

# La prise de médicaments anticholinergiques expose les patients âgés à un risque de déclin cognitif accéléré.

Les médicaments anticholinergiques ont un effet délétère sur la mémoire et les fonctions cognitives. Cependant, leurs effets sur les capacités cognitives à long terme sont méconnus à ce jour. L'objectif de cette étude était d'étudier l'impact de ces médicaments sur le déclin cognitif et l'incidence de la démence en tenant compte du sexe des sujets et des facteurs génétiques.

Cette étude a été réalisée sur la cohorte française des 3 citées, recrutée par listes électorales, pour des sujets de 65 ans ou plus, entre 1999 et 2001. Les participants ont été suivis à 2 et 4 ans. Sur les 9 077 sujets sans démence à l'inclusion, 363 sont décédés pendant l'étude, 631 ont été perdus de vue et 1 171 n'ont pas eu les évaluations cognitives suffisantes. Ainsi, 6 912 sujets ont participé à l'étude dans son ensemble. Parmi ceux-ci, 915 n'avaient eu qu'une seule évaluation et la durée de suivi était en moyenne de 3,5 ans. Les femmes représentaient 59,7% de l'ensemble des participants dont l'âge moyen était de 73,7 ans. Parmi les échelles cognitives utilisées, on comptait le MMSE (*Mini-Mental State Examination*), l'échelle visuelle de Benton et les tests *Trail Making Tests A et B*. Les analyses ont concerné au total 5 716 participants. Un déclin cognitif était défini par une chute de score, à 2 ans ou 4 ans, dont l'amplitude se situait au niveau du plus mauvais quintile. Une démence était définie selon les critères du DSM IV par des neurologues. Un inventaire de tous les médicaments prescrits était réalisé et les médicaments anticholinergiques étaient ainsi repérés. Les données anthropométriques, de comorbidités, et le statut marital étaient colligés. La recherche d'un diabète ainsi que le génotype apoE étaient également effectués.

Au total, parmi les 6 912 participants, 520 (7,5%) prenaient des médicaments anticholinergiques au moment de l'inclusion. Aucun des sujets de l'étude ne prenait des inhibiteurs de cholinestérase. Les femmes prenaient plus souvent des anticholinergiques que les hommes (9,6% vs 4,4%,  $p < 0,001$ ). Les sujets qui prenaient ce type de médicaments étaient plus souvent atteints d'une dépression et avaient une mobilité plus restreinte. Chez les femmes prenant des anticholinergiques, le score au MMSE chutait plus fortement que sans anticholinergique (Odds Ratio=1,26, IC à 95% : 1,00-1,60,  $p=0,05$ ). Chez les hommes, un déclin significatif était retrouvé pour

le test de Benton en particulier. Les femmes qui prenaient des anticholinergiques lors de chacune des évaluations avaient un plus fort risque de déclin cognitif que celles qui n'en avaient pris que ponctuellement durant l'étude. Chez les hommes, le risque de déclin cognitif persistait significativement lorsque ceux-ci n'avaient pris des anticholinergiques qu'à certaines moments de l'étude.

Parmi 7 123 participants, 221 avaient un nouveau diagnostic de démence durant le suivi, dont 143 avec une maladie d'Alzheimer. Le risque d'apparition d'une démence ou d'une maladie d'Alzheimer semblait plus important chez les sujets ayant pris continuellement des anticholinergiques, mais pas chez ceux qui avaient interrompu un tel traitement. Les résultats étaient plus significatifs chez les sujets les plus âgés. De même, un génotype ApoE epsilon4 exposait plus fréquemment les sujets à un déclin cognitif sous anticholinergiques.

Au total, 7,5% des sujets avaient pris des anticholinergiques, avec un risque accru de déclin cognitif ou de démence. On notera que le déclin cognitif sous anticholinergiques semblait réversible à l'arrêt de ceux-ci. Une étude antérieure avait également montré un risque accru de déclin cognitif bénin (Mild Cognitive Impairment) en cas de prise d'anticholinergique.

Parmi les limites de l'étude, il faut souligner le fait que les sujets perdus de vue étaient plus fréquemment des femmes, étaient plus souvent âgés, avec un niveau d'éducation plus faible, des scores cognitifs initiaux plus faibles, et étaient plus fréquemment exposés à un anticholinergique. De même, le dosage sanguin de l'activité anticholinergique, ou la compliance des sujets aux traitements n'a pas été étudié. Cependant, les forces de l'étude résident dans la taille de cette cohorte multicentrique, et dans la prise en compte lors de l'analyse des résultats de multiples facteurs de confusion possibles à l'inclusion.

En conclusion, l'usage d'anticholinergiques semble exposer les sujets âgés à un déclin cognitif et à une incidence plus élevée de démence. L'interruption de l'usage d'anticholinergiques semble ralentir ce déclin cognitif.

Déclin des scores cognitifs	Femmes (n=4128)		Hommes (n=2784)	
	Odds Ratio (IC à 95%)	p	Odds Ratio (IC à 95%)	p
Test de Benton $\leq -2$	1,13 (0,89-1,43)	0,33	1,70 (1,13-2,56)	0,01
Trail making test A $\geq 16$	1,05 (0,78-1,42)	0,73	0,84 (0,48-1,46)	0,53
Trail making test B $\geq 35$	0,98 (0,73-1,31)	0,88	1,61 (0,98-2,64)	0,06
MMSE $\leq -2$	1,26 (1,00-1,60)	0,05	1,39 (0,92-2,09)	0,12

Relation entre la prise d'anticholinergiques à l'inclusion et le déclin cognitif à 4 ans.

Laurent Lechowski,  
Hôpital Sainte Péline, Paris.



Carriere I, Fourier-Reglat A, Dartigues JF, Rouaud O, Pasquier F, Ritchie K, Ancelin ML. **Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population. The 3-City study.** Arch Intern Med. 2009;169:1317-1324.