

## Utilisation cumulative de médicaments ayant une charge anticholinergique élevée et fréquence de la démence en gériatrie

Vincent Dagenais-Beaulé<sup>1,2,3</sup>, Pharm.D., M.Sc., Alice Mathieu-Bégin<sup>1,4,5</sup>, Pharm.D., M.Sc.

<sup>1</sup>Candidat à la maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction de l'article, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

<sup>2</sup>Résident en pharmacie au moment de la rédaction de l'article, Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Québec) Canada;

<sup>3</sup>Pharmacien, Hôpital Général Juif, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal (Québec) Canada;

<sup>4</sup>Résidente en pharmacie au moment de la rédaction de l'article, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

<sup>5</sup>Pharmacienne, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 23 août 2015; Accepté après révision par les pairs le 18 octobre 2015

**Titre :** *Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study.* JAMA Intern Med 2015;175:401-7<sup>1</sup>.

**Auteurs :** Gray SL, Anderson ML, Dublin S, Hanlon JT, Hubbard R, Walker R et coll.

**Commanditaires :** L'étude a reçu des fonds de recherche du *National Institute on Aging* et de la fondation Branta. Les commanditaires n'ont pas eu de rôle actif dans l'étude.

**Cadre de l'étude :** Le taux d'utilisation des médicaments au potentiel anticholinergique élevé varie entre 8 et 37 % dans la population âgée, malgré la présence d'effets indésirables importants comme une somnolence, une rétention urinaire, des chutes, un délirium, une constipation, une xérostomie et une tachycardie<sup>1-3</sup>. Le délirium pourrait augmenter le risque de démence, d'institutionnalisation et de mortalité; il est donc lourd de conséquences<sup>4</sup>. De plus, le trouble cognitif – qui peut donc être un effet indésirable de cette thérapie – est un des syndromes gériatriques problématiques et il diminue la survie du patient<sup>5</sup>. Au Canada, on estime que le fardeau économique des démences s'élève à 15 milliards de dollars en 2008, avec notamment un fardeau financier pour les aidants naturels devant renoncer à leur salaire qui s'élève à environ cinq milliards de dollars<sup>6</sup>. Ces facteurs peuvent donc avoir des effets importants sur la qualité de vie des personnes âgées, ainsi que sur l'entourage de ces personnes et la société.

De plus, les changements pharmacodynamiques et pharmacocinétiques qui affectent les personnes âgées les rendent plus susceptibles de manifester des effets indésirables des médicaments ayant un potentiel anticholinergique<sup>7,8</sup>. Une diminution de l'activité neuronale cholinergique chez les personnes âgées peut contribuer à cette augmentation du risque<sup>9</sup>. De plus, l'augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique chez ces personnes accroît l'exposition du système nerveux central (SNC) à des médicaments comme l'amitriptyline, la diphenhydramine, la prochlorpérazine et aggrave donc les effets néfastes de ces médicaments sur le SNC<sup>7,9,10</sup>. De la même manière, une réduction de la clairance rénale, une diminution de certaines voies métaboliques, ainsi que l'excrétion des médicaments, peuvent également augmenter l'exposition globale de l'organisme aux médicaments ayant un potentiel anticholinergique élevé<sup>11</sup>.

Plusieurs échelles ou listes ont été élaborées pour mieux cibler les médicaments ayant un potentiel anticholinergique élevé et dont l'usage par les personnes âgées est à éviter ou à surveiller, afin de prévenir les effets indésirables pour cette population. Les outils les plus utilisés sont les critères de Beers, ainsi que les échelles *Anticholinergic Drug Scale* et *Anticholinergic Risk Scale*<sup>2,12,13</sup>. Des scores élevés indiquent une activité anticholinergique plus élevée qu'un score nul<sup>2,13</sup>. Bien que ces listes et ces scores aient été validés, il n'existe pas pour le moment de liste faisant consensus. En effet, selon les échelles, certains médicaments (comme l'alprazolam) avaient un potentiel anticholinergique élevé ou nul. Plus récemment, Durán et coll. ont établi une liste plus uniforme après avoir passé en revue la documentation scientifique portant sur les différents scores existant<sup>14</sup>.

Cependant, il existe peu de données sur les risques neurologiques à long terme d'une utilisation cumulative de médicaments ayant un potentiel anticholinergique élevé, comme le risque de contracter une démence ou la maladie d'Alzheimer<sup>15,16</sup>.

**Protocole de recherche :** Il s'agit d'une étude de cohorte ouverte prospective, qui porte sur une population provenant de l'étude *Adult Changes in Thought Study* menée à Seattle, aux États-Unis. L'exposition cumulative à des médicaments à potentiel anticholinergique élevé était mesurée avant l'entrée des participants dans l'étude, pendant les 10 ans précédant l'inclusion. Une fois sélectionnées, les personnes étaient suivies afin de détecter si elles contractaient une démence.

Pour toute correspondance : Vincent Dagenais-Beaulé, Hôpital général juif CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal, 3755, chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montréal (Québec) H3T 1E2, CANADA; Téléphone : 514 340-8217; Télécopieur : 514 340-8201; Courriel : vincent.dagenais.beaule@gmail.com

**Patients :** Les participants inclus devaient être des adultes d'un âge égal ou supérieur à 65 ans. Ils devaient être membres de *Group Health*, un fournisseur de soins de santé. Ce critère permettait aux auteurs de l'étude de recenser les prescriptions des participants et donc d'évaluer leur exposition aux médicaments. En effet, *Group Health* permet l'accès aux bases de données contenant les prescriptions remplies par les patients dans les 10 ans avant leur entrée dans l'étude. Les patients atteints de démence étaient exclus. Le recrutement s'est déroulé entre 1994 et 1996, puis entre 2000 et 2003 et a permis de sélectionner 3 434 patients. De plus, les personnes devaient avoir reçu au moins une visite de suivi pour être incluses dans l'analyse. Les suivis consistaient en des visites médicales bisannuelles y compris une évaluation de la fonction cognitive.

**Interventions :** L'exposition cumulative des participants à des médicaments ayant un potentiel anticholinergique était mesurée par l'analyse des dossiers informatiques des 10 années précédentes, qui contenaient donc les médicaments qui avaient été prescrits et distribués aux participants. La liste des médicaments anticholinergiques utilisée par les auteurs reposait sur les critères de Beers, mais comprenait aussi d'autres médicaments qui ne sont plus sur le marché (comme la cycrimine), mais qui l'étaient encore pendant la période d'inclusion<sup>12</sup>. Les médicaments en vente libre n'étaient pas comptabilisés.

L'utilisation de médicaments à potentiel anticholinergique élevé était évaluée par un score correspondant à la somme des doses quotidiennes standardisées (SDQS). D'abord, pour chaque médicament ayant un potentiel anticholinergique élevé, un score était calculé en fonction de la dose de médicament prescrite et de la dose minimale efficace par jour recommandée pour les personnes âgées selon le *Geriatric Dosage Handbook*<sup>17</sup>. Par exemple, les doses quotidiennes recommandées par cet ouvrage de référence sont de 50 mg pour la diphenhydramine, de 10 mg pour l'amitriptyline et de 200 mg pour le dimenhydrinate. Ensuite, la somme des scores pour chaque médicament permettait d'obtenir le score total, à savoir la SDQS. Une journée de prise de médicament à dose minimale correspond donc à une SDQS égale à 1 (voir un exemple dans le tableau I). Ce score a déjà été utilisé, mais n'a jamais été validé en pratique<sup>18,19</sup>.

L'exposition cumulative a été divisée en catégories selon la durée et la dose des médicaments choisis. Ces catégories sont les suivantes : SDQS nulle, 1 à 90, 91 à 365, 366 à 1 095 et supérieure à 1 095. Les auteurs ont déterminé les bornes de chaque catégorie selon des critères d'interprétation clinique et la distribution des scores obtenus. Une SDQS de 1 095 représente trois ans d'exposition d'un médicament à la dose minimale efficace, comme l'utilisation d'une dose d'oxybutynine par voie orale de 5 mg par jour.

**Points évalués :** L'objectif primaire de l'étude était d'évaluer le risque de démence associé à une utilisation cumulative de médicaments anticholinergiques sur une période de 10 ans. La démence était évaluée à l'entrée de l'étude et lors des visites bisannuelles à l'aide de l'outil *Cognitive Abilities Screening Instrument*<sup>20</sup>. Cet outil permettait de dépister la démence et les participants correspondants étaient évalués par la suite par un médecin qui posait un diagnostic, établi selon les critères prédéfinis (voir tableau II)<sup>21,22</sup>.

Cette étude évaluait les covariables suivantes : âge à l'entrée de l'étude, sexe, race, niveau d'éducation, indice de masse corporelle, statut tabagique, pratique d'une activité physique régulière, perception de l'état de santé, hypertension, diabète, antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC), maladie coronarienne, maladie de Parkinson, symptômes dépressifs, utilisation de benzodiazépines et génotype de l'apolipoprotéine ε4.

**Tableau I.** Exemple de calcul de la SDQS

Étape		Exemple
1 <sup>re</sup>	Évaluation de l'ordonnance	Oxybutynine : 10 mg à prendre par voie orale deux fois par jour, renouvelée six fois
2 <sup>e</sup>	Trouver la dose minimale efficace quotidienne recommandée pour la personne âgée	Pour l'oxybutynine : 5 mg <sup>17</sup>
3 <sup>e</sup>	Calculer le nombre total de mg à administrer par jour	10 mg x deux fois par jour = 20 mg par jour
4 <sup>e</sup>	Calculer la DQS	Troisième étape ÷ Deuxième étape 20 mg par jour ÷ 5 mg = 4 DQS
5 <sup>e</sup>	Multiplier la DQS par le nombre total de jours d'utilisation	SDQS = 4 DQS x 30 jours x six mois = 720

Abréviations : DQS : dose quotidienne standardisée; SDQS : somme des doses quotidiennes standardisées

**Tableau II.** Évaluation réalisée lors des visites de suivi bisannuelles

Étape	Action prise
1 <sup>re</sup>	Évaluation au moyen de l'outil CASI <sup>20</sup>
2 <sup>e</sup> Si score CASI ≤ 85	Évaluation diagnostique à la recherche d'une démence 1) Évaluation physique et neurologique par un neurologue, un gériatre ou un interniste 2) Batterie de tests neuropsychologiques
3 <sup>e</sup>	Révision du cas en conférence multidisciplinaire avec des critères diagnostiques prédéfinis <sup>21,22</sup>
4 <sup>e</sup>	Visite annuelle supplémentaire pour confirmer le diagnostic

Abréviations : CASI : Cognitive Abilities Screening Instrument

**Résultats :** Parmi les 3 434 patients inclus dans l'étude, 78,3 % ont rempli au moins une prescription pour un médicament à potentiel anticholinergique élevé dans les 10 ans précédant leur entrée dans l'étude. Les classes médicamenteuses les plus souvent prescrites étaient les antidépresseurs (principalement la doxépine), les antihistaminiques (principalement la chlorphéniramine) et les antimuscariniques utilisées pour traiter l'incontinence urinaire (principalement l'oxybutynine). Les caractéristiques des patients inclus dans l'étude sont présentées dans le tableau III.

Pendant le suivi moyen de 7,3 ans, 797 sujets (23,2 % des participants) ont contracté une démence. La démence la plus fréquente était celle d'Alzheimer, présente chez 637 participants (79,9 % des cas de démence).

Le rapport de risque a été calculé pour chaque catégorie de SDQS et a été ajusté selon les covariables. Les participants ayant une SDQS nulle (n'ayant pris aucun médicament ayant un potentiel anticholinergique élevé) représentaient le rapport de risque de référence, c'est-à-dire un risque de 1. Seul le groupe avec une SDQS supérieure à 1 095 présente une augmentation statistiquement significative du risque de démence (rapport de risque [RR] : 1,54; intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] : 1,21-1,96;  $p < 0,001$ ) (voir tableau IV).

Les auteurs ont également mesuré les liens entre l'utilisation de médicaments ayant un potentiel anticholinergique élevé et l'apparition de la démence de type Alzheimer. Ces rapports de risque calculés ont été ajustés selon les mêmes covariables. De la même façon, en ce qui concerne l'apparition de la démence de type Alzheimer, seul le groupe avec la SDQS la plus élevée (supérieure à 1 095) obtient une augmentation statistiquement significative du rapport de risque de présenter ce type de démence (RR:1,63;IC 95 %:1,24-2,14;  $p < 0,001$ ). Le nombre nécessaire pour nuire – c'est-à-dire le nombre de patients qu'il est nécessaire de traiter avec des médicaments à potentiel anticholinergique pour qu'un patient contracte une démence, lorsqu'on compare les patients ayant la SDQS la plus élevée (supérieure à 1 095) à ceux ayant une SDQS nulle – est de sept.

Le risque accru de démence reste le même, que l'usage des médicaments à potentiel anticholinergique élevé soit récent ou plus ancien. Le risque accru de démence n'est pas influencé par le caractère continu ou intermittent de l'usage des médicaments à potentiel anticholinergique élevé pour le groupe ayant une SDQS supérieure à 1 095.

**Tableau III.** Caractéristiques des différents groupes<sup>a</sup>

SDQS	Nul	1 à 90	91 à 365	366 à 1 095	Plus de 1 095	Toutes valeurs
Nombre de sujets	745	1 083	701	347	558	3 434
Caractéristiques sociodémographiques						
Âge médian (écart interquartile) (années)	73,0 (69-78)	74,7 (71-80)	74,5 (70-80)	75,1 (70-80)	74,7 (70-80)	74,4 (70-80)
Origine caucasienne (%)	92,1	90,8	91,7	91,7	92,8	91,4
Sexe masculin (%)	51,5	43,8	38,7	33,4	25,5	40,4
Niveau d'étude universitaire (%)	73,0	63,3	65,4	65,7	65,1	66,4
Antécédents médicaux						
Obésité (%)	21,9	23,8	25,8	26,8	32,0	25,4
Perception de l'état de santé faible ou passable (%)	8,8	12,6	18,1	19,0	24,8	15,5
Diabète traité (%)	6,3	7,1	9,0	9,5	9,3	7,9
Hypertension traitée (%)	39,2	46,3	52,4	51,0	58,2	48,8
Antécédent d'AVC (%)	4,6	3,9	7,3	8,9	11,3	6,4
Maladie coronarienne (%)	12,6	18,9	19,3	25,1	20,1	18,4
Symptômes dépressifs graves (%)	4,0	7,5	11,4	16,8	16,5	10,0
Génotype de l'apolipoprotéine ε4 (%)	24,6	24,7	26,0	29,6	26,2	25,7
Habitudes						
Utilisation de benzodiazépines (%)	0,1	1,9	2,7	4,6	7,2	2,8
Tabagisme (%)	4,7	5,6	3,2	5,5	6,6	5,1
Exercice régulier (%)	75,9	74,1	71,1	67,7	64,0	71,6

<sup>a</sup>Adapté de Gray SL, Anderson ML, Dublin S, Hanlon JT, Hubbard R, Walker R et coll. Cumulative use of strong anticholinergic medications and incident dementia. *JAMA Intern Med* 2015;175:401-7<sup>1</sup>

Abréviations : AVC : accident vasculaire cérébral; SDQS : somme des doses quotidiennes standardisées

**Tableau IV.** Association entre l'usage cumulatif, sur une période de 10 ans, de médicament ayant un potentiel anticholinergique et la fréquence des cas de démence et de démence de type Alzheimer<sup>a</sup>

SDQS	Démence de tout type Rapport de risque ajusté (intervalle de confiance à 95 %)	Démence de type Alzheimer Rapport de risque ajusté (intervalle de confiance à 95 %)
0	1 (Référence)	1 (Référence)
1 à 90	0,92 (0,74-1,16)	0,95 (0,74-1,23)
91 à 365	1,19 (0,94-1,51)	1,15 (0,88-1,51)
366 à 1 095	1,23 (0,94-1,62)	1,30 (0,96-1,76)
Plus de 1 095	1,54 (1,21-1,96)	1,63 (1,24-2,14)

<sup>a</sup>Adapté de Gray SL, Anderson ML, Dublin S, Hanlon JT, Hubbard R, Walker R et coll. Cumulative use of strong anticholinergic medications and incident dementia. JAMA Intern Med 2015;175:401-71  
Abréviation : SDQS : somme des doses quotidiennes standardisées

## Grille d'évaluation critique

LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES?
<b>Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire aux groupes de traitement?</b> NON. Il s'agit d'une étude de cohorte et les patients ont été répartis dans les groupes selon leur exposition aux médicaments, mesurée par la SDQS et divisée en cinq catégories.
<b>Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude?</b> OUI, bien qu'il s'agisse d'une cohorte ouverte et que seuls les patients ayant eu au moins une visite de suivi ont été inclus dans l'étude. De plus, les patients décédés ou qui se sont retirés de l'étude ont été remplacés lorsque l'étude a été soumise, permettant de garder le même nombre de personnes à l'étude dans le temps.
<b>Le suivi des patients a-t-il été mené à terme?</b> OUI, les auteurs voulaient évaluer le risque cumulatif à long terme. Les participants devaient avoir reçu au moins une visite de suivi après leur entrée dans l'étude. Le suivi moyen a été de 7,3 ans.
<b>Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter)?</b> Ne s'applique pas, puisqu'il n'y a pas de répartition aléatoire.
<b>Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné?</b> NON, il s'agit d'une étude ouverte.
<b>Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude?</b> NON. Si l'on observe la population de l'étude, on remarque que les caractéristiques ne sont pas distribuées de façon similaire entre les différents groupes. D'abord, la proportion de femmes varie considérablement. Il y a une proportion deux fois moins élevée de femmes dans le groupe avec une SDQS nulle, comparativement au groupe avec une SDQS supérieure à 1 095. D'autres caractéristiques étaient également distribuées différemment entre les groupes : l'obésité, l'exercice régulier, la perception de l'état de santé, un traitement pour l'hypertension, une maladie coronarienne athérosclérotique, un antécédent d'AVC, l'utilisation de benzodiazépines, des symptômes dépressifs graves. On sait que la prévalence de la démence est plus élevée pour les personnes de sexe féminin que de sexe masculin <sup>23</sup> . De plus, les antécédents d'AVC sont également un facteur de risque, tandis que le traitement de l'hypertension pourrait être un facteur protecteur <sup>6,24,25</sup> . Quant aux symptômes de dépression, ils font partie du prodrome de la démence. Ainsi, le risque de présenter une démence est différent entre les groupes au début l'étude, ce qui peut limiter l'interprétation des résultats.
<b>Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche?</b> INCERTAIN. Les patients ont reçu les soins usuels par leurs professionnels de la santé, sans restriction particulière. Par contre, ces soins n'ont pas été encadrés par le protocole.
QUELS SONT LES RÉSULTATS?
<b>Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement?</b> Les patients avec une SDQS supérieure à 1 095 ont un RR de 1,54 de présenter une démence (IC 95 %:1,21-1,96;p<0,001), comparativement aux patients avec une SDQS nulle. Ces mêmes patients ont un RR de 1,63 de contracter la maladie d'Alzheimer (IC 95 %:1,24-2,14;p<0,001), comparativement aux patients avec une SDQS nulle.
<b>Quelle est la précision de l'effet évalué?</b> Les résultats présentés ont un intervalle de confiance à 95 %. Les intervalles sont relativement étroits et précis. Par contre, la plupart des intervalles ne sont pas significatifs et incluent la valeur nulle.
LES RÉSULTATS VONT-ILS M'ÊTRE UTILES DANS LE CADRE DE MES SOINS PHARMACEUTIQUES
<b>Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients?</b> OUI. La population à l'étude est similaire à une partie de celle rencontrée en clinique. Certaines caractéristiques sont cependant différentes de celles de la population en général, comme le niveau d'éducation et l'usage de benzodiazépines. Certains médicaments recensés dans l'étude ne sont plus sur le marché, puisque l'étude a débuté en 1984. Par contre, l'oxybutyline figure parmi les trois médicaments les plus souvent prescrits lors de l'étude et cette molécule reste fréquemment utilisée. Malgré quelques disparités entre la population à l'étude et celle rencontrée en clinique, les résultats de l'étude sont pertinents pour les patients rencontrés en clinique.
<b>Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été pris en considération?</b> OUI. Le résultat primaire est l'apparition de la maladie, un objectif important sur le plan clinique.
<b>Est-ce que les avantages obtenus sont cliniquement significatifs?</b> OUI. Les résultats pointent vers une augmentation du risque de démence. Par contre, une étude de cohorte ne peut démontrer qu'une corrélation. Il faut attendre les résultats d'un essai contrôlé à répartition aléatoire avant de statuer sur la relation de cause à effet entre la prise de médicaments à potentiel anticholinergique et l'apparition de la démence.

## Discussion

Bien qu'il soit généralement accepté que les médicaments ayant un potentiel anticholinergique élevé entraînent des effets sur la cognition, le lien entre la prise de ces médicaments et une démence est moins bien établi<sup>9</sup>. Plusieurs raisons expliquent ce manque de données probantes. D'abord, la démence se développe sur le long terme, et les études sont souvent limitées par un suivi de courte durée. Afin de contourner cette limite, les études évaluent des objectifs intermédiaires, comme le trouble cognitif léger. De plus, la plupart des recherches étant observationnelles, rétrospectives et menées auprès d'une petite population, la puissance de l'étude est souvent insuffisante pour démontrer clairement et de façon convaincante une association ou l'absence de celle-ci<sup>15,16</sup>. Enfin, à l'heure actuelle, il ne semble pas y avoir de méthode consensuelle pour calculer la charge anticholinergique ni de seuil déterminé au-delà duquel le risque serait plus inquiétant. Les définitions sont donc différentes d'une étude à l'autre, ce qui limite la possibilité de pouvoir regrouper ces études pour en augmenter la puissance.

Récemment, deux études de cohorte prospectives ont fait ressortir un lien entre l'utilisation de médicaments ayant un potentiel anticholinergique et l'apparition d'une démence ou de troubles cognitifs légers. Ces études ont rapporté une augmentation du risque de démence de l'ordre de 1,5 à 2 fois pour les personnes prenant des médicaments anticholinergiques, par rapport aux personnes qui ne prenaient pas ces médicaments<sup>23,26</sup>. Dans l'étude de Carrière et coll., seuls les patients qui faisaient un usage continu de médicaments à potentiel anticholinergique élevé présentaient une augmentation statistiquement significative du risque, contrairement aux patients qui ont cessé de prendre ces médicaments en cours d'étude<sup>26</sup>. Les propriétés anticholinergiques des médicaments inclus dans l'étude étaient déterminées selon des bases de données pharmacologiques françaises. Il ne s'agit donc pas d'une liste validée et explicitée.

Une autre étude, celle de Jessen et coll., a mesuré l'effet des médicaments selon l'intensité de leur charge anticholinergique. Cette étude longitudinale de 54 mois portait sur la fréquence d'apparition de la démence chez les patients d'un âge égal ou supérieur à 75 ans<sup>23</sup>. Cette étude a montré que le risque de présenter une démence augmentait avec l'usage d'un médicament à potentiel anticholinergique.

L'étude de Gray et coll. a également démontré que les patients âgés de plus de 65 ans utilisant des médicaments ayant un potentiel anticholinergique élevé présentent un risque de contracter une démence<sup>1</sup>. Bien que la plupart des rapports de risque ne soient pas significatifs, les patients du groupe ayant une SDQS supérieure à 1 095 sont toutefois plus susceptibles de contracter tout type de démence ainsi qu'une démence de type Alzheimer (augmentation respective du risque de 54 % et de 63 %). Cette valeur de SDQS équivaut à l'utilisation d'un médicament à potentiel anticholinergique élevé à la dose minimale efficace durant au moins trois ans. La valeur utilisée pour la dose minimale efficace est parfois sujette à caution. Par exemple, la dose minimale efficace utilisée dans cette étude est de 50 mg pour la diphenhydramine, mais de 200 mg pour le dimenhydrinate. Les effets anticholinergiques de ces deux molécules ne semblent pas équivalents pour

la même valeur de SDQS. Le degré d'exposition, mesuré selon la SDQS, ne correspondrait donc pas à des effets anticholinergiques équivalents.

Bien que l'étude présentée soit observationnelle, les auteurs ont diminué certains biais. En effet, certains des médicaments à potentiel anticholinergique peuvent être utilisés pour traiter des symptômes précurseurs de la démence, tels que la dépression et l'anxiété : il pourrait donc y avoir un biais de causalité inverse avec certains médicaments<sup>27</sup>. Ces médicaments, comme les antidépresseurs tricycliques, n'auraient pas causé la démence, mais celle-ci aurait mené à l'utilisation de ces médicaments. Afin de limiter ce biais, les auteurs n'ont pas comptabilisé les prescriptions servies dans l'année précédant l'inclusion des patients dans la cohorte. Une période de latence d'un an permet en effet de limiter ce biais, car les symptômes précurseurs se présentent entre 10 mois et deux ans avant le diagnostic de démence<sup>27</sup>.

La définition de la démence utilisée est une force de l'étude, puisqu'elle est doublement mesurée de façon rigoureuse à l'aide d'un outil validé et du diagnostic posé par un médecin. La sensibilité de l'outil *Cognitive Abilities Screening Instrument* est forte (96,5 %), ce qui est nécessaire lors d'un dépistage<sup>21,24</sup>. Les autres forces de l'étude comprennent la taille de la cohorte et la durée du suivi moyen de sept ans, ce qui en fait une des plus grosses études sur le sujet. De plus, les auteurs ont corrigé les résultats selon plusieurs covariables pour les rendre plus justes.

La principale faiblesse de cette étude est la mesure de la SDQS, puisqu'il n'existe pas d'outil de mesure validé correspondant. La qualité de cette mesure n'a pas été précédemment établie. La SDQS a été conçue par les auteurs de l'étude lors de recherches précédentes<sup>18,19</sup>. Il est donc difficile de comparer les résultats de cette étude, basés sur la SDQS, avec ceux d'autres études. De plus, les intervalles de SDQS sont déterminés d'une façon qui n'est pas validée. L'augmentation du risque de démence pourrait apparaître à une période autre que celles prédéterminées, à savoir avant ou après ce qui est rapporté dans l'étude. L'exposition aux médicaments a été évaluée en fonction des prescriptions achetées par les participants. La consommation médicamenteuse réelle ne peut donc être précisément établie, puisque la mesure est l'achat et non la prise des médicaments. Par contre, on évite ainsi un biais de mémoire, ce qui est nécessaire lors d'une aussi longue période d'exposition mesurée a posteriori. En outre, certaines molécules disponibles en vente libre, comme certains antihistaminiques, ne sont pas comptabilisées dans l'étude alors qu'elles ont une charge anticholinergique non négligeable. Aucun consensus n'existe sur la liste idéale de médicaments à potentiel anticholinergique élevé. La liste choisie provient d'un consensus d'experts respectés, ayant développé les critères de Beers<sup>12</sup>. Le choix de cette liste peut être débattu, et une autre liste basée sur des critères objectifs ou sur une revue de la documentation scientifique aurait pu être préférée.

Une autre faiblesse de l'étude en est sa validité externe; il est effectivement difficile d'extrapoler les données obtenues à l'ensemble de la population observée en clinique. Cette limite s'explique par l'utilisation d'une mesure non validée (la SDQS), mais aussi par la population à l'étude, qui semble différer de celle rencontrée en clinique. En effet, 66,4 % de la population à l'étude a reçu une éducation postsecondaire,

alors que cette proportion est de 36,1 % dans la population générale selon le recensement canadien de 2006<sup>28</sup>. Une telle différence est pertinente à noter, puisqu'un faible niveau d'éducation peut augmenter le risque de démence<sup>29</sup>. De plus, la fréquence d'utilisation de benzodiazépines semble plutôt faible dans l'étude (2,8 %), comparativement à ce que l'on rencontre dans la population des patients de plus de 65 ans au Québec (25,4 %)<sup>30</sup>. Des études ont récemment fait ressortir le lien possible entre l'utilisation des benzodiazépines et la démence<sup>31,32</sup>. Ainsi, le risque de contracter une démence pourrait être différent pour la population à l'étude que pour la population générale.

## Conclusion

Bien que les résultats récents sur l'existence d'un lien entre la prise de médicaments à potentiel anticholinergique élevé et la démence semblent se multiplier, les études sont de nature observationnelle, ce qui limite la qualité des résultats. L'étude présentée amène toutefois des données probantes supplémentaires en faveur d'un tel lien. Ce risque potentiel devrait être pris en compte lors de la prescription de telles molécules à la personne âgée. En clinique, ces résultats devraient donc nous porter à limiter le nombre de médicaments prescrits ayant un potentiel anticholinergique élevé, la dose de ceux-ci, ainsi que leur durée d'utilisation, afin de réduire le risque potentiel de démence. Par contre, il n'existe aucune mesure consensuelle pour calculer la charge anticholinergique, ni pour déterminer un seuil d'exposition anticholinergique maximal. Ce seuil n'est pas mis en lumière

de façon précise dans cette étude et pourrait se situer avant ou après la période de trois ans proposée dans l'article et basée sur l'usage quotidien d'un médicament à la dose minimale efficace.

Une étude à répartition aléatoire contrôlée cherchant à répondre à cette question de recherche est actuellement en période de recrutement. Les résultats d'une telle étude permettront de confirmer ou d'infirmer l'existence d'un tel lien ainsi que les résultats obtenus précédemment<sup>33</sup>.

## Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

## Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

## Remerciements

Cet article a été réalisé dans le cadre du cours *Communication scientifique* (PHA62102) de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal. Les auteurs en remercient les responsables. Une autorisation écrite a été obtenue de ces personnes.

## Références

1. Gray SL, Anderson ML, Dublin S, Hanlon JT, Hubbard R, Walker R et coll. Cumulative use of strong anticholinergic medications and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med* 2015;175:401-7.
2. 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;46:1481-6.
3. Davidoff AJ, Miller GE, Sarpong EM, Yang E, Brandt N, Fick DM. Prevalence of potentially inappropriate medication use in older adults using the 2012 Beers criteria. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:486-500.
4. Witlox J, Eurelings LSM, de Jonghe JFM, Kalisvaart KJ, Eikelenboom P, van Gool WA. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia. *JAMA* 2010;304:443-51.
5. Kane RL, Shamiyan T, Talley K, Pacala J. The association between geriatric syndromes and survival. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:896-904.
6. La Société Alzheimer du Canada 2010. Raz-démarrée : Impact de la maladie d'Alzheimer et des affections connexes au Canada. [en ligne] [http://www.alzheimer.ca/~media/Files/national/Advocacy/ASC\\_Rising\\_Tide\\_Full\\_Report\\_f.pdf](http://www.alzheimer.ca/~media/Files/national/Advocacy/ASC_Rising_Tide_Full_Report_f.pdf) (site visité le 17 août 2015).
7. Merle L, Laroche ML, Dantoine T, Charnes JP. Predicting and preventing adverse reactions in the very old. *Drugs Aging* 2005;22:375-92.
8. Aparasu RR, Mort JR. Prevalence, correlates and associated outcomes of potentially inappropriate psychotropic use in the community-dwelling elderly. *Am J Geriatr Pharmacother* 2004;2:102-11.
9. Campbell N, Boustani M, Limbil T, Ott C, Fox, C, Maidment I et coll. The cognitive impact of anticholinergics: a clinical review. *Clin Interv Aging* 2009;4:225-33.
10. Eby EM, Hogan DB, Fung TS. Potential adverse outcomes of psychotropic and narcotic drug use in Canadian seniors. *J Clin Epidemiol* 1997;50:857-63.
11. McLean AJ, Le Couteur DG. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacol Rev* 2004;56:163-84.
12. American Geriatrics Society 2012 Beers criteria update expert panel. American Geriatrics Society updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:616-31.
13. Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The Anticholinergic Risk Scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med* 2008;168:508-13.
14. Durán CE, Azermai M, Vander Stichele RH. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:1485-96.
15. Tannenbaum C, Paquette A, Hilmer S, Holroyd-Leduc J, Carnahan R. A systematic review of amnesic and non-amnesic mild cognitive impairment induced by anticholinergic, antihistamine, GABAergic and opioid drugs. *Drugs Aging* 2012;29:639-58.
16. Ancelin ML, Artero S, Portet F, Dupuy AM, Touchon J, Ritchie K. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ* 2006;332:455-9.
17. Semla TP, Beizer JL, Higbee MD. *Geriatric Dosage Handbook*. 15th ed. Hudson, OH : Lexi-comp; 2010. 1605 p.
18. Gray SL, LaCroix AZ, Blough D, Wagner EH, Koepsell TD, Buchner D. Is the use of benzodiazepines associated with incident disability? *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1012-8.
19. Hanlon JT, Boudreau RM, Roumani YF, Newman AB, Ruby CM, Wright RM et coll. Number and dosage of central nervous system medications on recurrent falls in community elders: the Health, Aging and Body Composition Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;64:492-8.
20. Teng EL, Hasegawa K, Homma A, Imai Y, Larson E, Graves A et coll. The Cognitive Abilities Screening Instrument (CASI): a practical test for cross-cultural epidemiological studies of dementia. *Int Psychogeriatr* 1994;6:45-58.
21. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th ed. Washington, DC : American Psychiatric Association;1994. 886 p.
22. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of department of health and human services task force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984;34:939-44.
23. Jessen F, Kaduszkiewicz H, Daerr M, Bickel H, Pentzek M, Riedel-Heller S et coll. Anticholinergic drug use and risk for dementia: target for dementia prevention. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2010;260:S111-5.
24. Gray SL, Anderson ML, Hubbard RA, LaCroix A, Crane PK, McCormick W et coll. Frailty and incident dementia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2013;68:1083-90.
25. CCCDTD Troisième conférence canadienne de consensus sur le diagnostic et le traitement de la démence. [en ligne] [http://www.cccdt.ca/pdfs/Recommandations\\_approuvees\\_CCCDTD\\_2007.pdf](http://www.cccdt.ca/pdfs/Recommandations_approuvees_CCCDTD_2007.pdf) (site visité le 17 août 2015).
26. Carrière I, Fourrier-Reglat A, Dartigues JF, Rouaud O, Pasquier F, Ritchie K et coll. Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population: the 3-city study. *Arch Intern Med* 2009;169:1317-24.
27. Robert P. Understanding and managing behavioural symptoms in Alzheimer's disease and related dementias: focus on rivastigmine. *Curr Med Res Opin* 2002;18:156-71.
28. Statistique Canada. Population âgée de 15 ans et plus selon le plus haut certificat, diplôme ou grade, selon le groupe d'âge, Recensement de 2006. [en ligne] <http://www.statcan.gc.ca/tables-tableaux/sum-som/I02/cst01/educ43b-fra.htm> (site visité le 20 septembre 2015).
29. Scalco MZ, Van Reekum R. Prevention of Alzheimer disease. Encouraging evidence. *Can Fam Physician* 2006;52:200-7.
30. Voyer P, Preville M, Cohen D, Berbiche D, Beland SG. The prevalence of benzodiazepine dependence among community-dwelling older adult users in Quebec according to typical and atypical criteria. *Can J Aging* 2010;26:205-13.
31. Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M et coll. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ* 2014;9:1-10.
32. Billioti de Gage S, Pariente A, Bégaud B. Is there really a link between benzodiazepine use and the risk of dementia? *Expert Opin Drug Saf* 2015;18:1-15.
33. Wouters H, Quik EH, Boersma F, Nygård P, Bosman J, Böttger WM et coll. Discontinuing inappropriate medication in nursing home residents (DINH Study): protocol of a cluster randomised controlled trial. *BMJ Open* 2014;4:e006082.