jafari-Sabet, Majid, Ali-Reza Jafari-Sabet, et Ali Dizaji-Ghadim. 2016. « Tramadol State-Dependent Memory: Involvement of Dorsal Hippocampal Muscarinic Acetylcholine Receptors ». *Behavioural Pharmacology* 27 (5): 470-78. <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000239>.
- Jafari-Sabet, Majid, Hamed Mofidi, et Mohammad-Sadegh Attarian-Khosroshahi. 2018. « NMDA Receptors in the Dorsal Hippocampal Area Are Involved in Tramadol State-Dependent Memory of Passive Avoidance Learning in Mice ». *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 96 (1): 45-50. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2017-0228>.
- Jaïdi, Yacine, Adrien Guilloteau, Vignon Nonnonhou, Laurie-Anne Bertholon, Sarah Badr, Isabella Morrone, Jean-Luc Novella, et Rachid Mahmoudi. 2019. « Threshold for a Reduction in Anticholinergic Burden to Decrease Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia ». *Journal of the American Medical Directors Association* 20 (2): 159-164.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2018.10.015>.
- Jarvik, M. E., et R. Kopp. 1967. « An Improved One-Trial Passive Avoidance Learning Situation ». *Psychological Reports* 21 (1): 221-24. <https://doi.org/10.2466/pr0.1967.21.1.221>.
- Jean-Bart, Elodie, Claire Moutet, Virginie Dauphinot, Pierre Krolak-Salmon, et Christelle Mouchoux. 2017. « Exposure to Anticholinergic and Sedative Medicines as Indicators of High-Risk Prescriptions in the Elderly ». *International Journal of Clinical Pharmacy* 39 (6): 1237-47. <https://doi.org/10.1007/s11096-017-0533-4>.
- Joe Au, Y. H., S. Eissa, et B. E. Jones. 2004. « Receiver Operating Characteristic Analysis for the Selection of Threshold Values for Detection of Capping in Powder Compression ». *Ultrasonics* 42 (1-9): 149-53. <https://doi.org/10.1016/j.ultras.2004.02.015>.
- Johnell, Kristina, Gudrun Jonasdottir Bergman, Johan Fastbom, Bengt Danielsson, Natalia Borg, et Peter Salmi. 2017. « Psychotropic Drugs and the Risk of Fall Injuries, Hospitalisations and Mortality among Older Adults ». *International Journal of Geriatric Psychiatry* 32 (4): 414-20. <https://doi.org/10.1002/gps.4483>.
- Jolles, J., F. R. Verhey, W. J. Riedel, et P. J. Houx. 1995. « Cognitive Impairment in Elderly People. Predisposing Factors and Implications for Experimental Drug Studies ». *Drugs & Aging* 7 (6): 459-79. <https://doi.org/10.2165/00002512-199507060-00006>.
- Jones, B., et M. Mishkin. 1972. « Limbic Lesions and the Problem of Stimulus--Reinforcement Associations ». *Experimental Neurology* 36 (2): 362-77. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(72\)90030-1](https://doi.org/10.1016/0014-4886(72)90030-1).
- Kalafat, Michel, Laurence Hugonot-Diener, et Jean Poitrenaud. 2003. « The Mini Mental State (MMS): French standardization and normative data [Standardisation et étalonnage français du "Mini Mental State" (MMS) version GRÉCO] ». *Revue de Neuropsychologie* 13 (juin): 209-36.
- Kaplan, Moreson H., et Alvan R. Feinstein. 1974. « The Importance of Classifying Initial Co-Morbidity in Evaluating the Outcome of Diabetes Mellitus ». *Journal of Chronic Diseases* 27 (7): 387-404. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(74\)90017-4](https://doi.org/10.1016/0021-9681(74)90017-4).
- Kashyap, Mandavi, Sylvie Belleville, Benoit H. Mulsant, Sarah N. Hilmer, Amelie Paquette, Le Mai Tu, et Cara Tannenbaum. 2014. « Methodological Challenges in Determining Longitudinal Associations between Anticholinergic Drug Use and Incident Cognitive Decline ». *Journal of the American Geriatrics Society* 62 (2): 336-41. <https://doi.org/10.1111/jgs.12632>.
- Kelsey, Jennifer L., Sarah D. Berry, Elizabeth Procter-Gray, Lien Quach, Uyen-Sa D. T. Nguyen, Wenjun Li, Douglas P. Kiel, Lewis A. Lipsitz, et Marian T. Hannan. 2010. « Indoor and Outdoor Falls in Older Adults Are Different: The Maintenance of Balance, Independent Living, Intellect, and Zest in the Elderly of Boston Study ». *Journal of the American Geriatrics Society* 58 (11): 2135-41. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.03062.x>.
- Kelsey, Jennifer L., Elizabeth Procter-Gray, Marian T. Hannan, et Wenjun Li. 2012. « Heterogeneity of Falls among Older Adults: Implications for Public Health Prevention ». *American Journal of Public Health* 102 (11): 2149-56. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2012.300677>.
- Kersten, Hege, Espen Molden, Tiril Willumsen, Knut Engedal, et Torgeir Bruun Wyller. 2013. « 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 ». *British Journal of Clinical Pharmacology* 75 (3): 842-49. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04411.x>.

- Kersten, Hege, et Torgeir Bruun Wyller. 2014. « Anticholinergic Drug Burden in Older People's Brain - How Well Is It Measured? » *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 114 (2): 151-59. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12140>.
- Kesner, Raymond P., et John C. Churchwell. 2011. « An Analysis of Rat Prefrontal Cortex in Mediating Executive Function ». *Neurobiology of Learning and Memory* 96 (3): 417-31. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2011.07.002>.
- Kessing, Lars Vedel. 2012. « Depression and the Risk for Dementia ». *Current Opinion in Psychiatry* 25 (6): 457-61. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e328356c368>.
- Kiel, D. P. 1991. « Falls ». *Rhode Island Medical Journal* 74 (2): 75-79.
- Kiesel, Esther Katharina, Yvonne Marina Hopf, et Michael Drey. 2018. « An Anticholinergic Burden Score for German Prescribers: Score Development ». *BMC Geriatrics* 18 (1): 239. <https://doi.org/10.1186/s12877-018-0929-6>.
- Kim, Min-Soo, Won Kyung Jeon, Kye Wan Lee, Yu Hwa Park, et Jung-Soo Han. 2015. « Ameliorating Effects of Ethanol Extract of Fructus Mume on Scopolamine-Induced Memory Impairment in Mice ». *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: ECAM 2015*: 102734. <https://doi.org/10.1155/2015/102734>.
- Klinkenberg, Inge, et Arjan Blokland. 2010. « The Validity of Scopolamine as a Pharmacological Model for Cognitive Impairment: A Review of Animal Behavioral Studies ». *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 34 (8): 1307-50. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.04.001>.
- Konishi, Kimiko, Koji Hori, Masayuki Tani, Hiroi Tomioka, Yuka Kitajima, Norihisa Akashi, Atsuko Inamoto, et al. 2015. « Hypothesis of Endogenous Anticholinergic Activity in Alzheimer's Disease ». *Neuro-Degenerative Diseases* 15 (3): 149-56. <https://doi.org/10.1159/000381511>.
- Koski, K., H. Luukinen, P. Laippala, et S. L. Kivelä. 1998. « Risk Factors for Major Injurious Falls among the Home-Dwelling Elderly by Functional Abilities. A Prospective Population-Based Study ». *Gerontology* 44 (4): 232-38. <https://doi.org/10.1159/000022017>.
- Kostev, Karel, Christian Von Vultée, Diethard M. Usinger, et Jens-Peter Reese. 2018. « Tramadol Prescription Patterns in Patients Followed by General Practitioners and Orthopedists in Germany in the Year 2015 ». *Postgraduate Medicine* 130 (1): 37-41. <https://doi.org/10.1080/00325481.2018.1407205>.
- Kouladjian, Lisa, Danijela Gnjidic, Timothy F. Chen, et Sarah N. Hilmer. 2016. « Development, Validation and Evaluation of an Electronic Pharmacological Tool: The Drug Burden Index Calculator© ». *Research in Social & Administrative Pharmacy: RSAP* 12 (6): 865-75. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2015.11.002>.
- Koyama, Alain, Michael Steinman, Kristine Ensrud, Teresa A. Hillier, et Kristine Yaffe. 2013. « Ten-Year Trajectory of Potentially Inappropriate Medications in Very Old Women: Importance of Cognitive Status ». *Journal of the American Geriatrics Society* 61 (2): 258-63. <https://doi.org/10.1111/jgs.12093>.
- Krebs, D. E., C. A. McGibbon, et D. Goldvasser. 2001. « Analysis of Postural Perturbation Responses ». *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering: A Publication of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* 9 (1): 76-80. <https://doi.org/10.1109/7333.918279>.
- Kumar, Gaurav, John Talpos, et Thomas Steckler. 2015. « Strain-Dependent Effects on Acquisition and Reversal of Visual and Spatial Tasks in a Rat Touchscreen Battery of Cognition ». *Physiology & Behavior* 144 (mai): 26-36. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.03.001>.
- Kvelde, Tasha, Catherine McVeigh, Barbara Toson, Mark Greenaway, Stephen R. Lord, Kim Delbaere, et Jacqueline C. T. Close. 2013. « Depressive Symptomatology as a Risk Factor for Falls in Older People: Systematic Review and Meta-Analysis ». *Journal of the American Geriatrics Society* 61 (5): 694-706. <https://doi.org/10.1111/jgs.12209>.
- Lach, Helen W., Barbara E. Harrison, et Sutthida Phongphanngam. 2017. « Falls and Fall Prevention in Older Adults With Early-Stage Dementia: An Integrative Review ». *Research in Gerontological Nursing* 10 (3): 139-48. <https://doi.org/10.3928/19404921-20160908-01>.
- Lai, Shih-Wei, Chih-Hsueh Lin, Kuan-Fu Liao, Li-Ting Su, Fung-Chang Sung, et Cheng-Chieh Lin. 2012. « Association between Polypharmacy and Dementia in Older People: A Population-Based Case-Control Study in Taiwan ». *Geriatrics & Gerontology International* 12 (3): 491-98. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0594.2011.00800.x>.
- Landi, F., A. Russo, R. Liperoti, M. Cesari, C. Barillaro, M. Pahor, R. Bernabei, et G. Onder. 2007. « Anticholinergic Drugs and Physical Function among Frail Elderly Population ». *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 81 (2): 235-41. <https://doi.org/10.1038/sj.clpt.6100035>.
- Langeard, Antoine, Kristell Pothier, Remy Morello, Véronique Lelong-Boulouard, Pascale Lescure, Marie-Laure Bocca, Christian Marcelli, Pablo Descatoire, et Chantal Chavoix. 2016. « Polypharmacy Cut-Off for Gait and Cognitive Impairments ». *Frontiers in Pharmacology* 7: 296. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00296>.
- Lapeyre-Mestre, Maryse. 2016. « A Review of Adverse Outcomes Associated with Psychoactive Drug Use in Nursing Home Residents with Dementia ». *Drugs & Aging* 33 (12): 865-88. <https://doi.org/10.1007/s40266-016-0414-x>.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Laroche, M.-L., F. Bouthier, L. Merle, et J.-P. Charmes. 2009. « [Potentially inappropriate medications in the elderly: a list adapted to French medical practice] ». *La Revue De Medecine Interne* 30 (7): 592-601. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2008.08.010>.
- Larrieu, S., L. Letenneur, J. M. Orgogozo, C. Fabrigoule, H. Amieva, N. Le Carret, P. Barberger-Gateau, et J. F. Dartigues. 2002. « Incidence and Outcome of Mild Cognitive Impairment in a Population-Based Prospective Cohort ». *Neurology* 59 (10): 1594-99. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000034176.07159.f8>.
- Le Merrer, Julie, Jérôme A. J. Becker, Katia Befort, et Brigitte L. Kieffer. 2009. « Reward Processing by the Opioid System in the Brain ». *Physiological Reviews* 89 (4): 1379-1412. <https://doi.org/10.1152/physrev.00005.2009>.
- Lechevallier-Michel, Nathalie, Mathieu Molimard, Jean-François Dartigues, Colette Fabrigoule, et Annie Fourier-Réglat. 2005. « Drugs with Anticholinergic Properties and Cognitive Performance in the Elderly: Results from the PAQUID Study ». *British Journal of Clinical Pharmacology* 59 (2): 143-51. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2004.02232.x>.
- Lee, C. R., D. McTavish, et E. M. Sorkin. 1993. « Tramadol. A Preliminary Review of Its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Potential in Acute and Chronic Pain States ». *Drugs* 46 (2): 313-40. <https://doi.org/10.2165/00003495-199346020-00008>.
- Lee, Eun Kyung, et Yu Jeung Lee. 2013. « Prescription Patterns of Anticholinergic Agents and Their Associated Factors in Korean Elderly Patients with Dementia ». *International Journal of Clinical Pharmacy* 35 (5): 711-18. <https://doi.org/10.1007/s11096-013-9793-9>.
- Leipzig, R. M., R. G. Cumming, et M. E. Tinetti. 1999. « Drugs and Falls in Older People: A Systematic Review and Meta-Analysis: I. Psychotropic Drugs ». *Journal of the American Geriatrics Society* 47 (1): 30-39. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1999.tb01898.x>.
- Levasseur, Régis, Jean-Pierre Sabatier, Catherine Guilcher, Geneviève Guaydier-Souquières, Valérie Costentin-Pignol, Pierre-Yves Jean-Jacques, Christophe Hulet, Claude Vielpeau, et Christian Marcelli. 2007. « Medical Management of Patients over 50 Years Admitted to Orthopedic Surgery for Low-Energy Fracture ». *Joint, Bone, Spine: Revue Du Rhumatisme* 74 (2): 160-65. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2006.03.003>.
- Li, Karen Z. H., Louis Bherer, Anat Mirelman, Inbal Maidan, et Jeffrey M. Hausdorff. 2018. « Cognitive Involvement in Balance, Gait and Dual-Tasking in Aging: A Focused Review From a Neuroscience of Aging Perspective ». *Frontiers in Neurology* 9: 913. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00913>.
- Liet, Christophe, Fella Amenouche, Thomas Freret, Michel Boulouard, Benoit Mauvieux, Véronique Lelong-Boulouard, et Marie-Laure Bocca. 2015. « Effects of Acute Administration of Melatonin on Attentional, Executive, and Working Memory Processes in Rats ». *Fundamental & Clinical Pharmacology* 29 (5): 472-77. <https://doi.org/10.1111/fcp.12134>.
- Lim, Jisoo, Eosu Kim, Hyun Jong Noh, Shinwon Kang, Benjamin U. Phillips, Dong Goo Kim, Timothy J. Bussey, Lisa Saksida, Christopher J. Heath, et Chul Hoon Kim. 2019. « Assessment of mGluR5 KO Mice under Conditions of Low Stress Using a Rodent Touchscreen Apparatus Reveals Impaired Behavioural Flexibility Driven by Perseverative Responses ». *Molecular Brain* 12 (1): 37. <https://doi.org/10.1186/s13041-019-0441-8>.
- Loggia, Gilles, Elpidio Attoh-Mensah, Kristell Pothier, Rémy Morello, Pascale Lescure, Marie-Laure Bocca, Christian Marcelli, et Chantal Chavoix. 2019. « Psychotropic Polypharmacy in Adults 55 Years or Older: A Risk for Impaired Global Cognition, Executive Function, and Mobility ». *Frontiers in Pharmacology* 10: 1659. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01659>.
- Logue, Sheree F., et Thomas J. Gould. 2014. « The Neural and Genetic Basis of Executive Function: Attention, Cognitive Flexibility, and Response Inhibition ». *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* 123 (août): 45-54. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2013.08.007>.
- López-Álvarez, Jorge, María Ascensión Zea Sevilla, Luis Agüera Ortiz, Miguel Ángel Fernández Blázquez, Meritxell Valentí Soler, et Pablo Martínez-Martín. 2015. « [Effect of anticholinergic drugs on cognitive impairment in the elderly] ». *Revista De Psiquiatria Y Salud Mental* 8 (1): 35-43. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2013.11.003>.
- López-Matons, Núria, Dolors Conill Badell, Gloria Obrero Cusidó, Domènec Gil Saladié, Jaume Padrós Selma, et Adela Martín-López. 2018. « Anticholinergic Drugs and Cognitive Impairment in the Elderly ». *Medicina Clinica* 151 (4): 141-44. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.01.014>.
- « Lower standing systolic blood pressure as a predictor of falls in the elderly: a community-based prospective study - PubMed ». s. d. Consulté le 4 octobre 2020. <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/11451282/>.
- Lowry, Estelle, Richard J. Woodman, Roy L. Soiza, Sarah N. Hilmer, et Arduino A. Mangoni. 2012. « Drug Burden Index, Physical Function, and Adverse Outcomes in Older Hospitalized Patients ». *Journal of Clinical Pharmacology* 52 (10): 1584-91. <https://doi.org/10.1177/0091270011421489>.

- Mach, John, Gizem Gemikonakli, Caitlin Logan, Brent Vander Wyk, Heather Allore, Swathi Ekambareshwar, Alice E. Kane, et al. 2020. « Chronic Polypharmacy with Increasing Drug Burden Index (DBI) Exacerbates Frailty and Impairs Physical Function, with Effects Attenuated by Deprescribing, in Aged Mice ». *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, mars. <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa060>.
- Maclagan, Laura C., Colleen J. Maxwell, Sima Gandhi, Jun Guan, Chaim M. Bell, David B. Hogan, Nick Daneman, et al. 2017. « Frailty and Potentially Inappropriate Medication Use at Nursing Home Transition ». *Journal of the American Geriatrics Society* 65 (10): 2205-12. <https://doi.org/10.1111/jgs.15016>.
- MacPherson, Sarah E., Simon R. Cox, David A. Dickie, Sherif Karama, John M. Starr, Alan C. Evans, Mark E. Bastin, Joanna M. Wardlaw, et Ian J. Deary. 2017. « Processing Speed and the Relationship between Trail Making Test-B Performance, Cortical Thinning and White Matter Microstructure in Older Adults ». *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior* 95: 92-103. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.07.021>.
- Maeker, E., S. Bombois, V. Pardessus, F. Tiberghien, C. Dipompeo, A. Thevenon, P. Dewailly, et F. Puisieux. 2005. « [Cognitive disorders and falls: experience of the Lille multidisciplinary falls service] ». *Revue Neurologique* 161 (4): 419-26.
- Malaz Boustani, Malaz. 2009. « The Cognitive Impact of Anticholinergics: A Clinical Review ». *Clinical Interventions in Aging*, mai, 225. <https://doi.org/10.2147/CIA.S5358>.
- Malmberg, Kenneth J., Jeroen G. W. Raaijmakers, et Richard M. Shiffrin. 2019. « 50 Years of Research Sparked by Atkinson and Shiffrin (1968) ». *Memory & Cognition* 47 (4): 561-74. <https://doi.org/10.3758/s13421-019-00896-7>.
- Manckoundia, Patrick, Eric Ntari Soungui, Béatrice Tavernier-Vidal, et France Mourey. 2014. « [Psychomotor disadaptation syndrome] ». *Geriatric Et Psychologie Neuropsychiatrie Du Vieillessement* 12 (1): 94-100. <https://doi.org/10.1684/pnv.2014.0450>.
- Mar, Adam C., Alexa E. Horner, Simon R. O. Nilsson, Johan Alsiö, Brianne A. Kent, Chi Hun Kim, Andrew Holmes, Lisa M. Saksida, et Timothy J. Bussey. 2013. « The Touchscreen Operant Platform for Assessing Executive Function in Rats and Mice ». *Nature Protocols* 8 (10): 1985-2005. <https://doi.org/10.1038/nprot.2013.123>.
- Marcelli, C., C. Chavoix, et P. Dargent-Molina. 2015. « Beneficial Effects of Vitamin D on Falls and Fractures: Is Cognition Rather than Bone or Muscle behind These Benefits? ». *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 26 (1): 1-10. <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2829-8>.
- Marcum, Zachary A., Subashan Perera, Joshua M. Thorpe, Galen E. Switzer, Shelly L. Gray, Nicholas G. Castle, Elsa S. Strotmeyer, et al. 2015. « Anticholinergic Use and Recurrent Falls in Community-Dwelling Older Adults: Findings From the Health ABC Study ». *The Annals of Pharmacotherapy* 49 (11): 1214-21. <https://doi.org/10.1177/1060028015596998>.
- Marcum, Zachary A., Heidi S. Wirtz, Mary Pettinger, Andrea Z. LaCroix, Ryan Carnahan, Jane A. Cauley, Jennifer W. Bea, et Shelly L. Gray. 2016. « Anticholinergic Medication Use and Falls in Postmenopausal Women: Findings from the Women's Health Initiative Cohort Study ». *BMC Geriatrics* 16 (avril): 76. <https://doi.org/10.1186/s12877-016-0251-0>.
- Martinez-Ramirez, Daniel, Juan C. Giugni, Leonardo Almeida, Roger Walz, Bilal Ahmed, Fiona A. Chai, Valerie Rundle-Gonzalez, et al. 2016. « Association between Antidepressants and Falls in Parkinson's Disease ». *Journal of Neurology* 263 (1): 76-82. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7947-5>.
- Mauri, M., E. Sinforiani, F. Reverberi, P. Merlo, et G. Bono. 1994. « Pramiracetam Effects on Scopolamine-Induced Amnesia in Healthy Volunteers ». *Archives of Gerontology and Geriatrics* 18 (2): 133-39. [https://doi.org/10.1016/0167-4943\(94\)00542-7](https://doi.org/10.1016/0167-4943(94)00542-7).
- McNair, D. M., R. J. Kahn, L. M. Frankenthaler, et L. L. Faldetta. 1984. « Amoxapine and Amitriptyline. II. Specificity of Cognitive Effects during Brief Treatment of Depression ». *Psychopharmacology* 83 (2): 134-39. <https://doi.org/10.1007/BF00429721>.
- Meer, Helene G. van der, Hans Wouters, Rolf van Hulten, Niesko Pras, et Katja Taxis. 2015. « Decreasing the Load? Is a Multidisciplinary Multistep Medication Review in Older People an Effective Intervention to Reduce a Patient's Drug Burden Index? Protocol of a Randomised Controlled Trial ». *BMJ Open* 5 (12): e009213. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009213>.
- Mehdizadeh, Hajar, Jalal Pourahmad, Ghorban Taghizadeh, Nasim Vousooghi, Ali Yoonessi, Parvaneh Naserzadeh, Ladan Behzadfar, Mohammad Reza Rouini, et Mohammad Sharifzadeh. 2017. « Mitochondrial Impairments Contribute to Spatial Learning and Memory Dysfunction Induced by Chronic Tramadol Administration in Rat: Protective Effect of Physical Exercise ». *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 79 (Pt B): 426-33. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.07.022>.

- Minami, Kouichiro, Yasuhito Uezono, et Yoichi Ueta. 2007. « Pharmacological Aspects of the Effects of Tramadol on G-Protein Coupled Receptors ». *Journal of Pharmacological Sciences* 103 (3): 253-60. <https://doi.org/10.1254/jphs.cr0060032>.
- Mitchnick, Krista A., Cassidy E. Wideman, Andrew E. Huff, Daniel Palmer, Bruce L. McNaughton, et Boyer D. Winters. 2018. « Development of Novel Tasks for Studying View-Invariant Object Recognition in Rodents: Sensitivity to Scopolamine ». *Behavioural Brain Research* 344: 48-56. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.01.030>.
- Miyake, A., N. P. Friedman, M. J. Emerson, A. H. Witzki, A. Howerter, et T. D. Wager. 2000. « The Unity and Diversity of Executive Functions and Their Contributions to Complex “Frontal Lobe” Tasks: A Latent Variable Analysis ». *Cognitive Psychology* 41 (1): 49-100. <https://doi.org/10.1006/cogp.1999.0734>.
- Mizukami, Satoshi, Kazuhiko Arima, Yasuyo Abe, Mitsuo Kanagae, Yosuke Kusano, Naoakira Niino, et Kiyoshi Aoyagi. 2013. « Falls Are Associated with Stroke, Arthritis and Multiple Medications among Community-Dwelling Elderly Persons in Japan ». *The Tohoku Journal of Experimental Medicine* 231 (4): 299-303. <https://doi.org/10.1620/tjem.231.299>.
- Moga, Daniela C., Erin L. Abner, Dorinda N. Rigsby, Lynne Eckmann, Mark Huffmyer, Richard R. Murphy, Beth B. Coy, et Gregory A. Jicha. 2017. « Optimizing Medication Appropriateness in Older Adults: A Randomized Clinical Interventional Trial to Decrease Anticholinergic Burden ». *Alzheimer’s Research & Therapy* 9 (1): 36. <https://doi.org/10.1186/s13195-017-0263-9>.
- Mohler, Eric G., Zhiyong Ding, Lynne E. Rueter, Douglas Chapin, Damon Young, et Rouba Kozak. 2015. « Cross-Site Strain Comparison of Pharmacological Deficits in the Touchscreen Visual Discrimination Test ». *Psychopharmacology* 232 (21-22): 4033-41. <https://doi.org/10.1007/s00213-015-4012-0>.
- Möller, Jette, Lucie Laflamme, et Karin Söderberg Löfdal. 2015. « CYP2D6-Inhibiting Drugs and the Increased Risk of Fall-Related Injuries Due to Newly Initiated Opioid Treatment--a Swedish, Register-Based Case-Crossover Study ». *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 116 (2): 134-39. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12289>.
- Monsell, Stephen. 2003. « Task Switching ». *Trends in Cognitive Sciences* 7 (3): 134-40. [https://doi.org/10.1016/s1364-6613\(03\)00028-7](https://doi.org/10.1016/s1364-6613(03)00028-7).
- Montastruc, François, Sarah Rouanet, Virginie Gardette, Vanessa Rousseau, Haleh Bagheri, et Jean-Louis Montastruc. 2015. « Atropinic Burden of Prescriptions Forms in Patients with Alzheimer Disease: A Cross-Sectional Study in a French PharmacoVigilance Database ». *European Journal of Clinical Pharmacology* 71 (7): 891-95. <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1869-0>.
- Montero-Odasso, Manuel, et Mark Speechley. 2018. « Falls in Cognitively Impaired Older Adults: Implications for Risk Assessment And Prevention ». *Journal of the American Geriatrics Society* 66 (2): 367-75. <https://doi.org/10.1111/jgs.15219>.
- Montero-Odasso, Manuel, Joe Verghese, Olivier Beauchet, et Jeffrey M. Hausdorff. 2012. « Gait and Cognition: A Complementary Approach to Understanding Brain Function and the Risk of Falling ». *Journal of the American Geriatrics Society* 60 (11): 2127-36. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.04209.x>.
- Moosavi, Maryam, Roksana SoukhakLari, Leila Moezi, et Fatema Pirsalami. 2018. « Scopolamine-Induced Passive Avoidance Memory Retrieval Deficit Is Accompanied with Hippocampal MMP2, MMP-9 and MAPKs Alteration ». *European Journal of Pharmacology* 819 (janvier): 248-53. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.12.007>.
- Moraros, John, Chijioke Nwankwo, Scott B. Patten, et Darrell D. Mousseau. 2017. « The Association of Antidepressant Drug Usage with Cognitive Impairment or Dementia, Including Alzheimer Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Depression and Anxiety* 34 (3): 217-26. <https://doi.org/10.1002/da.22584>.
- Morellini, Fabio. 2013. « Spatial Memory Tasks in Rodents: What Do They Model? ». *Cell and Tissue Research* 354 (1): 273-86. <https://doi.org/10.1007/s00441-013-1668-9>.
- Mueller, Christoph, Anto P. Rajkumar, Yi Min Wan, Latha Velayudhan, Dominic Ffytche, Kallol Ray Chaudhuri, et Dag Aarsland. 2018. « Assessment and Management of Neuropsychiatric Symptoms in Parkinson’s Disease ». *CNS Drugs* 32 (7): 621-35. <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0540-6>.
- Muir, S. W., O. Beauchet, M. Montero-Odasso, C. Annweiler, B. Fantino, et M. Speechley. 2013. « Association of Executive Function Impairment, History of Falls and Physical Performance in Older Adults: A Cross-Sectional Population-Based Study in Eastern France ». *The Journal of Nutrition, Health & Aging* 17 (8): 661-65. <https://doi.org/10.1007/s12603-013-0045-4>.
- Muir, Susan W., Katherine Berg, Bert Chesworth, Neil Klar, et Mark Speechley. 2010. « Quantifying the Magnitude of Risk for Balance Impairment on Falls in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Journal of Clinical Epidemiology* 63 (4): 389-406. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.06.010>.

- Muir, Susan W., Karen Gopaul, et Manuel M. Montero Odasso. 2012. « The Role of Cognitive Impairment in Fall Risk among Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Age and Ageing* 41 (3): 299-308. <https://doi.org/10.1093/ageing/afs012>.
- Naja, Moustafa, Jadwiga Zmudka, Sanaa Hannat, Sophie Liabeuf, Jean-Marie Serot, et Pierre Jouanny. 2016. « In Geriatric Patients, Delirium Symptoms Are Related to the Anticholinergic Burden ». *Geriatrics & Gerontology International* 16 (4): 424-31. <https://doi.org/10.1111/ggi.12485>.
- Nakham, Athagran, Phyo K. Myint, Christine M. Bond, Rumana Newlands, Yoon K. Loke, et Moira Cruickshank. 2020. « Interventions to Reduce Anticholinergic Burden in Adults Aged 65 and Older: A Systematic Review ». *Journal of the American Medical Directors Association* 21 (2): 172-180.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2019.06.001>.
- Netgen. s. d. « Détecter et évaluer l'impact des médicaments anticholinergiques ». *Revue Médicale Suisse*. Consulté le 15 septembre 2020a. <https://www.revmed.ch/RMS/2017/RMS-N-582/Detecter-et-evaluer-l-impact-des-medicaments-anticholinergiques>.
- Nevitt, M. C., S. R. Cummings, S. Kidd, et D. Black. 1989. « Risk Factors for Recurrent Nonsyncopal Falls. A Prospective Study ». *JAMA* 261 (18): 2663-68.
- Ng, Kwok F. J., Timmy S. T. Yuen, et Vivian M. W. Ng. 2006. « A Comparison of Postoperative Cognitive Function and Pain Relief with Fentanyl or Tramadol Patient-Controlled Analgesia ». *Journal of Clinical Anesthesia* 18 (3): 205-10. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2005.08.004>.
- Olfson, Mark, Marissa King, et Michael Schoenbaum. 2015. « Benzodiazepine Use in the United States ». *JAMA Psychiatry* 72 (2): 136-42. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.1763>.
- Oliva, Patrizia, Caterina Aurilio, Francesco Massimo, Antonio Grella, Sabatino Maione, Elisa Grella, Mariantonietta Scafuro, Francesco Rossi, et Liberato Berrino. 2002. « The Antinociceptive Effect of Tramadol in the Formalin Test Is Mediated by the Serotonergic Component ». *European Journal of Pharmacology* 445 (3): 179-85. [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(02\)01647-3](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(02)01647-3).
- O'Loughlin, J. L., Y. Robitaille, J. F. Boivin, et S. Suissa. 1993. « Incidence of and Risk Factors for Falls and Injurious Falls among the Community-Dwelling Elderly ». *American Journal of Epidemiology* 137 (3): 342-54. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a116681>.
- O'Mahony, Denis. 2020. « STOPP/START Criteria for Potentially Inappropriate Medications/Potential Prescribing Omissions in Older People: Origin and Progress ». *Expert Review of Clinical Pharmacology* 13 (1): 15-22. <https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1697676>.
- Opara, Józef, Andrzej Małecki, Elżbieta Małecka, et Teresa Socha. 2017. « Motor Assessment in Parkinson's Disease ». *Annals of Agricultural and Environmental Medicine* 24 (3): 411-15. <https://doi.org/10.5604/12321966.1232774>.
- Papaleontiou, Maria, Charles R. Henderson, Barbara J. Turner, Alison A. Moore, Yelena Olkhovskaya, Leslie Amanfo, et M. Carrington Reid. 2010. « Outcomes Associated with Opioid Use in the Treatment of Chronic Non-Cancer Pain Among Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Journal of the American Geriatrics Society* 58 (7): 1353-69. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.02920.x>.
- Papenberg, Goran, Lars Bäckman, Laura Fratiglioni, Erika J. Laukka, Johan Fastbom, et Kristina Johnell. 2017. « Anticholinergic Drug Use Is Associated with Episodic Memory Decline in Older Adults without Dementia ». *Neurobiology of Aging* 55: 27-32. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.03.009>.
- Peel, Nancye May. 2011. « Epidemiology of Falls in Older Age ». *Canadian Journal on Aging = La Revue Canadienne Du Vieillissement* 30 (1): 7-19. <https://doi.org/10.1017/S071498081000070X>.
- Pelsóczy, Péter, et György Lévy. 2017. « Effect of Scopolamine on Mice Motor Activity, Lick Behavior and Reversal Learning in the IntelliCage ». *Neurochemical Research* 42 (12): 3597-3602. <https://doi.org/10.1007/s11064-017-2408-4>.
- Perry, Elaine K., Linda Kilford, Andrew J. Lees, David J. Burn, et Robert H. Perry. 2003. « Increased Alzheimer Pathology in Parkinson's Disease Related to Antimuscarinic Drugs ». *Annals of Neurology* 54 (2): 235-38. <https://doi.org/10.1002/ana.10639>.
- Pfistermeister, Barbara, Thomas Tümena, Karl-Günter Gaßmann, Renke Maas, et Martin F. Fromm. 2017. « Anticholinergic Burden and Cognitive Function in a Large German Cohort of Hospitalized Geriatric Patients ». *PloS One* 12 (2): e0171353. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171353>.
- Pickering, Gisèle, Elodie Martin, Florence Tiberghien, Claire Delorme, et Gérard Mick. 2017. « Localized Neuropathic Pain: An Expert Consensus on Local Treatments ». *Drug Design, Development and Therapy* 11: 2709-18. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S142630>.
- Piiipponniemi, Tuukka O., Timo Bragge, Eveliina E. Vauhkonen, Petra Vartiainen, Jukka T. Puoliväli, Patrick J. Sweeney, et Maksym V. Kopanitsa. 2017. « Acquisition and Reversal of Visual Discrimination Learning in

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- APPSwDI/Nos2-/- (CVN) Mice ». *Neuroscience Letters* 650: 126-33. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.04.049>.
- Pijnappels, Mirjam, Neil D. Reeves, Constantinos N. Maganaris, et Jaap H. van Dieën. 2008. « Tripping without Falling; Lower Limb Strength, a Limitation for Balance Recovery and a Target for Training in the Elderly ». *Journal of Electromyography and Kinesiology: Official Journal of the International Society of Electrophysiological Kinesiology* 18 (2): 188-96. <https://doi.org/10.1016/j.jelekin.2007.06.004>.
- Podsiadlo, D., et S. Richardson. 1991. « The Timed “Up & Go”: A Test of Basic Functional Mobility for Frail Elderly Persons ». *Journal of the American Geriatrics Society* 39 (2): 142-48.
- Popović, Miroslav, Verónica Giménez de Béjar, Natalija Popović, et María Caballero-Bleda. 2015. « Time Course of Scopolamine Effect on Memory Consolidation and Forgetting in Rats ». *Neurobiology of Learning and Memory* 118 (février): 49-54. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2014.11.006>.
- Pothier, Kristell, Nicolas Benguigui, Richard Kulpa, et Chantal Chavoix. 2015. « Multiple Object Tracking While Walking: Similarities and Differences Between Young, Young-Old, and Old-Old Adults ». *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences* 70 (6): 840-49. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbu047>.
- Prado, Vania F., Helena Janickova, Mohammed A. Al-Onaizi, et Marco A. M. Prado. 2017. « Cholinergic Circuits in Cognitive Flexibility ». *Neuroscience* 345: 130-41. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.09.013>.
- Preda, L., M. Alberoni, S. Bressi, C. Cattaneo, J. Parini, N. Canal, et M. Franceschi. 1993. « Effects of Acute Doses of Oxiracetam in the Scopolamine Model of Human Amnesia ». *Psychopharmacology* 110 (4): 421-26. <https://doi.org/10.1007/BF02244648>.
- « Prise en charge des douleurs de l'adulte modérées à intenses - Mise au point (actualisée) - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». s. d. Consulté le 13 octobre 2020.
- Priested, S. G., C. U. Correll, et J. Nielsen. 2017. « Frequency and Correlates of Anticholinergic Use among Patients with Schizophrenia in Denmark: A Nation-Wide Pharmacoepidemiological Study ». *Psychiatry Research* 255: 198-203. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.05.033>.
- Prudham, D., et J. G. Evans. 1981. « Factors Associated with Falls in the Elderly: A Community Study ». *Age and Ageing* 10 (3): 141-46. <https://doi.org/10.1093/ageing/10.3.141>.
- Prusky, Glen T., Nazia M. Alam, Steven Beekman, et Robert M. Douglas. 2004. « Rapid Quantification of Adult and Developing Mouse Spatial Vision Using a Virtual Optomotor System ». *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 45 (12): 4611-16. <https://doi.org/10.1167/iovs.04-0541>.
- Pugh, Mary Jo V., Raymond F. Palmer, Michael L. Parchman, Eric Mortensen, Kyriakos Markides, et David V. Espino. 2007. « Association of Suboptimal Prescribing and Change in Lower Extremity Physical Function over Time ». *Gerontology* 53 (6): 445-53. <https://doi.org/10.1159/000119460>.
- Radbruch, Lukas, Gerd Glaeske, Stefan Grond, Frank Münchberg, Norbert Scherbaum, Elisabeth Storz, Kathrin Tholen, et al. 2013. « Topical Review on the Abuse and Misuse Potential of Tramadol and Tilidine in Germany ». *Substance Abuse* 34 (3): 313-20. <https://doi.org/10.1080/08897077.2012.735216>.
- Raffa, R. B., E. Friderichs, W. Reimann, R. P. Shank, E. E. Codd, et J. L. Vaught. 1992. « Opioid and Nonopioid Components Independently Contribute to the Mechanism of Action of Tramadol, an “atypical” Opioid Analgesic ». *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 260 (1): 275-85.
- Rashid, Habiba, et Touqeer Ahmed. 2018. « Gender Dependent Contribution of Muscarinic Receptors in Memory Retrieval under Sub-Chronic Stress ». *Neuroscience Letters* 681: 6-11. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.05.024>.
- Rashid, Habiba, Aamra Mahboob, et Touqeer Ahmed. 2017. « Role of Cholinergic Receptors in Memory Retrieval Depends on Gender and Age of Memory ». *Behavioural Brain Research* 331: 233-40. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.05.017>.
- Ray, P. G., K. J. Meador, D. W. Loring, E. W. Zamrini, X. H. Yang, et J. J. Buccafusco. 1992. « Central Anticholinergic Hypersensitivity in Aging ». *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 5 (2): 72-77.
- Reitan, Ralph M. 1958. « Validity of the Trail Making Test as an Indicator of Organic Brain Damage ». *Perceptual and Motor Skills* 8 (3): 271-76. <https://doi.org/10.2466/pms.1958.8.3.271>.
- Richardson, Kathryn, Kathleen Bennett, et Rose Anne Kenny. 2015. « Polypharmacy Including Falls Risk-Increasing Medications and Subsequent Falls in Community-Dwelling Middle-Aged and Older Adults ». *Age and Ageing* 44 (1): 90-96. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu141>.
- Richardson, Kathryn, Kathleen Bennett, Ian D. Maidment, Chris Fox, David Smithard, et Rose Anne Kenny. 2015. « Use of Medications with Anticholinergic Activity and Self-Reported Injurious Falls in Older Community-Dwelling Adults ». *Journal of the American Geriatrics Society* 63 (8): 1561-69. <https://doi.org/10.1111/jgs.13543>.

- Richardson, Kathryn, Chris Fox, Ian Maidment, Nicholas Steel, Yoon K. Loke, Antony Arthur, Phyo K. Myint, et al. 2018. « Anticholinergic Drugs and Risk of Dementia: Case-Control Study ». *BMJ (Clinical Research Ed.)* 361 (avril): k1315.
- Risacher, Shannon L., Brenna C. McDonald, Eileen F. Tallman, John D. West, Martin R. Farlow, Fredrick W. Unverzagt, Sujuan Gao, et al. 2016. « Association Between Anticholinergic Medication Use and Cognition, Brain Metabolism, and Brain Atrophy in Cognitively Normal Older Adults ». *JAMA Neurology* 73 (6): 721-32. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.0580>.
- Robbins, T. W., B. J. Everitt, H. M. Marston, J. Wilkinson, G. H. Jones, et K. J. Page. 1989. « Comparative Effects of Ibotenic Acid- and Quisqualic Acid-Induced Lesions of the Substantia Innominata on Attentional Function in the Rat: Further Implications for the Role of the Cholinergic Neurons of the Nucleus Basalis in Cognitive Processes ». *Behavioural Brain Research* 35 (3): 221-40. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(89\)80143-3](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(89)80143-3).
- Robbins, T. W., J. Semple, R. Kumar, M. I. Truman, J. Shorter, A. Ferraro, B. Fox, G. McKay, et K. Matthews. 1997. « Effects of Scopolamine on Delayed-Matching-to-Sample and Paired Associates Tests of Visual Memory and Learning in Human Subjects: Comparison with Diazepam and Implications for Dementia ». *Psychopharmacology* 134 (1): 95-106. <https://doi.org/10.1007/s002130050430>.
- Roberts, Rosebud, et David S. Knopman. 2013. « Classification and Epidemiology of MCI ». *Clinics in geriatric medicine* 29 (4). <https://doi.org/10.1016/j.cger.2013.07.003>.
- Robinson, Lianne, Dominic Harbaran, et Gernot Riedel. 2004. « Visual Acuity in the Water Maze: Sensitivity to Muscarinic Receptor Blockade in Rats and Mice ». *Behavioural Brain Research* 151 (1-2): 277-86. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2003.09.001>.
- Rodieux, Frédérique, Célia Lloret-Linares, Valérie Piguet, et Jules Desmeules. 2018. « [Opioids prescription in the vulnerable populations : the children and the elderly. Practical guidelines] ». *Revue Medicale Suisse* 14 (612): 1268-78.
- Rokem, Ariel, Ayelet N. Landau, Dave Garg, William Prinzmetal, et Michael A. Silver. 2010. « Cholinergic Enhancement Increases the Effects of Voluntary Attention but Does Not Affect Involuntary Attention ». *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 35 (13): 2538-44. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.118>.
- Romberg, Carola, Susan Bartko, Jürgen Wess, Lisa M. Saksida, et Timothy J. Bussey. 2018. « Impaired Object-Location Learning and Recognition Memory but Enhanced Sustained Attention in M2 Muscarinic Receptor-Deficient Mice ». *Psychopharmacology* 235 (12): 3495-3508. <https://doi.org/10.1007/s00213-018-5065-7>.
- Rosas-Carrasco, Oscar, Eduardo González-Flores, Ana M. Brito-Carrera, Odín E. Vázquez-Valdez, Emma Peschard-Sáenz, Luis Miguel Gutiérrez-Robledo, et Emilio José García-Mayo. 2011. « [Assessment of comorbidity in elderly] ». *Revista Medica Del Instituto Mexicano Del Seguro Social* 49 (2): 153-62.
- Rostam-Abadi, Yasna, Jaleh Gholami, Masoumeh Amin-Esmaeili, Anousheh Safarcherati, Ramin Mojtabai, Mohammad Reza Ghadirzadeh, Hosein Rahimi, et Afarin Rahimi-Movaghar. 2020. « Tramadol Use and Public Health Consequences in Iran: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Addiction (Abingdon, England)*, mars. <https://doi.org/10.1111/add.15059>.
- Rothembacher, D., J. Klenk, M. D. Denkinger, F. Herbolsheimer, T. Nikolaus, R. Peter, B. O. Boehm, et al. 2014. « Prospective Evaluation of Renal Function, Serum Vitamin D Level, and Risk of Fall and Fracture in Community-Dwelling Elderly Subjects ». *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 25 (3): 923-32. <https://doi.org/10.1007/s00198-013-2565-5>.
- Rudolph, James L., Marci J. Salow, Michael C. Angelini, et Regina E. McGlinchey. 2008. « The Anticholinergic Risk Scale and Anticholinergic Adverse Effects in Older Persons ». *Archives of Internal Medicine* 168 (5): 508-13. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2007.106>.
- Rusted, J. M., et D. M. Warburton. 1988. « The Effects of Scopolamine on Working Memory in Healthy Young Volunteers ». *Psychopharmacology* 96 (2): 145-52. <https://doi.org/10.1007/BF00177553>.
- Ruxton, Kimberley, Richard J. Woodman, et Arduino A. Mangoni. 2015. « Drugs with Anticholinergic Effects and Cognitive Impairment, Falls and All-Cause Mortality in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *British Journal of Clinical Pharmacology* 80 (2): 209-20. <https://doi.org/10.1111/bcp.12617>.
- Ryynänen, O. P., S. L. Kivelä, R. Honkanen, et P. Laippala. 1992. « Falls and Lying Helpless in the Elderly ». *Zeitschrift Fur Gerontologie* 25 (4): 278-82.
- Sabick, M. B., J. G. Hay, V. K. Goel, et S. A. Banks. 1999. « Active Responses Decrease Impact Forces at the Hip and Shoulder in Falls to the Side ». *Journal of Biomechanics* 32 (9): 993-98. [https://doi.org/10.1016/s0021-9290\(99\)00079-2](https://doi.org/10.1016/s0021-9290(99)00079-2).

- Sadat-Shirazi, Mitra-Sadat, Nima Babhadi-Ashar, Solmaz Khalifeh, Sarah Mahboubi, Hamid Ahmadian-Moghaddam, et Mohammad-Reza Zarrindast. 2019. « Tramadol Induces Changes in  $\Delta$ -FosB,  $\mu$ -Opioid Receptor, and p-CREB Level in the Nucleus Accumbens and Prefrontal Cortex of Male Wistar Rat ». *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse* 45 (1): 84-89. <https://doi.org/10.1080/00952990.2018.1529182>.
- Salahudeen, Mohammed Saji, Stephen B. Duffull, et Prasad S. Nishtala. 2015. « Anticholinergic Burden Quantified by Anticholinergic Risk Scales and Adverse Outcomes in Older People: A Systematic Review ». *BMC Geriatrics* 15 (mars): 31. <https://doi.org/10.1186/s12877-015-0029-9>.
- Salahudeen, Mohammed Saji, Sarah N. Hilmer, et Prasad S. Nishtala. 2015. « Comparison of Anticholinergic Risk Scales and Associations with Adverse Health Outcomes in Older People ». *Journal of the American Geriatrics Society* 63 (1): 85-90. <https://doi.org/10.1111/jgs.13206>.
- Sánchez-Cubillo, I., J. A. Periáñez, D. Adrover-Roig, J. M. Rodríguez-Sánchez, M. Ríos-Lago, J. Tirapu, et F. Barceló. 2009. « Construct Validity of the Trail Making Test: Role of Task-Switching, Working Memory, Inhibition/Interference Control, and Visuomotor Abilities ». *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS* 15 (3): 438-50. <https://doi.org/10.1017/S1355617709090626>.
- Sanders, L. M. J., T. Hortobágyi, G. van Staveren, K. Taxis, F. Boersma, H. C. Klein, W. J. R. Bossers, et al. 2017. « Relationship between Drug Burden and Physical and Cognitive Functions in a Sample of Nursing Home Patients with Dementia ». *European Journal of Clinical Pharmacology* 73 (12): 1633-42. <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2319-y>.
- Sarazin, M., et B. Dubois. 2002. « [Mild Cognitive Impairment or pre-demential Alzheimer's disease?] ». *Revue Neurologique* 158 (10 Suppl): S30-34.
- Sarter, M., et J. Turchi. 2002. « Age- and Dementia-Associated Impairments in Divided Attention: Psychological Constructs, Animal Models, and Underlying Neuronal Mechanisms ». *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 13 (1): 46-58. <https://doi.org/10.1159/000048633>.
- Sarter, Martin, John P. Bruno, et Ben Givens. 2003. « Attentional Functions of Cortical Cholinergic Inputs: What Does It Mean for Learning and Memory? » *Neurobiology of Learning and Memory, Acetylcholine: Cognitive and Brain Functions*, 80 (3): 245-56. [https://doi.org/10.1016/S1074-7427\(03\)00070-4](https://doi.org/10.1016/S1074-7427(03)00070-4).
- Sarter, Martin, et Giovanna Paolone. 2011. « Deficits in Attentional Control: Cholinergic Mechanisms and Circuitry-Based Treatment Approaches ». *Behavioral Neuroscience* 125 (6): 825-35. <https://doi.org/10.1037/a0026227>.
- Schliebs, Reinhard, et Thomas Arendt. 2011. « The Cholinergic System in Aging and Neuronal Degeneration ». *Behavioural Brain Research, The cholinergic system and brain function*, 221 (2): 555-63. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.11.058>.
- Schubert, Cathy C., Malaz Boustani, Christopher M. Callahan, Anthony J. Perkins, Caroline P. Carney, Christopher Fox, Frederick Unverzagt, Siu Hui, et Hugh C. Hendrie. 2006. « Comorbidity Profile of Dementia Patients in Primary Care: Are They Sicker? » *Journal of the American Geriatrics Society* 54 (1): 104-9. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.00543.x>.
- Scott, L. J., et C. M. Perry. 2000. « Tramadol: A Review of Its Use in Perioperative Pain ». *Drugs* 60 (1): 139-76. <https://doi.org/10.2165/00003495-200060010-00008>.
- Segev-Jacobovski, Orit, Talia Herman, Galit Yogev-Seligmann, Anat Mirelman, Nir Giladi, et Jeffrey M. Hausdorff. 2011. « The Interplay between Gait, Falls and Cognition: Can Cognitive Therapy Reduce Fall Risk? » *Expert Review of Neurotherapeutics* 11 (7): 1057-75. <https://doi.org/10.1586/ern.11.69>.
- Seip-Cammack, Katharine M., et Matthew L. Shapiro. 2014. « Behavioral Flexibility and Response Selection Are Impaired after Limited Exposure to Oxycodone ». *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)* 21 (12): 686-95. <https://doi.org/10.1101/lm.036251.114>.
- Senior, Graeme, Adina Piovesana, et Patricia Beaumont. 2018. « Discrepancy Analysis and Australian Norms for the Trail Making Test ». *The Clinical Neuropsychologist* 32 (3): 510-23. <https://doi.org/10.1080/13854046.2017.1357756>.
- Shash, Dalia, Tobias Kurth, Marion Bertrand, Carole Dufouil, Pascale Barberger-Gateau, Claudine Berr, Karen Ritchie, et al. 2016. « Benzodiazepine, Psychotropic Medication, and Dementia: A Population-Based Cohort Study ». *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association* 12 (5): 604-13. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.10.006>.
- Sheikholeslami, Behjat, Mahdi Gholami, Hoda Lavasani, et Mohammadreza Rouini. 2016. « Evaluation of the Route Dependency of the Pharmacokinetics and Neuro-Pharmacokinetics of Tramadol and Its Main Metabolites in Rats ». *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 92 (septembre): 55-63. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.06.021>.

- Sheldon, J. H. 1963. « The Effect of Age on the Control of Sway ». *Gerontologia Clinica* 5: 129-38. <https://doi.org/10.1159/000244784>.
- Shiga, Yousuke, Kouichiro Minami, Munehiro Shiraishi, Yasuhito Uezono, Osamu Murasaki, Muneshige Kaibara, et Akio Shigematsu. 2002. « The Inhibitory Effects of Tramadol on Muscarinic Receptor-Induced Responses in *Xenopus* Oocytes Expressing Cloned M(3) Receptors ». *Anesthesia and Analgesia* 95 (5): 1269-73, table of contents. <https://doi.org/10.1097/00000539-200211000-00031>.
- Shih, Hsin-I, Che-Chen Lin, Yi-Fang Tu, Chia-Ming Chang, Hsiang-Chin Hsu, Chih-Hsien Chi, et Chia-Hung Kao. 2015. « An Increased Risk of Reversible Dementia May Occur After Zolpidem Derivative Use in the Elderly Population ». *Medicine* 94 (17). <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000809>.
- Shinohara, Moeko, et Masahito Yamada. 2016. « [Drug-induced Cognitive Impairment] ». *Brain and Nerve = Shinkei Kenkyu No Shinpo* 68 (4): 421-28. <https://doi.org/10.11477/mf.1416200415>.
- Shiraishi, M., K. Minami, Y. Uezono, N. Yanagihara, et A. Shigematsu. 2001. « Inhibition by Tramadol of Muscarinic Receptor-Induced Responses in Cultured Adrenal Medullary Cells and in *Xenopus* *Laevis* Oocytes Expressing Cloned M1 Receptors ». *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 299 (1): 255-60.
- Shumway-Cook, A., M. Woollacott, K. A. Kerns, et M. Baldwin. 1997. « The Effects of Two Types of Cognitive Tasks on Postural Stability in Older Adults with and without a History of Falls ». *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences* 52 (4): M232-240. <https://doi.org/10.1093/gerona/52a.4.m232>.
- Smith, C. P., A. J. Hunter, et G. W. Bennett. 1994. « Effects of (R)-Alpha-Methylhistamine and Scopolamine on Spatial Learning in the Rat Assessed Using a Water Maze ». *Psychopharmacology* 114 (4): 651-56. <https://doi.org/10.1007/BF02244997>.
- Söderberg, Karin C., Lucie Laflamme, et Jette Möller. 2013. « Newly Initiated Opioid Treatment and the Risk of Fall-Related Injuries. A Nationwide, Register-Based, Case-Crossover Study in Sweden ». *CNS Drugs* 27 (2): 155-61. <https://doi.org/10.1007/s40263-013-0038-1>.
- Squire, L. R., et S. M. Zola. 1997. « Amnesia, Memory and Brain Systems ». *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences* 352 (1362): 1663-73. <https://doi.org/10.1098/rstb.1997.0148>.
- Srikanth, Velandai, Richard Beare, Leigh Blizzard, Thanh Phan, Jennifer Stapleton, Jian Chen, Michele Callisaya, Kara Martin, et David Reutens. 2009. « Cerebral White Matter Lesions, Gait, and the Risk of Incident Falls: A Prospective Population-Based Study ». *Stroke* 40 (1): 175-80. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.524355>.
- Stein, R. A., et T. L. Strickland. 1998. « A Review of the Neuropsychological Effects of Commonly Used Prescription Medications ». *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists* 13 (3): 259-84.
- Sterke, Carolyn S., Ed F. van Beeck, Nathalie van der Velde, Gijsbertus Ziere, Mirko Petrovic, Caspar W. N. Looman, et Tischa J. M. van der Cammen. 2012. « New Insights: Dose-Response Relationship between Psychotropic Drugs and Falls: A Study in Nursing Home Residents with Dementia ». *Journal of Clinical Pharmacology* 52 (6): 947-55. <https://doi.org/10.1177/0091270011405665>.
- Stewart, Carrie, Katie Gallacher, Athagran Nakham, Moira Cruickshank, Rumana Newlands, Christine Bond, Phyo Kyaw Myint, Debi Bhattacharya, et Frances S. Mair. 2019. « Barriers and Facilitators to Reducing Anticholinergic Burden from the Perspectives of Patients, Their Carers, and Healthcare Professionals: A Protocol for Qualitative Evidence Synthesis ». *Journal of Evidence-Based Medicine* 12 (3): 227-31. <https://doi.org/10.1111/jebm.12359>.
- Stewart, Carrie, Kaisa Yrjana, Mitrysha Kishor, Roy L. Soiza, Martin Taylor-Rowan, Terence J. Quinn, Yoon K. Loke, et Phyo Kyaw Myint. 2020. « Anticholinergic Burden Measures Predict Older People's Physical Function and Quality of Life: A Systematic Review ». *Journal of the American Medical Directors Association*, juillet. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2020.05.065>.
- Swami, Sunil, Ronald A. Cohen, John A. Kairalla, et Todd M. Manini. 2016. « Anticholinergic Drug Use and Risk to Cognitive Performance in Older Adults with Questionable Cognitive Impairment: A Cross-Sectional Analysis ». *Drugs & Aging* 33 (11): 809-18. <https://doi.org/10.1007/s40266-016-0400-3>.
- Szabo, Shelagh M., Katherine Gooch, Carol Schermer, David Walker, G. Lozano-Ortega, Basia Rogula, Alison Deighton, Edward Vonesh, et Noll Campbell. 2019. « Association between Cumulative Anticholinergic Burden and Falls and Fractures in Patients with Overactive Bladder: US-Based Retrospective Cohort Study ». *BMJ Open* 9 (5): e026391. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-026391>.
- Szkutnik-Fiedler, Danuta, Krzysztof Kus, Piotr Ratajczak, Michał Antoniów, Elżbieta Nowakowska, et Edmund Grześkowiak. 2016a. « Coadministration of Tramadol with Aripiprazole and Venlafaxine--The Effect on Spatial Memory Functions in Male Rats ». *Pharmacological Reports: PR* 68 (2): 451-56. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2015.11.003>.

- Taipale, Heidi a, Alekski a Hamina, Niina a Karttunen, Marjaana a Koponen, Antti c Tanskanen, Jari c Tiihonen, Sirpa a Hartikainen, et Anna-Maija b Tolppanen. s. d. « Incident Opioid Use and Risk of Hip Fracture among Persons with Alzheimer Disease: A Nationwide Matched Cohort Study ». *Pain*. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001412>.
- Talbot, Laura A, Robin J Musiol, Erica K Witham, et E Jeffery Metter. 2005. « Falls in young, middle-aged and older community dwelling adults: perceived cause, environmental factors and injury ». *BMC Public Health* 5 (août): 86. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-5-86>.
- Talpos, J. C., A. C. Fletcher, C. Circelli, M. D. Tricklebank, et S. L. Dix. 2012. « The Pharmacological Sensitivity of a Touchscreen-Based Visual Discrimination Task in the Rat Using Simple and Perceptually Challenging Stimuli ». *Psychopharmacology* 221 (3): 437-49. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2590-z>.
- Tamblyn, Robyn, Peter McLeod, James A. Hanley, Nadyne Girard, et Jeremiah Hurley. 2003. « Physician and Practice Characteristics Associated with the Early Utilization of New Prescription Drugs ». *Medical Care* 41 (8): 895-908. <https://doi.org/10.1097/00005650-200308000-00004>.
- Tariot, P. N., S. V. Patel, C. Cox, et R. E. Henderson. 1996. « Age-Related Decline in Central Cholinergic Function Demonstrated with Scopolamine ». *Psychopharmacology* 125 (1): 50-56.
- Terry, A. V., et J. J. Buccafusco. 2003. « The Cholinergic Hypothesis of Age and Alzheimer's Disease-Related Cognitive Deficits: Recent Challenges and Their Implications for Novel Drug Development ». *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 306 (3): 821-27. <https://doi.org/10.1124/jpet.102.041616>.
- Terry, Alvin V. 2009. « Spatial Navigation (Water Maze) Tasks ». In *Methods of Behavior Analysis in Neuroscience*, édité par Jerry J. Buccafusco, 2nd éd. *Frontiers in Neuroscience*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5217/>.
- Thienel, Renate, Thilo Kellermann, Ulrich Schall, Bianca Voss, Martina Reske, Sarah Halfter, Abigail J. Sheldrick, et al. 2009. « Muscarinic Antagonist Effects on Executive Control of Attention ». *The International Journal of Neuropsychopharmacology* 12 (10): 1307-17. <https://doi.org/10.1017/S146114570999068X>.
- Thonnard, David, Zsuzsanna Callaerts-Vegh, et Rudi D'Hooge. 2019. « Differential Effects of Post-Training Scopolamine on Spatial and Non-Spatial Learning Tasks in Mice ». *Brain Research Bulletin* 152: 52-62. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2019.07.012>.
- Tian, Fengjie, Cuiyun Li, Xin Wang, Shuangxia Ren, Ning Li, Qi Liu, Sufeng Zhou, Yang Lu, Di Zhao, et Xijing Chen. 2015. « Comparative Study on Pharmacokinetics of a Series of Anticholinergics, Atropine, Anisodamine, Anisodine, Scopolamine and Tiotropium in Rats ». *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 40 (3): 245-53. <https://doi.org/10.1007/s13318-014-0192-y>.
- Tinetti, M. E., S. K. Inouye, T. M. Gill, et J. T. Doucette. 1995. « Shared Risk Factors for Falls, Incontinence, and Functional Dependence. Unifying the Approach to Geriatric Syndromes ». *JAMA* 273 (17): 1348-53.
- Tinetti, M. E., M. Speechley, et S. F. Ginter. 1988. « Risk Factors for Falls among Elderly Persons Living in the Community ». *The New England Journal of Medicine* 319 (26): 1701-7. <https://doi.org/10.1056/NEJM198812293192604>.
- Tinetti, M. E., et C. S. Williams. 1998. « The Effect of Falls and Fall Injuries on Functioning in Community-Dwelling Older Persons ». *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences* 53 (2): M112-119. <https://doi.org/10.1093/gerona/53a.2.m112>.
- Tomaz, C., H. Dickinson-Anson, J. L. McGaugh, M. A. Souza-Silva, M. B. Viana, et F. G. Graeff. 1993. « Localization in the Amygdala of the Amnestic Action of Diazepam on Emotional Memory ». *Behavioural Brain Research* 58 (1-2): 99-105. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(93\)90094-7](https://doi.org/10.1016/0166-4328(93)90094-7).
- « TRAMADOL : une mesure pour limiter le mésusage en France - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». s. d. Consulté le 20 juillet 2020. <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/TRAMADOL-une-mesure-pour-limiter-le-mesusage-en-France-Point-d-information>.
- Trescot, Andrea M., Sukdeb Datta, Marion Lee, et Hans Hansen. 2008. « Opioid Pharmacology ». *Pain Physician* 11 (2 Suppl): S133-153.
- Tsoutsoulas, Christopher, Benoit H. Mulsant, Sanjeev Kumar, Zaid Ghazala, Aristotle N. Voineskos, Mahesh Menon, Bruce G. Pollock, et Tarek K. Rajji. 2017. « Anticholinergic Burden and Cognition in Older Patients With Schizophrenia ». *The Journal of Clinical Psychiatry* 78 (9): e1284-90. <https://doi.org/10.4088/JCP.17m11523>.
- Turró-Garriga, Oriol, Laia Calvó-Perxas, Joan Vilalta-Franch, Lidia Blanco-Silvente, Xavier Castells, Dolors Capellà, Josep Garre-Olmo, et Registry of Dementia of Girona Study Group (ReDeGi Study Group). 2018. « Measuring Anticholinergic Exposure in Patients with Dementia: A Comparative Study of Nine Anticholinergic Risk Scales ». *International Journal of Geriatric Psychiatry* 33 (5): 710-17. <https://doi.org/10.1002/gps.4844>.

- Uusvaara, Juho, Kaisu H. Pitkala, Pentti J. Tienari, Hannu Kautiainen, Reijo S. Tilvis, et Timo E. Strandberg. 2009. « Association between Anticholinergic Drugs and Apolipoprotein E Epsilon4 Allele and Poorer Cognitive Function in Older Cardiovascular Patients: A Cross-Sectional Study ». *Journal of the American Geriatrics Society* 57 (3): 427-31. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.02129.x>.
- Van der Heijden, A. H., et R. F. Brouwer. 1999. « The Effect of Noise in a Single-Item Localization and Identification Task ». *Acta Psychologica* 103 (1-2): 91-102. [https://doi.org/10.1016/s0001-6918\(99\)00025-6](https://doi.org/10.1016/s0001-6918(99)00025-6).
- Vellas, B., S. Gillette-Guyonnet, F. Nourhashemi, Y. Rolland, S. Lauque, P. J. Ousset, S. Moulias, et al. 1999. « [Falls, fragility and osteoporosis in elderly persons: a public health problem] ». *La Revue De Medecine Interne* 20 Suppl 6: 527S-528S. [https://doi.org/10.1016/s0248-8663\(00\)87542-6](https://doi.org/10.1016/s0248-8663(00)87542-6).
- Verhaeghen, P., et T. A. Salthouse. 1997. « Meta-Analyses of Age-Cognition Relations in Adulthood: Estimates of Linear and Nonlinear Age Effects and Structural Models ». *Psychological Bulletin* 122 (3): 231-49. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.122.3.231>.
- Verhaeghen, Paul, et John Cerella. 2002. « Aging, Executive Control, and Attention: A Review of Meta-Analyses ». *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 26 (7): 849-57. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(02\)00071-4](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(02)00071-4).
- Verheyden, Geert S. A. F., Vivian Weerdesteijn, Ruth M. Pickering, Dorit Kunkel, Sheila Lennon, Alexander C. H. Geurts, et Ann Ashburn. 2013. « Interventions for Preventing Falls in People after Stroke ». *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, no 5 (mai): CD008728. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008728.pub2>.
- Verma, Stuti, Ashwini Kumar, Timir Tripathi, et Awanish Kumar. 2018. « Muscarinic and Nicotinic Acetylcholine Receptor Agonists: Current Scenario in Alzheimer's Disease Therapy ». *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 70 (8): 985-93. <https://doi.org/10.1111/jphp.12919>.
- Voytko, M. L. 1996. « Cognitive Functions of the Basal Forebrain Cholinergic System in Monkeys: Memory or Attention? ». *Behavioural Brain Research* 75 (1-2): 13-25. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(95\)00143-3](https://doi.org/10.1016/0166-4328(95)00143-3).
- Wallace, T. L., et D. Bertrand. 2013. « Importance of the Nicotinic Acetylcholine Receptor System in the Prefrontal Cortex ». *Biochemical Pharmacology* 85 (12): 1713-20. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.04.001>.
- Webster, Joanne P., Maya Kaushik, Greg C. Bristow, et Glenn A. McConkey. 2013. « Toxoplasma gondii infection, from predation to schizophrenia: can animal behaviour help us understand human behaviour? ». *The Journal of Experimental Biology* 216 (1): 99-112. <https://doi.org/10.1242/jeb.074716>.
- Webster, Lynn R., et Rebecca M. Webster. 2005. « Predicting Aberrant Behaviors in Opioid-Treated Patients: Preliminary Validation of the Opioid Risk Tool ». *Pain Medicine* 6 (6): 432-42. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2005.00072.x>.
- Weiner, D. K., J. T. Hanlon, et S. A. Studenski. 1998. « Effects of Central Nervous System Polypharmacy on Falls Liability in Community-Dwelling Elderly ». *Gerontology* 44 (4): 217-21. <https://doi.org/10.1159/00022013>.
- West, R., et C. Alain. 2000. « Effects of Task Context and Fluctuations of Attention on Neural Activity Supporting Performance of the Stroop Task ». *Brain Research* 873 (1): 102-11. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(00\)02530-0](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(00)02530-0).
- Whitehead, Jocelyne C., Barbara A. Hildebrand, Michael Sun, Michael R. Rockwood, Robert A. Rose, Kenneth Rockwood, et Susan E. Howlett. 2014. « A Clinical Frailty Index in Aging Mice: Comparisons With Frailty Index Data in Humans ». *The Journals of Gerontology: Series A* 69 (6): 621-32. <https://doi.org/10.1093/gerona/glt136>.
- « WHO | WHO Collaborating Centre for Drug Statistics and Methodology ». s. d. WHO. World Health Organization. Consulté le 5 octobre 2020. <http://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/about/collab-centres-norwegian/en/>.
- Williams, John T., Susan L. Ingram, Graeme Henderson, Charles Chavkin, Mark von Zastrow, Stefan Schulz, Thomas Koch, Christopher J. Evans, et Macdonald J. Christie. 2013. « Regulation of  $\mu$ -Opioid Receptors: Desensitization, Phosphorylation, Internalization, and Tolerance ». *Pharmacological Reviews* 65 (1): 223-54. <https://doi.org/10.1124/pr.112.005942>.
- Winters, Boyer D., Susan J. Bartko, Lisa M. Saksida, et Timothy J. Bussey. 2010. « Muscimol, AP5, or Scopolamine Infused into Perirhinal Cortex Impairs Two-Choice Visual Discrimination Learning in Rats ». *Neurobiology of Learning and Memory* 93 (2): 221-28. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2009.10.002>.
- Wolinsky, F. D., R. J. Johnson, et J. F. Fitzgerald. 1992. « Falling, Health Status, and the Use of Health Services by Older Adults. A Prospective Study ». *Medical Care* 30 (7): 587-97. <https://doi.org/10.1097/00005650-199207000-00002>.
- Woolcott, John C., Kathryn J. Richardson, Matthew O. Wiens, Bhavini Patel, Judith Marin, Karim M. Khan, et Carlo A. Marra. 2009. « Meta-Analysis of the Impact of 9 Medication Classes on Falls in Elderly Persons ». *Archives of Internal Medicine* 169 (21): 1952-60. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.357>.

- Woollacott, M. H., A. Shumway-Cook, et L. M. Nashner. 1986. « Aging and Posture Control: Changes in Sensory Organization and Muscular Coordination ». *International Journal of Aging & Human Development* 23 (2): 97-114. <https://doi.org/10.2190/VXN3-N3RT-54JB-X16X>.
- Woollacott, M. H., et P. F. Tang. 1997. « Balance Control during Walking in the Older Adult: Research and Its Implications ». *Physical Therapy* 77 (6): 646-60. <https://doi.org/10.1093/ptj/77.6.646>.
- Wouters, Hans, Helene van der Meer, et Katja Taxis. 2017. « Quantification of Anticholinergic and Sedative Drug Load with the Drug Burden Index: A Review of Outcomes and Methodological Quality of Studies ». *European Journal of Clinical Pharmacology* 73 (3): 257-66. <https://doi.org/10.1007/s00228-016-2162-6>.
- Wu, Yi-Hui, Chih-Jen Wang, Cheng-Hao Hung, Liang-Yu Chen, Ming-Hsien Lin, Pei-Ning Wang, et Liang-Kung Chen. 2017. « Association between Using Medications with Anticholinergic Properties and Short-Term Cognitive Decline among Older Men: A Retrospective Cohort Study in Taiwan ». *Geriatrics & Gerontology International* 17 Suppl 1 (avril): 57-64. <https://doi.org/10.1111/ggi.13032>.
- Yang, Yu-Wan, Hsin-Ho Liu, Tien-Huang Lin, Hsun-Yang Chuang, et Tengfu Hsieh. 2017. « Association between Different Anticholinergic Drugs and Subsequent Dementia Risk in Patients with Diabetes Mellitus ». *PloS One* 12 (4): e0175335. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175335>.
- Yeh, Yen-Chi, Chien-Liang Liu, Li-Ning Peng, Ming-Hsien Lin, et Liang-Kung Chen. 2013. « Potential Benefits of Reducing Medication-Related Anticholinergic Burden for Demented Older Adults: A Prospective Cohort Study ». *Geriatrics & Gerontology International* 13 (3): 694-700. <https://doi.org/10.1111/ggi.12000>.
- Yogev-Seligmann, Galit, Jeffrey M. Hausdorff, et Nir Giladi. 2008. « The Role of Executive Function and Attention in Gait ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 23 (3): 329-42; quiz 472. <https://doi.org/10.1002/mds.21720>.
- Yoshiyama, Yasumasa, Ayako Kojima, Kimiko Itoh, Sagiri Isole, Mizuho Koide, Koji Hori, et Kimihito Arai. 2015. « Does Anticholinergic Activity Affect Neuropathology? Implication of Neuroinflammation in Alzheimer's Disease ». *Neuro-Degenerative Diseases* 15 (3): 140-48. <https://doi.org/10.1159/000381484>.
- Yoshiyama, Yasumasa, Ayako Kojima, Kimiko Itoh, Tomoyuki Uchiyama, et Kimihito Arai. 2012. « Anticholinergics Boost the Pathological Process of Neurodegeneration with Increased Inflammation in a Tauopathy Mouse Model ». *Neurobiology of Disease* 45 (1): 329-36. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2011.08.017>.
- Zacny, James P. 2005a. « Profiling the Subjective, Psychomotor, and Physiological Effects of Tramadol in Recreational Drug Users ». *Drug and Alcohol Dependence* 80 (2): 273-78. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2005.05.007>.
- Zakaryae, Hossein, Javad Mollazadeh, Abdulaziz Aflakseir, F. Khormaei, et A. Soofi. 2012. « Cognitive impairment in methamphetamine buprenorphin and tramadol users ». *European Journal of Scientific Research* 68 (janvier): 321-27.
- Zarghami, Mehran, Babak Masoum, et Mohammad-Reza Shiran. 2012. « Tramadol versus Methadone for Treatment of Opiate Withdrawal: A Double-Blind, Randomized, Clinical Trial ». *Journal of Addictive Diseases* 31 (2): 112-17. <https://doi.org/10.1080/10550887.2012.665728>.
- Zazzo, Antoine, Matthieu Lebon, Anita Quiles, Ina Reiche, et Jean-Denis Vigne. 2015. « Direct Dating and Physico-Chemical Analyses Cast Doubts on the Coexistence of Humans and Dwarf Hippos in Cyprus ». *PloS One* 10 (8): e0134429. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134429>.
- Zecevic, Aleksandra A., Alan W. Salmoni, Mark Speechley, et Anthony A. Vandervoort. 2006. « Defining a Fall and Reasons for Falling: Comparisons among the Views of Seniors, Health Care Providers, and the Research Literature ». *The Gerontologist* 46 (3): 367-76. <https://doi.org/10.1093/geront/46.3.367>.
- Zelesnikow-Johnston, Ariel, Emma L. Burrows, Thibault Renoir, et Anthony J. Hannan. 2017. « Environmental Enrichment Enhances Cognitive Flexibility in C57BL/6 Mice on a Touchscreen Reversal Learning Task ». *Neuropharmacology* 117: 219-26. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.02.009>.
- Zhang, Weihong, Lee-Fay Low, Michael Schwenk, Nicholas Mills, Josephine Diana Gwynn, et Lindy Clemson. 2019. « Review of Gait, Cognition, and Fall Risks with Implications for Fall Prevention in Older Adults with Dementia ». *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 48 (1-2): 17-29. <https://doi.org/10.1159/000504340>.
- Zhou, Xin, Xue-Lian Qi, Kristy Douglas, Kathini Palaninathan, Hyun Sug Kang, Jerry J. Buccafusco, David T. Blake, et Christos Constantinidis. 2011. « Cholinergic modulation of working memory activity in primate prefrontal cortex ». *Journal of Neurophysiology* 106 (5): 2180-88. <https://doi.org/10.1152/jn.00148.2011>.
- Zia, Anam, S. Kamaruzzaman, Phyo Kyaw Myint, et M. P. Tan. 2016. « Anticholinergic Burden Is Associated with Recurrent and Injurious Falls in Older Individuals ». *Maturitas* 84 (février): 32-37. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.10.009>.
- Ziad, Abdelkrim, Romain Olekhovitch, Fabrice Ruiz, Claudine Berr, Bernard Bégau, Marcel Goldberg, Marie Zins, et Thibault Mura. 2018. « Anticholinergic Drug Use and Cognitive Performances in Middle Age: Findings from the

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

CONSTANCES Cohort ». *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 89 (10): 1107-15.  
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-318190>.

Zoli, M. 2000. « Distribution of Cholinergic Neurons in the Mammalian Brain with Special Reference to Their Relationship with Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors ». In *Neuronal Nicotinic Receptors*, édité par Francesco Clementi, Diego Fornasari, et Cecilia Gotti, 13-30. *Handbook of Experimental Pharmacology*. Berlin, Heidelberg: Springer. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-57079-7\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-642-57079-7_2).

## RESUME

---



Les psychotropes et les médicaments à propriétés anticholinergiques (anti-muscariniques) ont été associés aux risques de chute et de troubles cognitifs chez les séniors. Nos travaux avaient pour but de mieux comprendre le rôle de ces médicaments dans les phénomènes de troubles de la mobilité et de troubles cognitifs. Dans un premier temps, nous avons montré que la consommation de 2 psychotropes ou plus par jour et/ou d'1 seul médicament à propriétés anticholinergiques par jour, dès la charge anticholinergique minimale, est associée à un déficit lors de tests d'évaluation de la marche et de la cognition chez une population de séniors dès l'âge de 55 ans. En ce qui concerne les médicaments à propriétés anticholinergiques, ces effets néfastes sur la marche et sur la cognition étaient plus prononcés chez les personnes âgées de 75 ans ou plus. Les fonctions exécutives étaient sévèrement affectées par ces deux types de médicaments qui semblaient d'ailleurs affecter la mobilité via ce dysfonctionnement exécutif. Nous avons par ailleurs montré que, parmi les médicaments à propriétés anticholinergiques les plus prescrits dans notre population de séniors, la consommation de tramadol, un antalgique de palier 2, était le plus associé à des effets néfastes sur la marche et la cognition. Il est toutefois difficile d'affirmer que ces effets observés sont dus exclusivement à la consommation du tramadol en raison de la polymédication présente chez les sujets. Pour identifier les médicaments les plus à risque, les études chez l'animal, dans lesquelles l'administration de médicaments peut être contrôlée, peuvent être d'un grand intérêt. C'est ainsi que, dans un second temps, nous avons montré que l'administration chronique de tramadol altère les fonctions exécutives telles que mesurées par un test de flexibilité cognitive chez la souris jeune adulte. L'ensemble de ces résultats devraient alerter les médecins sur le fait qu'il est crucial de réduire la polymédication de psychotropes d'une part, et la prescription de tout type de médicaments à propriétés anticholinergiques d'autre part, chez les séniors, dès l'âge de 55 ans. Il faudrait également prendre des mesures qui visent à prescrire des traitements alternatifs chaque fois que cela est possible. En ce qui concerne le tramadol, ces résultats suggèrent la nécessité de renforcer toutes les mesures qui ont été prises récemment pour lutter contre le mésusage de cet antalgique.

Mots clés : Séniors, chutes, fonctions exécutives, polymédication, médicaments anticholinergiques, psychotropes, tramadol, souris, discrimination visuelle

Psychotropic drugs and drugs with anticholinergic properties (anti-muscarinics) have been associated with risks of falls and cognitive impairment in the elderly. Our work aimed at improving knowledge about the role of these drugs in gait and cognitive impairment. We first showed that daily consumption of 2 or more psychotropic drugs per day and / or only 1 drug with anticholinergic properties, regardless of its anticholinergic burden, is associated with impaired scores on gait and cognitive test in a population of seniors from the age of 55 years. With regard to drugs with anticholinergic properties, these adverse effects were more pronounced in people aged 75 years or older. Executive functions were the severely affected by these drugs consumption. We have also shown that among the most prescribed drugs with anticholinergic properties, the consumption of tramadol, a level 2 analgesic, was the most associated with harmful effects on gait and cognition. However, it is difficult to ascertain that these observed adverse effects are solely driven by the consumption of tramadol due to the polypharmacy in this population. To identify the drugs most at risk, animal studies, in which the administration of drugs can be controlled, may be of great interest. Hence, as a second step, we showed that the chronic administration of tramadol impairs executive functions as measured by cognitive flexibility in young adult mice. Altogether these results should alert physicians on the fact that it is crucial to reduce polypharmacy of psychotropic drugs as well as the prescription of all types of drugs with anticholinergic properties. Alternative treatments should be prioritized as soon as possible. With regard to tramadol, these results suggest the need to strengthen the measures taken recently to combat the misuse of this analgesic.

Key words: Seniors, falls, executive functions, polypharmacy, anticholinergic drugs, psychotropic drugs, tramadol, mice, visual discrimination