

ABOU BEKR BELKAID UNIVERSITY TLEMCCEN
FACULTY OF MEDICINE- Dr. B. BENZERDJEB
PHARMACY DEPARTMENT



جامعة أبو بكر بلقايد - تلمسان
كلية الطب - د. ب. بن زرجب
قسم الصيدلة

**MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

THÈME :

**Évaluation de la charge anticholinergique chez les patients Alzheimer de
la Wilaya de Tlemcen**

Présenté par :

**BENAISSA Mohammed Arslane
LABBAS Hocine**

Soutenu le

15-06-2022

Jury

Présidente :

Pr. S. BENABADJI

Professeur en Neurologie

Membres :

Pr. M. BENMANSOUR

Professeur en Rééducation et Médecine Physique

Dr. K. BENCHACHOU

Maitre-assistante en Hydro-Bromatologie

Dr. S. GUENDOOUZ

Maitre-assistante en Pharmacologie

Encadrante :

Dr. F.Z BENABED

Maitre-assistante en Pharmacologie

Co-Encadrants :

Pr. L. HENAOUI

Professeur en Epidémiologie

Pr. A. RAHOUI

Maître de conférences A en Psychiatrie

Dr. A. MERAD

Assistant en Neurologie

Année universitaire : 2021-2022



REMERCIEMENTS

En tout premier lieu, nous remercions ALLAH, le tout puissant, de nous avoir tracé le chemin de la réussite malgré toutes les épreuves que nous avons traversées durant le cursus en général et durant la conception de ce travail en particulier.

À notre encadrante,

Dr. Benabed,

Nous sommes extrêmement fiers que nos noms soient associés au vôtre dans le cadre de ce travail. Ces quelques lignes ne pourront jamais exprimer toute la gratitude et la reconnaissance que nous voulons vous exprimer. Nous sommes plus que ravis d'avoir été vos internes. Nous vous exprimons notre respect le plus profond pour tout ce que vous représentez pour vos étudiants en général et pour nous en particulier.

À notre co-encadrant.

Dr. Merad,

Merci de nous avoir fait bénéficier de votre expertise clinique qui fut indispensable à la réalisation de notre mémoire. Nous avons beaucoup appris à vos côtés.

À notre co-encadrante.

Pr. Rahoui,

Vous avez grandement contribué à la réalisation de ce travail par vos conseils pertinents et votre bienveillance. Nous sommes particulièrement reconnaissants pour l'aide reçue au niveau du service de Psychiatrie.

À notre co-encadrante.

Pr. Henaoui,

Nous vous remercions du temps et de l'attention consacrés à notre travail malgré vos obligations professionnelles et pédagogiques. Votre rigueur et votre méthodologie étaient indispensables pour la réalisation de ce mémoire.

À notre présidente du jury,

Pr Benabadji,

Nous vous remercions de nous avoir permis de réaliser l'essentiel de notre travail au niveau du service de Neurologie. C'est un grand honneur que vous nous faites en présidant ce jury.

Aux membres du jury,

Pr Benmansour,

Nous vous remercions de nous avoir ouvert les portes de votre service pour la réalisation de notre travail. Nous nous réjouissons de vous compter parmi les honorables membres de notre jury.

Dr Benchachou,

Nous avons eu la chance de vous avoir comme enseignante durant notre cursus. Merci pour tout ce que vous faites quotidiennement pour faire du département un meilleur lieu d'apprentissage. Nous sommes fiers de vous compter parmi les honorables membres de notre jury.

Dr Guendouz,

Votre gentillesse et votre bonne humeur nous ont marqué durant notre cursus. Nous avons énormément appris à vos côtés. Nous sommes également fiers de vous compter parmi les honorables membres de notre jury.

À Pr Boucif : Chef du service de Psychiatrie,

Nous vous exprimons notre reconnaissance pour l'accueil et l'intérêt porté à notre travail. Nous avons eu beaucoup de plaisir à collaborer avec vous au sein de votre service.

Aux équipes médicales, paramédicales et administratives des services de Neurologie, de Psychiatrie et de Médecine physique et Rééducation,

Merci pour l'accueil chaleureux et la bienveillance exprimée envers notre travail.

À Dr Belabid, Dr Abdelali : Neurologues exerçant dans le secteur privé,

et **À Dr Bouchekif :** Psychiatre exerçant dans le secteur public,

Nous vous remercions d'avoir contribué grandement aux recrutements des patients. Notre travail n'aurait pas été possible sans votre participation.

Aux équipes officinales des Pharmacies Taouli Sid Ahmed, Kazi Tani Sid Ahmed Chakib, et Kahouadji Amine,

Nous vous remercions d'avoir contribué grandement aux recrutements des patients. Notre travail n'aurait pas été possible sans votre participation.

À nos consœurs et confrères Internes en Pharmacie : Farah, Mawahib, Hafida, Manel, Nabil, Yasmine, Djihane, Nourhane, Mama, Imene et Romaila,

Qui nous ont apporté leur aide et leur soutien durant la phase de recrutement des patients. Nous vous remercions chaleureusement.

Aux familles des patients ayant accepté de participer à notre étude,

Nous vous remercions d'avoir accepté de participer à notre étude, nous prions Dieu de vous accorder toute la patience nécessaire pour traverser cette épreuve.

À toute l'équipe pédagogique du département de Pharmacie,

Nous vous exprimons toute notre reconnaissance quant aux efforts consentis durant tout notre cursus. Nous vous remercions également du dévouement et de l'implication dans vos différentes fonctions.

À toute l'équipe de la Librairie Adil : Djalal, Adil et Tonton Mohammed particulièrement,

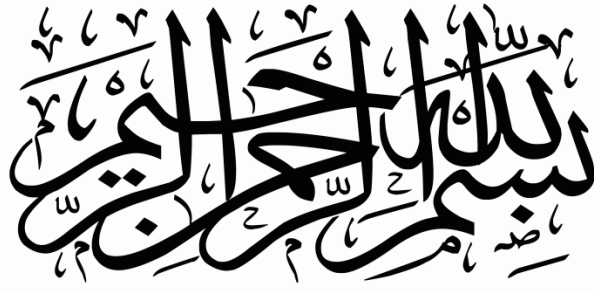
Pour toute l'aide et la bienveillance que vous exprimez à notre égard. Vous nous avez facilité tellement de choses. Nous vous en sommes infiniment reconnaissants.

Un remerciement particulier à **Dr Selka** qui nous a apporté son aide avec dévouement et bonne humeur.

Un grand merci également à toute personne ayant contribué de près ou de loin à l'aboutissement de ce travail et que nous aurions oublié de citer.

**Arslane Benaissa
Hocine Labbas**

DEDICACES



الحمد لله حمدا كثيرا كما أمر والصلاة والسلام على سيدنا محمد سيد البشر و على آله وصحبه
المصابيح الدرر ما اتصلت عين بنظر ووعت اذن بخير.

أما بعد:

قال سبحانه و تعالى: ﴿ اِقْرَأْ بِاسْمِ رَبِّكَ الَّذِي خَلَقَ * خَلَقَ الْإِنْسَانَ مِنْ عَلَقٍ * اِقْرَأْ وَرَبُّكَ
الْأَكْرَمُ * الَّذِي عَلَّمَ بِالْقَلَمِ * عَلَّمَ الْإِنْسَانَ مَا لَمْ يَعْلَمْ ﴾ [العلق: 1 - 5]

وعن أبي هريرة -رضي الله عنه- قال، قال -صلى الله عليه وسلم-: "إذا مات الإنسان انقطع عنه
عمله إلا من ثلاثة: إلا من صدقةٍ جاريةٍ، أو علمٍ يُنتفع به، أو ولدٍ صالحٍ يدعو له."

وقد قال الإمام علي رضي الله عنه:

" لو أن حملة العلم حملوه بحقه لأحبهم الله وملائكته وأهل طاعته من خلقه ولكنهم حملوه لطلب
الدنيا فمقتهم الله وهانوا على الناس."

قد كانت هاته الاقتباسات حافزنا الأساسي في إنجاز هذا العمل وإتمام ستة سنوات من الجد
وتحصيل العلم.

ختاماً، نسأل الله تعالى أن يجعل عملنا هذا خالصاً لوجهه الكريم.

العباس حسين

بن عيسى محمد أرسلان

DEDICACES

‘‘Je jure, en présence des maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

D’honorer ceux qui m’ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D’exercer, dans l’intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l’honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m’accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d’opprobre et Méprisé de mes confrères si j’y manque.’’

Serment de Galien

Après 5 ans d’enseignement pédagogique, cette sixième année devait être une initiation à la recherche, un premier pas vers la contribution scientifique. Eh bien, elle a été bien plus que cela pour moi. Durant les 9 derniers mois, j’ai eu la chance de travailler sur une thématique des plus intéressantes. Malgré la modestie de notre travail et les innombrables difficultés rencontrées, j’écris ces mots, habité, par un puissant sentiment de fierté.

Je ne suis pas fier de notre travail parce qu’il représente une contribution révolutionnaire, je suis fier de notre travail parce que j’ai pu à travers lui, vivre une problématique scientifique pharmaceutique dont la complexité est aussi étourdissante que stimulante.

Un chercheur en plus de ses compétences intellectuelles et techniques, se doit d’être passionné par la problématique qu’il traite. Cette expérience m’aura appris à me montrer patient, résilient mais surtout créatif. J’ai pris énormément de plaisir à réfléchir, à me questionner et à remettre en question mes connaissances. Par ces mots, je voudrai rappeler à toute personne sur le point de se lancer dans un travail de recherche qu’elle sera mise à rude épreuve scientifiquement et émotionnellement durant son travail, mais que cette souffrance est à la hauteur du bénéfice qu’elle va en tirer à la fin.

Les mots qui suivent se veulent être une reconnaissance bien timorée compte tenu de l’aide, de la compréhension et du soutien gargantuesques que j’ai reçus durant la réalisation de ce travail :

À mes parents, qui m’ont permis de me consacrer totalement à mes études. Cette réussite vous en êtes grandement responsable.

Aux familles Berber, Charif et Kahouadji, qui m’ont généreusement accueilli à bras ouverts quand j’en avais besoin. Vous êtes ma deuxième famille.

À Y-22 : Amine, Hami, Lotfi, Nadir, Nassim, Reda, Yacine. Je porte en moi une part de chacun de vous. Ce travail est le vôtre aussi. Vous y avez contribué à part entière.

À Anis, qui est devenu avec le temps le meilleur ami de la bande. Ce travail est aussi le tien à part entière.

À Imad, qui a été le premier à être accepté la bande. Je sais que tu seras fier d’être cité, sache que je te considère réellement comme notre ami.

À Intel Coor : Zineb, Sanaa, Zaki. Je peux me vanter d’avoir pris part avec vous à la fantastique expérience Youthink. Depuis ce fameux 18 décembre 2021, nous sommes soudés à tout jamais. Rien ne pourra jamais nous séparer.

À mes futures consœurs : **Hadjar, Izhar, Nour-El-Houda, Tadjou**. Je vous souhaite beaucoup de courage pour la suite du cursus. Tenez bons.

Aux membres du club Youthink : **Abderrahmane, Chawki, Hanane, Hichem, Hind, Imene, Nadji, Souha**. Vous avez contribué grandement à la réalisation de l'une de mes plus grandes fiertés.

À mes anciens camarades de lycée : **Yacine, Rabah, El Hadi**. Bien que chacun soit parti dans une direction, nous trouvons toujours le moyen de nous retrouver.

À **Louise, Amine et Alexandre**. Ma famille montréalaise. Mes deux escapades à Montréal auront façonné ce que je suis aujourd'hui.

À mon encadrante : **Dr Benabed**, sans qui ce travail n'aurait pas été aussi enrichissant. Vous nous avez marqué par votre simplicité, votre modestie et votre bonne humeur. Vous avez été impliquée, engagée et à l'écoute durant tout le travail. Vous nous avez toujours encouragés à nous exprimer, vous avez toujours pris nos remarques et nos doléances avec le sourire. Merci pour tout.

À mon binôme : **Arslane**, Travailler avec toi était une évidence car nous avons passé notre cursus ensemble. Malgré les difficultés, les peines et les déconvenues, cette expérience aura été extrêmement positive. Je suis heureux et satisfait du travail que nous sommes sur le point de rendre, Nous avons énormément appris l'un sur l'autre en plus de tout le savoir que nous avons glané durant la conception du mémoire.

H.L

DEDICACES

Je dédie ce travail,

À ma mère. À la mémoire indéfectible de la femme exceptionnelle et l'amie que tu étais, tes invocations sont à présent exaucées.

À mon père. Pour tes sacrifices, ta patience et tes conseils tout le long de mon parcours universitaire.

À mes grand-parents : Cherifa, Tidjani, Zohra. Pour votre amour, bienveillance et encouragement. Que ce modeste travail soit l'expression des vœux que vous n'avez cessés de formuler dans vos prières.

À mon frère Charaf et mes sœurs Ritadj et Chiraz. Qu'ALLAH vous protège et guide vos pas.

À mes Amis: Hichem, Sohaib, Yassine. Pierres angulaires de ce que je suis devenu, votre compagnie m'a toujours poussé vers le meilleur de moi-même.

À ma cousine Abi Ayad N., mes oncles et mes tantes. Veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de ma reconnaissance et gratitude les plus sincères.

Aux familles Berber, Charif, Kahouadji et Labbas. Je suis reconnaissant pour l'hospitalité, le soutien moral et physique que vous m'avez accordés. Merci énormément.

À toutes les expériences et les aventures ineffables partagées avec vous : Amine, Anis, Hami, Lotfi, Nadir, Nassim, Reda et Yacine. Merci pour tout.

À mon binôme Hocine. Pour les moments glorieux comme pour les moments âpres, je tenais à t'exprimer ma gratitude et ma reconnaissance pour toutes ces années partagées ensemble. Tant de vivacité, de partage et d'apprentissage couronnés par une année très enrichissante. Merci pour tout.

À mes futures consœurs Hadjar, Izhar, Nour El Houda et Tadjou. Je vous souhaite force et courage dans tout ce que vous allez entreprendre.

À Youthink Club et ses membres, Abderrahmen, Chawki, Hanane, Hichem, Hind, Nadji, Sanaa, Souha, Yacine et Zaki. Cette année n'aurait pas été aussi enrichissante et purificatrice sans l'expérience partagée à vos côtés.

À mon encadrante Dr Benabed F-Z. Aucune combinaison de mots ne pourrait exprimer ma gratitude pour la joie de vivre, la bienveillance et l'assiduité que vous avez témoignées, non seulement durant l'élaboration de ce projet mais aussi le long du cursus. Je vous en serai éternellement reconnaissant.

À tous mes enseignants. Un grand merci pour l'orientation, le transfert du savoir et de l'humilité.

À mes amis et collègues de la promotion de pharmacie 2016, plus particulièrement Chiheb, Fouad, Kamel, Rachid, Reda et Zar. Merci pour l'aide mutuelle et les échanges de connaissances. Puisse Dieu guider vos pas vers les portes de la réussite.

Une mention spéciale va à Ammi Mohammed, Adil, Djalal et Ammi Saïd. Merci pour l'appui incessant, vous avez tellement facilité mon parcours universitaire.

À tous ceux et celles qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de citer.

Arslane Benaïssa

LISTE DES ABREVIATIONS

3H-QNB : Anticholinergique Quinuclidinylbenzilate

AAS : Activité Anticholinergique du Sérum

ABS : Anticholinergic Burden Score

AC : Activité Anticholinergique

ACB : Anticholinergic Cognitive Burden

ACh : Acétylcholine

AChE : Acétylcholinestérase

ADS : Anticholinergic Drug Scale

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ApoE : Apolipoprotéine E

ApoE-e4 : Apolipoprotéine e4

APP : Amyloid Precursor Protein

ARA II : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II

ARS : Anticholinergic Risk Scale

ATC : Anatomical Therapeutic and Chemical classification

A β : Amyloïde bêta

BACE : β -site amyloid precursor protein cleaving enzyme

BHE : Barrière Hématoencéphalique

BPSD : Behavioral and Psychological Symptoms in Dementia

Ca²⁺ : Ion calcium

CIA : Coefficient d'Imprégnation Atropinique

CoA : Coenzyme A

DCI : Dénomination Commune Internationale

DHA : Acide phosphatidylcholine docosahexaénoïque

DNF : Dégénérescence neurofibrillaire

DPP-4 : Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4

EHPAD : Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

EI : Effets indésirables

GLP-1 : Analogues du Glucagon-like peptide 1

HAS : Haute autorité de santé

IACHe : Inhibiteur de l'acétylcholinestérase

MA : Maladie d'Alzheimer

MMSE : Mini Mental State Examination

NMDA : N-methyl-D-aspartate receptor

OMS : Organisation mondiale de la santé

pKi : Constante de dissociation

PS : Plaques séniles

PS1 : Préséniline 1

PS2 : Préséniline 2

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Alois Alzheimer (à gauche) et sa patiente Auguste Deter (à droite) (28)	3
Figure 2 : Fréquence de la MA parmi les différentes catégories de démence (34)	5
Figure 3 : Lésions anatomopathologiques de la MA (40)	7
Figure 4 : Formation des enchevêtrements de la protéine Tau (38).....	7
Figure 5 : Processus d'amyloïdogénèse (26)	8
Figure 6 : Cerveau atrophié chez un patient Alzheimer (B) en opposition au cerveau d'un patient sain (A) la flèche pointant vers les deux hippocampes (35).....	9
Figure 7 : Stade d'évolution de la MA (31).....	11
Figure 8: Mécanisme d'action des IAChE (45)	14
Figure 9 : Implication des récepteurs NMDA dans la physiopathologie de la démence (50) ..	15
Figure 10: Mécanisme d'action de la Mémantine (50)	16
Figure 11: Représentation de l'évolution du MMSE après utilisation des inhibiteurs de l'AChE (55).....	17
Figure 12 : Jeux pour ateliers de stimulation cognitive (34)	23
Figure 13 : Atelier peinture dans le cadre d'une session d'art-thérapie (34).....	24
Figure 14: Gare fictive de l'établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) Notre Dame de la Treille à Valenciennes (37, 38).....	25
Figure 15 : Structure chimique de l'acétylcholine (124).....	29
Figure 16 : Synapse cholinergique (126).....	30
Figure 17 : L'acétylcholine et ses récepteurs dans le système nerveux (127).....	31
Figure 18 : Les principaux médicaments anticholinergiques (129)	32
Figure 19 : Répartition de la population selon le sexe	43
Figure 20 : Répartition de la population selon les tranches d'âge	44
Figure 21 : Répartition de la population selon l'activité professionnelle	44
Figure 22 : Répartition de la population selon le niveau d'instruction	45
Figure 23 : Répartition de la population selon l'état civil	45
Figure 24 : Répartition de la population selon l'âge du diagnostic.....	46
Figure 25 : Répartition de la population selon le type du praticien suivant le patient	46
Figure 26 : Répartition de la population selon le nombre de médicaments pris	47
Figure 27 : Répartition de la population selon la nature du traitement	48
Figure 28 : Répartition de la population selon la présence d'un traitement anticholinestérasique	48
Figure 29 : Répartition de la population selon la présence ou absence d'effets indésirables anticholinergiques	49
Figure 30 : Répartition de la population selon le nombre d'effets indésirables totaux.....	49
Figure 31 : Répartition de la population selon le type d'effets indésirables anticholinergiques exprimés.....	50
Figure 32 : Répartition de la population selon les scores ACB	51
Figure 33 : Répartition de la population selon la présence ou absence d'une charge anticholinergique élevée	51
Figure 34 : Répartition de la population selon la présence de médicaments anticholinergiques	52
Figure 35 : Répartition de la population selon le nombre de patients exposés au risque d'interactions anticholinestérasique-anticholinergiques.....	52

Figure 36 : Répartition de la population selon le nombre de médicaments anticholinergiques par patient.....	53
Figure 37 : Répartition de la population selon l'effet pharmacologique du médicament anticholinergique relevé.....	53
Figure 38 : Répartition de la population selon la provenance des médicaments anticholinergiques	54
Figure 39 : Répartition de la population selon le nombre de médicaments par classe ATC	55
Figure 40 : Répartition de la population selon les médicaments et leur scores anticholinergiques ACB.....	55
Figure 41 : Répartition de la population selon les scores ACB par classe ATC.....	56
Figure 42 : Répartition de la population selon le score CIA.....	57
Figure 43 : Répartition de la population selon la présence ou absence d'une charge anticholinergique élevée	57
Figure 44 : Répartition de la population selon la présence de médicaments anticholinergiques	58
Figure 45 : Répartition de la population selon le nombre de patients prenant un anticholinestérasique et un anticholinergique de l'échelle CIA.....	58
Figure 46 : Répartition de la population selon le nombre de médicaments anticholinergiques par patient.....	59
Figure 47 : Répartition des médicaments anticholinergiques selon la nature l'effet pharmacologique	59
Figure 48 : Répartition de la population selon la provenance des médicaments anticholinergiques	60
Figure 49 : Répartition de la population selon le nombre de médicaments par classe ATC	61
Figure 50 : Répartition de la population selon les médicaments et leur score anticholinergique CIA	61
Figure 51 : Répartition de la population selon les scores par classe ATC	62
Figure 52 : Répartition des médicaments par classe ATC et score anticholinergique selon les échelles CIA et ACB	67
Figure 53 : Représentation graphique de la courbe de régression linéaire entre le nombre de médicaments anticholinergiques pris par le patient, retrouvés par les deux échelles ACB et CIA.	69
Figure 54 : Représentation graphique de la courbe de régression linéaire entre le score ACB et le score CIA enregistrés par le patient	70

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Fréquence des EI dus aux des traitements spécifiques de la Maladie d'Alzheimer lors des essais cliniques (58).....	18
Tableau II : Spécialités de la classe pharmacothérapeutique « substitut lacrymal » disponibles sur le marché algérien (130)	33
Tableau III : Résumé des résultats du Test de Fisher Exact entre les données de l'étude et le score ACB	63
Tableau IV : Résumé des résultats du Test de Fisher Exact entre les données de l'étude et le score CIA	65
Tableau V : Résumé des résultats du test de corrélation entre le nombre de médicaments anticholinergiques pris par le patient, retrouvés par les deux échelles ACB et CIA.	68
Tableau VI : Résumé des résultats du test de corrélation entre le score ACB et le score CIA pris par le patient	69
Tableau VII : Résumé des résultats du test de corrélation entre la présence d'une charge anticholinergique avec les deux échelles	70
Tableau VIII : Tableau croisé résumant les résultats de la présence ou l'absence d'une charge atropinique élevée avec les deux échelles.....	71

LISTE DES ANNEXES

Annexe I : Critères diagnostiques des troubles neurocognitifs majeurs ou léger dus à la Maladie d'Alzheimer DSM-V

Annexe II : Critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer, NINCDS-ADRDA

Annexe III : Mini-Mental State Examination dans sa version consensuelle établie par le groupe de recherche et d'évaluation des outils cognitifs (GRECO)

Annexe IV : Questionnaire d'évaluation de la charge atropinique

Annexe V : Échelle ARS

Annexe VI : Échelle ADS

Annexe VII : Échelle ACB

Annexe VIII : Échelle CIA

Annexe IX : Échange de courriel avec le coconcepteur de l'échelle CIA

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	I
DEDICACES	III
LISTE DES ABREVIATIONS	VII
LISTE DES FIGURES	IX
LISTE DES TABLEAUX	XI
LISTE DES ANNEXES	XII
TABLE DES MATIERES	XIII
INTRODUCTION	1
PARTIE THÉORIQUE	3
PARTIE 1 : La Maladie d'Alzheimer	3
1 Aperçu historique :.....	3
2 Définitions et données épidémiologiques :.....	4
3 Étiologie, facteurs de risque et facteurs protecteurs :.....	5
3.1 Facteurs de risque :.....	5
3.2 Facteurs protecteurs :.....	6
4 Physiopathologie :	6
4.1 Défaut de phosphorylation de la protéine Tau :.....	7
4.2 Dépôt des plaques amyloïdes :.....	8
5 Formes et évolution cliniques :	10
6 Diagnostic :	11
6.1 Diagnostic anatomopathologique :.....	11
6.2 Diagnostic biologique et radiologique :.....	11
6.3 Diagnostic clinique :.....	12
6.4 Tests de repérage :.....	12
7 Prise en charge thérapeutique :	13
7.1 Thérapeutiques médicamenteuses :	13
7.1.1 Spécifique à la Maladie d'Alzheimer :.....	13
7.1.1.1 Anticholinestérasiques :.....	13
7.1.1.2 Antagonistes des récepteurs N-methyl-D-aspartate receptor (NMDA) :.....	15
7.1.1.3 Association IAChE-Mémantine :.....	16
7.1.1.4 Efficacité :	16
7.1.1.5 Tolérance :.....	17

7.1.1.6	Interactions médicamenteuses :	18
7.2	Innovations thérapeutiques :	19
7.2.1	Approche Amyloïde :	19
7.2.2	Approche de la protéine Tau :	20
7.3	Thérapeutiques associées dans la Maladie d'Alzheimer :	21
7.4	Thérapeutiques non-médicamenteuses :	22
7.4.1	Thérapies cognitives :	22
7.4.2	Autres thérapies :	23
8	Traitement des comorbidités :	25
8.1	Traitement des BPSD :	26
8.2	Traitement des pathologies cardiovasculaires :	27
8.3	Traitement de la douleur :	28
PARTIE 2 : Médicaments anticholinergiques et cognition.....		28
1	Système cholinergique :	28
1.1	Acétylcholine :	28
1.2	Les récepteurs cholinergiques :	30
1.2.1	Les récepteurs muscariniques :	30
1.2.2	Les récepteurs nicotiniques :	30
2	Propriétés anticholinergiques :	31
2.1	Indications :	32
2.2	Effets indésirables :	32
2.2.1	Effets périphériques :	33
2.2.1.1	Xérophtalmie :	33
2.2.1.2	Xérostomie :	33
2.2.1.3	Constipation :	34
2.2.1.4	Rétention urinaire :	34
2.2.1.5	Autres effets périphériques :	34
2.2.2	Effets centraux :	34
3	Évaluation de l'impact anticholinergique :	35
3.1	Activité anticholinergique du sérum : critères biologiques	35
3.2	Activité pharmacologique in vitro :	36
3.3	Combinaison des connaissances pharmacologiques et avis d'experts : critères cliniques	36
3.3.1	Échelle ARS : Anticholinergic Risk Scale	36
3.3.2	Échelle ADS : Anticholinergic Drug Scale.....	37

3.3.3	Échelle ACB : Anticholinergic Cognitive Burden	37
3.3.4	Échelle CIA : Coefficient d'imprégnation anticholinergique.....	37
3.4	Différences et limites :	38
PARTIE PRATIQUE		39
PARTIE 1 : Population et Méthodes		39
1	Contexte et objectifs :	39
2	Population :	40
3	Recueil des données :	40
4	Déroulement de l'étude :	41
5	Analyse des données :	41
5.1	Analyse descriptive :	41
5.2	Analyse statistique :	42
PARTIE 2 : Résultats		43
6	Résultats généraux:	43
6.1	Caractéristiques générales de la population :	43
6.1.1	Le genre:.....	43
6.1.2	L'âge :	43
6.1.3	Activité professionnelle:.....	44
6.1.4	Niveau d'instruction :	44
6.1.5	État civil :	45
6.1.6	Âge du diagnostic :	45
6.1.7	Type du praticien suivant le patient :	46
6.2	Caractéristiques thérapeutiques :	46
6.2.1	Nombre de médicaments :	46
6.2.2	Nature du traitement anti-Alzheimer :	47
6.2.2.1	Identification du traitement :	47
6.2.2.2	Présence d'un traitement anticholinestérasique :	48
6.2.3	Effets indésirables qualifiés d'anticholinergiques exprimés par le patient :	48
6.2.3.1	Présence des effets indésirables anticholinergiques :	48
6.2.3.2	Nombre total des effets qualifiés d'anticholinergiques exprimés par le patient :	49
6.2.3.3	Identification des effets indésirables qualifiés d'anticholinergiques exprimés par les patients :	50
7	Objectif principal : quantification de la charge anticholinergique	50
7.1	Selon l'échelle ACB :	50
7.1.1	Répartition des scores anticholinergique :	50

7.1.2	Présence d'une charge anticholinergique élevée :.....	51
7.1.3	Présence des médicaments anticholinergiques :	51
7.1.4	Exposition au risque d'interactions anticholinestérasique-anticholinergiques :	52
7.1.5	Nombre de médicaments anticholinergiques par patient :	52
7.1.6	Effet pharmacologique du médicament anticholinergique relevé :.....	53
7.1.7	Description de la provenance des médicaments :.....	53
7.1.8	Description des médicaments anticholinergiques.....	54
7.1.8.1	Répartition par classes ATC	54
7.1.8.2	Répartition des médicaments anticholinergique par score anticholinergique :	55
7.1.8.3	Répartition des médicaments anticholinergiques par score et classe ATC.....	56
7.2	Selon l'échelle CIA	56
7.2.1	Répartition des scores anticholinergiques	56
7.2.2	Présence d'une charge anticholinergique élevée :.....	57
7.2.3	Présence des médicaments anticholinergiques :	57
7.2.4	Exposition au risque d'interactions anticholinestérasique-anticholinergiques :	58
7.2.5	Nombre de médicaments anticholinergiques par patient :	58
7.2.6	Effet pharmacologique du médicament anticholinergique relevé :.....	59
7.2.7	Description de la provenance des médicaments :.....	59
7.2.8	Description des médicaments anticholinergiques.....	60
7.2.8.1	Répartition par classes ATC	60
7.2.8.2	Répartition des médicaments anticholinergique par score anticholinergique :	61
7.2.8.3	Répartition des médicaments anticholinergiques par score et classe ATC :	62
8	Objectifs secondaires :.....	63
8.1	Facteurs associés à une charge anticholinergique élevée :.....	63
8.1.1	Facteurs associés à la variation du score ACB :	63
8.1.2	Facteurs associés à la variation du score CIA :	65
8.2	Corrélations entre les deux échelles CIA et ACB :.....	67
8.2.1	Corrélation entre les médicaments retrouvés par les deux échelles par classe ATC : ..	67
8.2.2	Corrélation entre le nombre de médicaments anticholinergiques retrouvés par les deux échelles :	68
8.2.3	Corrélation entre les scores anticholinergiques retrouvés par les deux échelles :	69
8.2.4	Corrélation entre la présence du risque anticholinergique par les deux échelles :	70
PARTIE 3 : Discussion.....		72
Conclusion et perspectives		82
Bibliographie		84

INTRODUCTION

L'organisation mondiale de la santé (OMS) définit la pathologie iatrogène comme étant toute réaction indésirable due à l'usage d'un médicament ou à toute complication induite par une intervention médicale non-médicamenteuse. La population gériatrique est particulièrement touchée par les accidents iatrogènes de cause médicamenteuse (1). La forte prévalence de la polypharmacie au sein de la population gériatrique serait une cause principale de l'augmentation du risque d'iatrogénie médicamenteuse ainsi que les modifications des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques liés à l'âge et aux pathologies aiguës et chroniques (2-4). La Maladie d'Alzheimer (MA) représente l'étiologie la plus commune des démences et l'une des pathologies les plus répandues au sein de la population gériatrique (5).

Les médicaments présentant des propriétés anticholinergiques appelés aussi atropiniques font partie des thérapeutiques les plus utilisées chez les patients souffrant de la MA en particulier, et la population gériatrique en général (6, 7). Ces molécules sont pour la plupart des antagonistes des récepteurs muscariniques de l'acétylcholine (ACh) et agissent ainsi comme parasympholytiques (8). Cette activité intrinsèque n'est pas liée à leurs indications, mais est plutôt liée à leur structure chimique (9) ce qui explique leurs utilisations entre autres en Psychiatrie, en Urologie et en Cardiologie pour leur bénéfice clinique important (10). Néanmoins, ces bénéfices sont à relativiser à cause des effets indésirables (EI) qu'ils peuvent causer, effets qui sont particulièrement désastreux chez les personnes âgées (11). Le blocage des récepteurs cholinergiques cause des EI significatifs qu'ils soient centraux (Déclin cognitif, Délire, Confusion, Troubles mnésiques) ou périphériques (sécheresse buccale, constipation, dysurie, mydriase et troubles de l'accommodation) (10). Le risque de détérioration cognitive est particulièrement prononcé chez les patients Alzheimer dû à l'effet anticholinergique de ces médicaments sur les voies centrales de signalisation cholinergiques (6, 12) et à l'interaction entre les médicaments anticholinergiques et les anticholinestérasiques, qui représente la classe principale du traitement, qui doit être prise en considération car elle constitue un haut risque d'iatrogénie médicamenteuse (13, 14).

Si certains médicaments ont un faible potentiel anticholinergique, d'autres peuvent induire d'importants EI s'ils sont prescrits avec d'autres anticholinergiques (15). On parle alors de charge anticholinergique ou atropinique appelée « anticholinergic burden » en anglais.

L'identification des effets de cette charge anticholinergique, principalement le déclin cognitif et les troubles mnésiques chez la population Alzheimer, est un véritable défi pour les praticiens à cause de la confusion et du manque de recul sur l'imputabilité des médicaments

par rapport au processus de vieillissement et à la physiopathologie de la MA bien qu'il existe un faisceau d'arguments suggérant le rôle de ces médicaments dans la survenue du déclin cognitif et de la démence (2, 16). L'utilisation des échelles d'évaluation des effets anticholinergiques semble être la meilleure approche pour une détermination rapide, reproductible et efficace de la charge atropinique médicamenteuse et ainsi une identification pertinente de leur potentiel danger iatrogène (9, 17).

Plusieurs échelles existent pour évaluer l'effet anticholinergique potentiel des médicaments prescrits mais trois seulement bénéficient d'une utilisation réellement importante :

l'Anticholinergic Drug Scale (ADS), l'Anticholinergic Risk Scale (ARS) et l'Anticholinergic Cognitive Burden scale (ACB), cette dernière a prouvé son efficacité dans la prédiction des effets centraux cognitifs chez la population gériatrique et Alzheimer dans le cadre de plusieurs études (18-22). Une quatrième échelle, le coefficient d'imprégnation anticholinergique (CIA) a quant à elle été développée par Briet et al. en se basant sur les trois échelles précédentes (23). Actualisée par Javelot et al. en 2021 (8), cette échelle a été validée pour la population psychiatrique grâce aux effets atropiniques périphériques (24) dans l'optique d'annuler la confusion clinique avec les symptômes psychiatriques analogues aux effets atropiniques centraux (Confusion, Délire, Déclin cognitif) ce qui laisse à penser qu'elle peut être utilisée pour les mêmes raisons au sein de la population Alzheimer.

En Algérie, de nombreux médicaments dotés de propriétés atropiniques sont communément prescrits, aucune étude portant sur la quantification de la charge anticholinergique, à notre connaissance, n'a été menée, c'est dans cette perspective que nous avons voulu conduire ce travail chez les patients atteints de la MA dans la wilaya de Tlemcen, il se scinde en deux parties. La première partie bibliographique comporte deux chapitres, dans le premier nous décrivons la physiopathologie de la MA, les spécificités de la prise en charge médicamenteuse ainsi que les alternatives non médicamenteuses. Dans le second, nous développerons le fonctionnement du système cholinergique, l'implication de ce système dans le syndrome atropinique puis les différentes méthodes d'évaluation de la charge anticholinergique choisies pour l'étude. Dans la deuxième partie expérimentale, nous définirons les objectifs principaux et secondaires de l'étude puis la méthode utilisée pour réaliser cette étude. Par la suite nous observerons les résultats et nous tenterons de les analyser et de les expliquer. Enfin nous nuancerons nos données en essayant de définir les limites et les forces de notre étude avant de conclure sur les perspectives de recherches futures.

PARTIE THÉORIQUE

PARTIE 1 : La Maladie d'Alzheimer

1 Aperçu historique :

En 1906, Alois Alzheimer, le désormais célèbre neuro-pathologiste allemand, décrit les modifications anatomopathologiques constatées, lors de l'autopsie du cerveau de Auguste Deter patiente atteinte de démence et décédée à l'âge de 51 ans (Figure 1), à la South-West German Society of Alienists (25). Il caractérisa ainsi pour la première fois des plaques séniles (PS) et des dégénérescences neurofibrillaires (DNF) qui sont les marqueurs histologiques de la Maladie qui portera son nom (12, 26). Alzheimer a pu réaliser cette prouesse grâce aux nouvelles techniques de coloration développées par Franz Nissel à Munich au sein du laboratoire d'Emil Kraepelin. Une année plus tard, Alois Alzheimer publia un court papier pour retranscrire ses découvertes cliniques et histologiques (27). En 1910, Émil Kraepelin proposa de nommer cette nouvelle pathologie "Maladie d'Alzheimer", cette proposition fut rapidement adoptée par la communauté scientifique (26, 27).

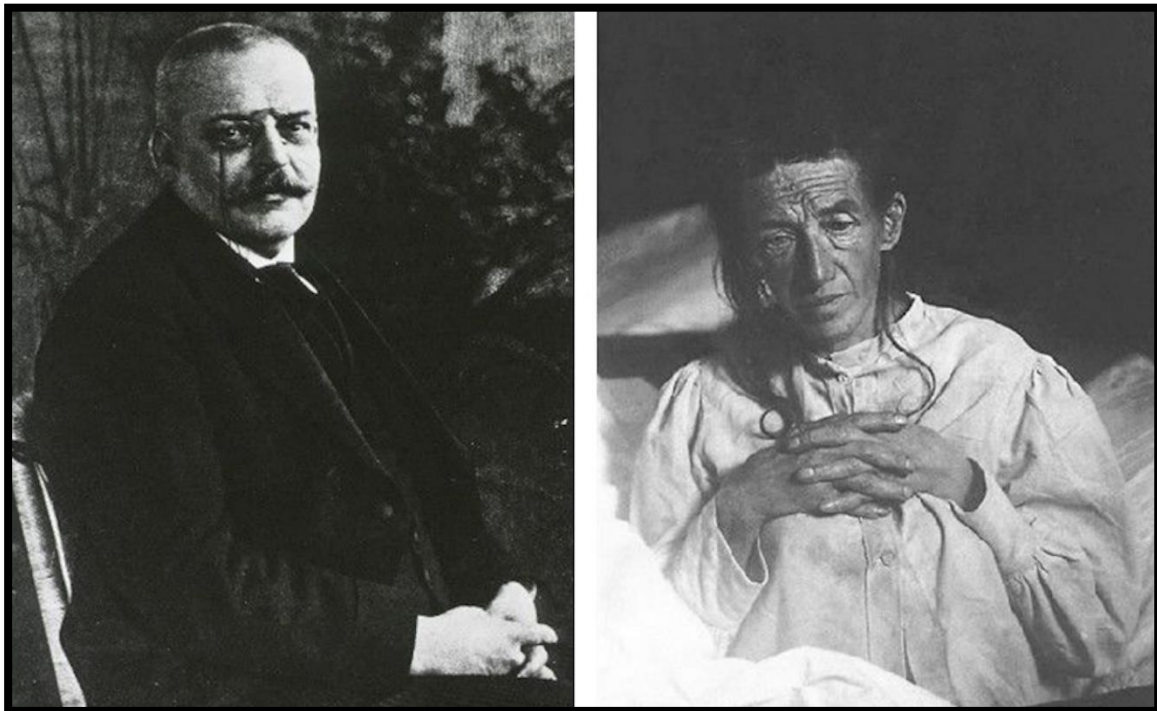


Figure 1 : Alois Alzheimer (à gauche) et sa patiente Auguste Deter (à droite) (28)

D'étiologie encore inconnue, la MA est caractérisée par une dégénérescence neuronale, une association de deux types de lésions anatomopathologiques constituées par les PS et les dégénérescences fibrillaires et une diminution de l'ACH au niveau des neurones (26).

Cette altération de la transmission cholinergique centrale, a été découverte en 1976 et a ouvert la voie aux premières approches thérapeutiques avec le développement des anticholinestérasiques (26). Petit à petit, le mystère autour de la physiopathologie de la Maladie commençait à s'éclaircir. Tout d'abord en 1984, avec la mise en évidence du principal constituant des PS : le Peptide Amyloïde bêta (A β) par Wong et Glenner (12, 26, 29). Son précurseur, appelé APP (Amyloid Precursor Protein) fut identifié en 1987, ensuite avec la découverte du rôle essentiel de la protéine Tau dans les DNF par Goedert une année plus tard (12, 26, 30). Dans les années 90, plusieurs gènes impliqués dans la pathogénèse de la MA ont été identifiés : Amyloid Protein Precursor, Préséniline 1 (PS1) et Préséniline 2 (PS2) qui sont impliqués dans des formes familiales précoces de la maladie (12).

2 Définitions et données épidémiologiques :

La démence regroupe un ensemble de symptômes qui se caractérisent principalement par des troubles mnésiques, des difficultés de langage et une altération considérable des capacités cognitives et comportementales. Plusieurs étiologies peuvent donner cliniquement une démence, la MA en est la principale (4).

La MA est une démence neurodégénérative chronique primitive conduisant progressivement et irréversiblement à la perte de la mémoire (amnésie) et des fonctions cognitives (syndrome aphaso-apraxoagnosique) (12, 31). Outre les conséquences sur le patient, les répercussions interpersonnelles et la perte d'autonomie constituent une charge conséquente pour l'entourage.

L'atteinte au niveau du cerveau est principalement corticale. Il existe notamment des troubles du langage et de la mémoire et à des niveaux de fonctionnement supérieurs, des atteintes du jugement, des capacités de planification, d'organisation et de raisonnement. La MA est caractérisée histologiquement par la présence dans le cerveau de DNF intracellulaires et de PS extracellulaires ce qui entraîne une détérioration progressive et définitive des cellules nerveuses et conduit à une démence sénile (31, 32).

La démence est une cause de mortalité majeure. Les estimations actuelles rapportent plus de 44 millions de personnes atteintes à travers le monde et prédisent que ce chiffre va tripler d'ici 2050 (33). Les données épidémiologiques présentées concernent principalement la démence. La MA étant le type de démence le plus fréquent, comptabilise plus de 70% des cas (31).

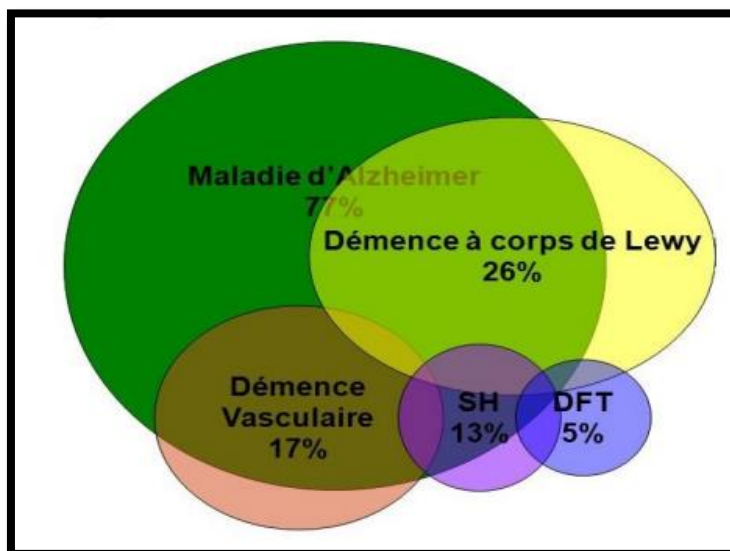


Figure 2 : Fréquence de la MA parmi les différentes catégories de démence (34)

La MA augmente en prévalence avec l'âge et est le plus souvent diagnostiquée après 65 ans. Son incidence est multipliée par deux pour les 65-85 ans chaque 5 ans (2.5% entre 65 et 70 ans atteignant les 50% pour les plus de 85 ans) (35). Le seul chiffre officiel existant à ce jour en Algérie recense près de 200.000 cas d'Alzheimer à l'échelle nationale entre 2017 et 2018, ce chiffre a été révélé par Souhila Amalou, neurologue spécialisée dans la MA au Centre hospitalo-universitaire de Blida (36).

3 Étiologie, facteurs de risque et facteurs protecteurs :

La MA est une maladie neuro-dégénérative de cause primaire inconnue (12). Cependant plusieurs facteurs sont rapportés comme étant impliqués dans la genèse de la maladie. Certaines formes de la MA sont causées par des mutations génétiques et se manifestent plus tôt dans la vie du patient (4).

3.1 Facteurs de risque :

Les facteurs de risques principaux pour les formes sporadiques sont l'âge et la génétique, principalement le gène de l'apolipoprotéine e4 (APOE-e4) (4). L'âge est le premier facteur de risque de la MA. Néanmoins, il est important de préciser que la démence ne fait pas partie du processus de vieillissement naturel. Autrement dit l'âge seul ne peut initier le processus démentiel de la MA (4).

L'apolipoprotéine E (ApoE) est l'apolipoprotéine majoritaire du système nerveux central et est produite principalement par les cellules de la glie. Elle est impliquée dans le transport du cholestérol et dans le métabolisme des lipides. Elle est également connue pour son rôle neuroprotecteur, rôle qu'elle assure en transportant les matériaux lipidiques nécessaires à la

réparation neuronale. ApoE existe sous trois isoformes protéiques principales E2, E3 et E4, donnant alors les différents génotypes possibles $\epsilon_2\epsilon_2$, $\epsilon_2\epsilon_3$, $\epsilon_3\epsilon_3$, $\epsilon_3\epsilon_4$ et $\epsilon_4\epsilon_4$. L'allèle le plus fréquent est l'allèle ϵ_3 alors que celui le plus retrouvé chez les patients Alzheimer est l'allèle ϵ_4 . Les individus porteurs de ces allèles auraient, selon les études, un risque de développer la MA 2 à 16 fois plus important que les non porteurs. Les mécanismes biologiques expliquant l'association entre l'ApoE et la MA restent encore mal connus (37). L'allèle ϵ_2 a été identifié comme étant un facteur neuroprotecteur (38). D'autres gènes sont impliqués dans le processus démentiel dont les gènes présénillines PS1 et PS2. Le gène PS-1 est porté sur le chromosome 14 et le gène PS-2 est porté sur le chromosome 1. Des mutations non-sens sur ces protéines transmembranaires sont incriminées dans l'augmentation de la production de l'A β 1-42. Le développement de la MA pour les familles porteuses de mutations PS-1 a été observé précocement, entre 28 ans et 60 ans. Alors que, les mutations sur le gène PS-2 entraînent un développement de la MA à des âges plus avancés et plus variables par rapport aux mutations sur le gène PS-1 (31).

D'autres facteurs de risques peuvent favoriser le développement de la MA : les antécédents familiaux de MA, le sexe féminin, un faible niveau d'éducation, les AVC, un taux élevé d'homocystéine dans le sang, la dépression, les chocs et les commotions cérébrales (35).

3.2 Facteurs protecteurs :

Plusieurs études suggèrent que le niveau d'éducation élevé pourrait être un facteur protecteur tout comme l'allèle ϵ_2 du gène (5).

Certaines classes médicamenteuses ont prouvé lors de plusieurs études leur propriétés protectrices : les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les antihypertenseurs, les statines ainsi que les œstrogènes. Ces propriétés sont également retrouvées chez certains aliments ou compléments alimentaires : Les folates, les vitamines E et C et le café (39).

4 Physiopathologie :

La physiopathologie de la MA repose sur deux lésions histopathologiques représentées essentiellement par des agrégats intra neuronaux de protéine Tau, qui est un constituant des microtubules des cellules neuronales, conduisant à une dégénérescence neurofibrillaire, et à des dépôts amyloïdes formant la plaque sénile (37) (Figure 2).

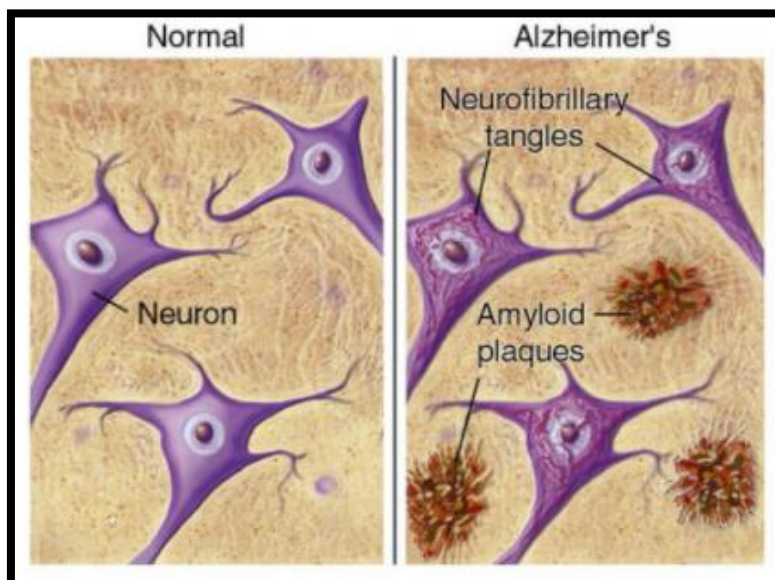


Figure 3 : Lésions anatomopathologiques de la MA (40)

4.1 Défaut de phosphorylation de la protéine Tau :

À l'état physiologique, les protéines Tau stabilisent les microtubules du cytosquelette responsables du transport intra-neuronal. Au cours de la MA, les protéines Tau s'agrègent et sont anormalement phosphorylées (Figure 3). La DNF touche préférentiellement la région hippocampique mais aussi d'autres régions cérébrales voisines (pôle temporal, temporal inférieur, temporal moyen) (12).

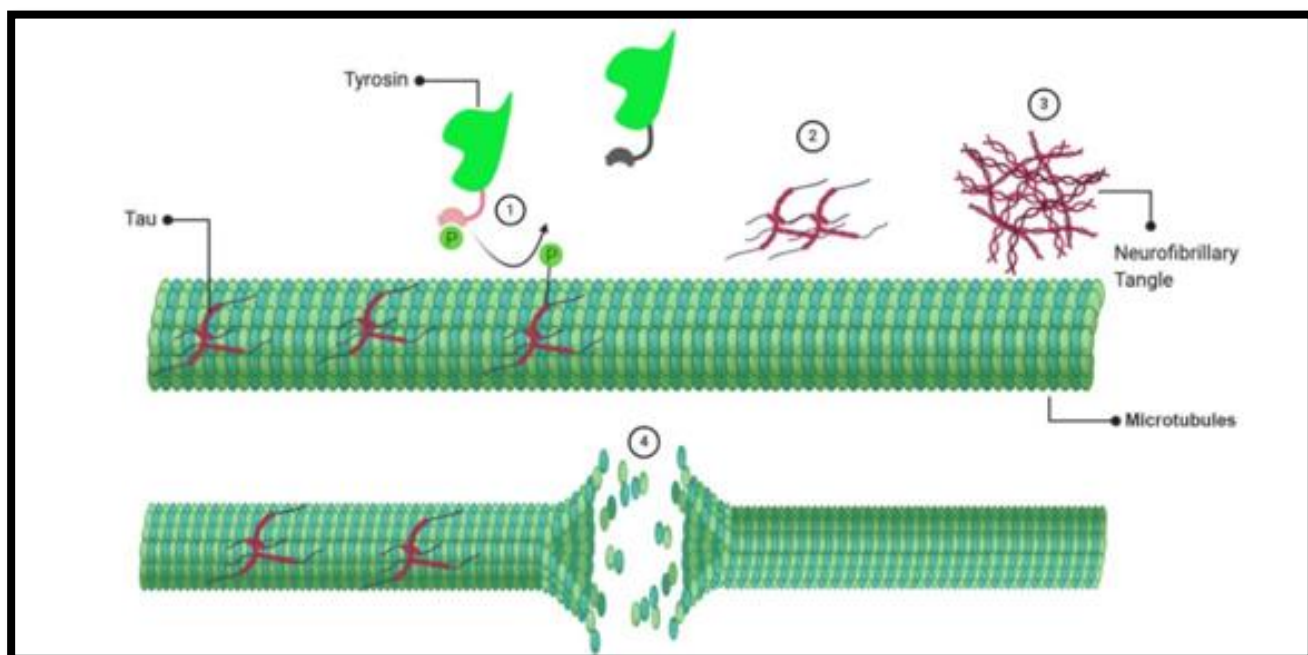


Figure 4 : Formation des enchevêtrements de la protéine Tau (38)

4.2 Dépôt des plaques amyloïdes :

Il est également observé des dépôts protéiques anormaux donnant les plaques amyloïdes extra neuronales formées par le peptide bêta-amyloïde, dans le noyau basal de Meynert. La substance amyloïde de la MA est constituée d'un polypeptide de 39 à 43 résidus d'acides aminés, appelé peptide A β . L'amyloïdogénèse correspond au processus de formation des PS (Figure 4). Le mauvais clivage de la protéine APP entraîne la formation du peptide amyloïde bêta composé d'environ 42 acides aminés. La sécrétase α est une enzyme protéolytique dont le substrat, la protéine APP sera clivée au niveau de sa partie transmembranaire pour former après deux réactions successives : le fragment soluble sAPP α , le Peptide P3 et le domaine AICD (APP Intracellular Domain) : c'est la voie non-amyloïdogénique.

Dans la MA, c'est une autre sécrétase qui agit sur la protéine APP : la sécrétase β . Le clivage a lieu au niveau d'un site différent, les produits sont donc différents et sont représentés par la fraction sAPP β soluble et les peptides A β : c'est la voie amyloïdogénique. Les dépôts diffus, observés précocement, contiennent essentiellement du peptide A β 42, tandis que le cœur des plaques amyloïdes est formé de A β 40. Ces dépôts pré-amyloïdes et amyloïdes envahissent la quasi-totalité du cortex cérébral et la région hippocampique. Le peptide A β s'accumule également, à des taux variables, dans la paroi des artérioles et des capillaires pour former l'angiopathie amyloïde (12, 32).

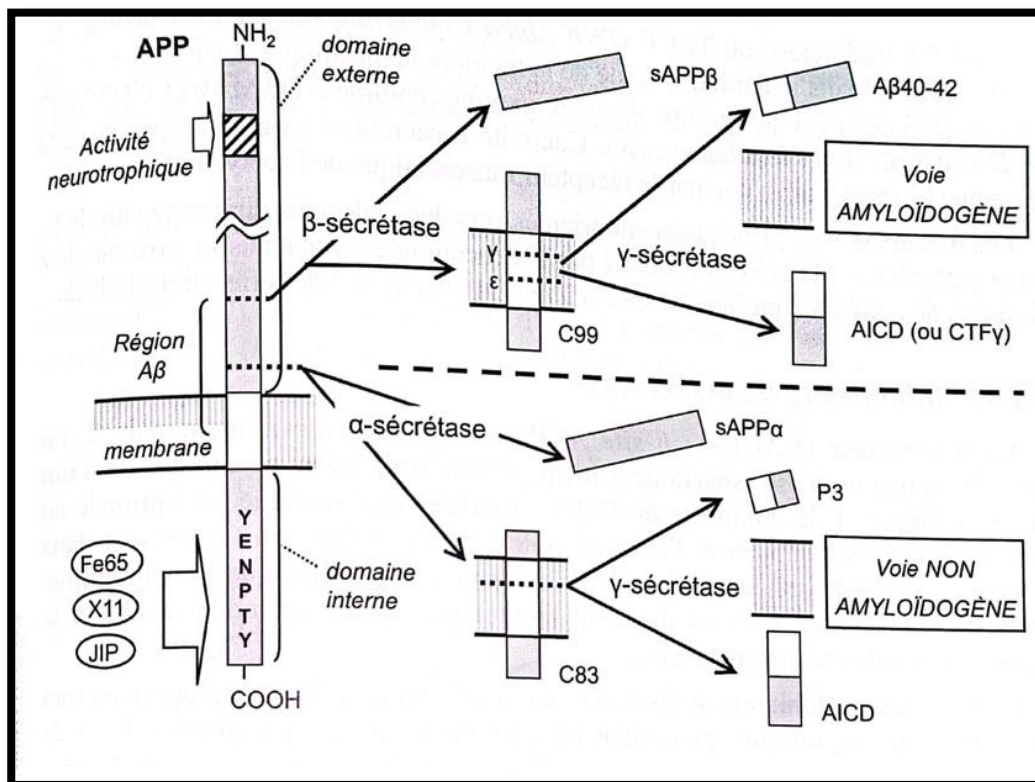


Figure 5 : Processus d'amyloïdogénèse (26)

Les lésions débutent par les neurones de l'hippocampe (structure de la région temporale interne où convergent les informations mémorisées). C'est le premier site de la localisation de la maladie, ce qui explique qu'elle débute par des troubles mnésiques (37).

La conjonction des deux types de lésions au processus de gliose (processus inflammatoire impliquant les astrocytes et les cellules microgliales adjacentes) conduit à la mort neuronale qui se traduit par une atrophie cérébrale anormale pour l'âge avec une diminution de 10 à 20 % du poids du cerveau. Elle est tardive par rapport à l'apparition des plaques amyloïdes et des dégénérescences neurofibrillaires et pourrait expliquer l'aggravation des symptômes dans les stades avancés de la maladie (37) (Figure 5).

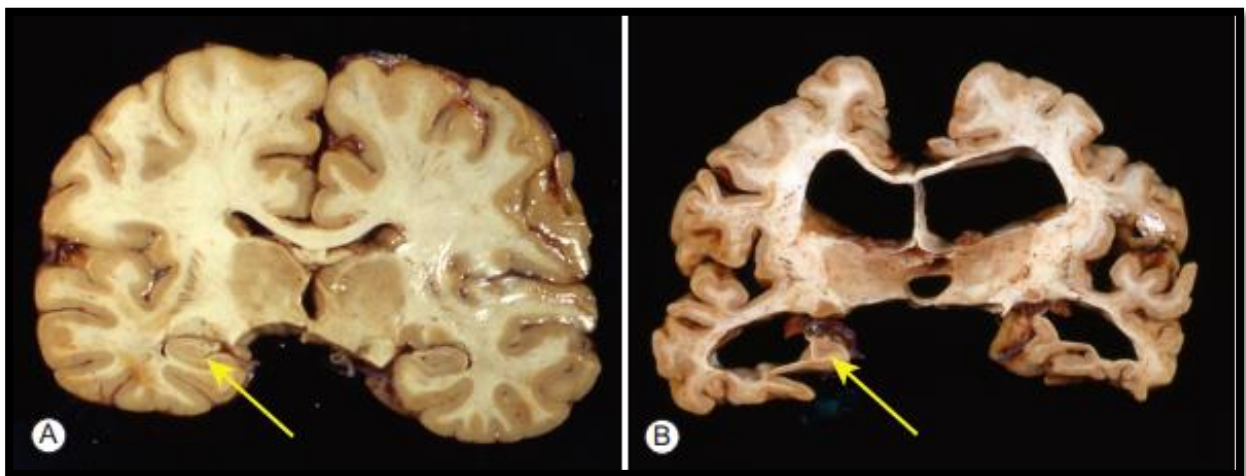


Figure 6 : Cerveau atrophie chez un patient Alzheimer (B) en opposition au cerveau d'un patient sain (A) la flèche pointant vers les deux hippocampes (35)

La mort neuronale aboutit également à une diminution du nombre de synapses fonctionnelles dans les régions spécifiquement touchées, expliquant une altération du fonctionnement de nombreux neurotransmetteurs, notamment un déficit cholinergique et une altération de la transmission glutamatergique. Le système cholinergique est le plus précocement atteint. L'activité de l'enzyme de synthèse de l'ACh, la Choline AcétylTransférase, est anormalement basse dans le cerveau des patients Alzheimer, surtout dans les régions affectées par la maladie comme l'hippocampe et le cortex cérébral (12, 26). La dégénérescence neurofibrillaire va quant à elle s'étendre rapidement à de nombreuses régions corticales et sous-corticales, ce qui explique que de nombreux systèmes de neurotransmetteurs soient atteints (dopaminergique, monoaminergique, GABAergique). On retrouve aussi une altération du système glutamatergique : les plaques amyloïdes se lient aux récepteurs du glutamate, les mGluR5, qui s'agglutinent à cause du manque de mobilité, et forment des domaines responsables d'une élévation de calcium intracellulaire. Cette augmentation de la concentration de calcium a pour

conséquence une toxicité synaptique (12). Ces anomalies de la neurotransmission expliquent l'apparition progressive des symptômes (37).

5 Formes et évolution cliniques :

L'épidémiologie permet de distinguer deux formes cliniques de la MA :

- Une forme familiale : transmise selon le mode autosomique dominant, liée à des mutations des chromosomes 1, 21 et 14. Il s'agit principalement des formes à âge de début précoce avant 65 ans (41). Elle est causée par des altérations génétiques se répercutant sur des éléments régulant le métabolisme de l'A β , l'APP et des gènes PS-1 et PS-2 (31).
- Une forme sporadique, observée surtout après 65 ans. Cette forme de la MA a quant à elle une cause inconnue et est influencée par l'âge ainsi que par des facteurs génétiques et environnementaux. Ces différents facteurs la rendent hétérogène. Cette forme apparaît surtout après 60 ans. Le diagnostic définitif ne peut être confirmé que par la présence des caractéristiques histologiques des plaques amyloïdes et des dégénérescences neurofibrillaires. Il est exclusivement possible à l'autopsie ou par une biopsie cérébrale (31). Des marqueurs biologiques ainsi que des explorations radiologiques peuvent aujourd'hui permettre également de poser le diagnostic (38).

L'installation de la MA se déroule schématiquement en trois phases (Figure 7) :

Une phase préclinique, insidieuse correspondant à la constitution progressive des lésions cérébrales, cette phase initiale, cliniquement muette, dure entre 10 et 25 ans.

Une phase pré démentielle, dominée par des troubles mnésiques accompagnés peu à peu de déficits cognitifs, voire de troubles comportementaux.

Une phase démentielle, dans laquelle la désorientation temporo-spatiale s'installe, accompagnée de troubles psycho-comportementaux et d'une perte progressive de l'autonomie personnelle (26).

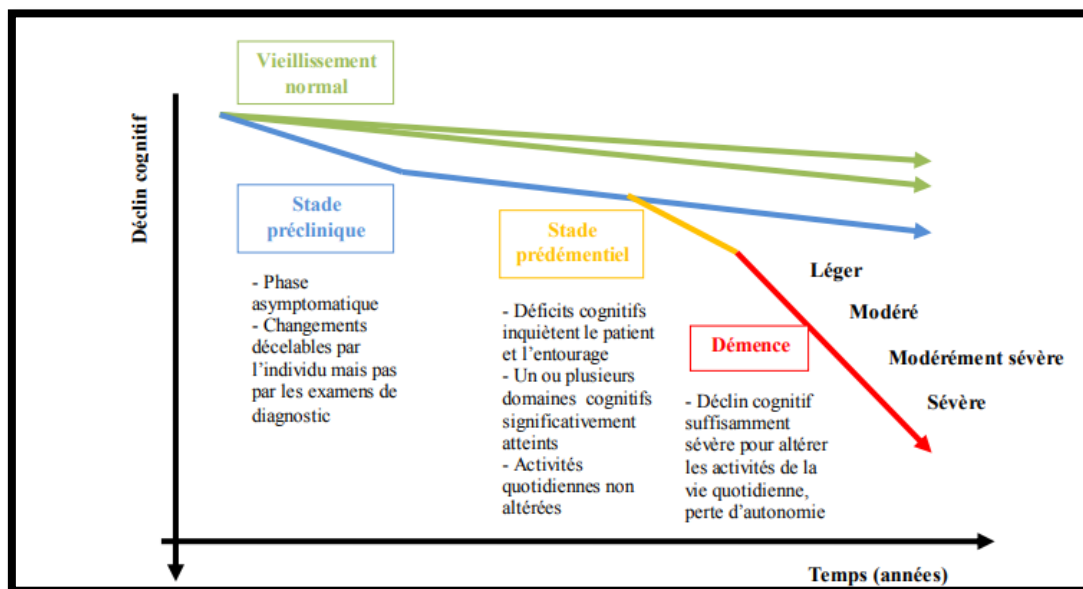


Figure 7 : Stade d'évolution de la MA (31)

6 Diagnostic :

Le diagnostic de la MA repose sur des critères précis, définis par la classification internationale des maladies, le DSM-V (Annexe I) et par le National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) (Annexe II) (42).

6.1 Diagnostic anatomopathologique :

La présence de lésions neuro-pathologiques cérébrales constitue le seul critère de certitude du diagnostic de la MA (37). Le diagnostic de MA est confirmé lorsque l'examen neuropathologique (biopsie ou autopsie) permet de démontrer la présence de deux types de lésions cérébrales, les plaques amyloïdes et les neurones en dégénérescence neurofibrillaire (12).

6.2 Diagnostic biologique et radiologique :

Il existe désormais deux types d'exploration disponibles qui peuvent suggérer que le processus physiopathologique de la maladie d'Alzheimer est présent. La recherche des biomarqueurs dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) et la tomographie par émission de positrons des dépôts Tau et amyloïde (TEP), aident à confirmer le diagnostic étiologique de MA chez des patients présentant un syndrome amnésique (35).

Trois biomarqueurs recherchés dans le LCR peuvent être utiles dans le diagnostic de la MA : A β 42, Tau total et Tau hyperphosphorylé. Des recherches ont montré que, lorsque les biomarqueurs A β 42, Tau total et p-Tau sont combinées, la MA pourrait être distinguée des

autres formes de démence avec une sensibilité et une spécificité de 85 à 90 % (35). La National Institute on Aging and Alzheimer's Association reconnaît l'utilité de ces explorations biologiques dans le diagnostic de la MA (38).

6.3 Diagnostic clinique :

En l'absence de marqueur biologique, le diagnostic de la MA est complexe et repose sur des critères cliniques et des examens paracliniques (37). L'examen clinique portera sur l'état général du patient, le médecin se concentrera sur le poids et le bilan cardiovasculaire, il appréciera également le degré de vigilance du patient et déterminera l'existence ou non de déficits sensoriels ou moteurs (38). La démarche générale pour établir le diagnostic de MA débute par un entretien avec le patient et son accompagnant qui fait le plus souvent partie de son entourage. Un examen clinique général incluant un examen neurologique doit être réalisé ainsi qu'une évaluation des fonctions cognitives du patient (37).

6.4 Tests de repérage :

Un des plus utilisés, car rapide et adapté au format d'une consultation, est le Mini-Mental State Examination (MMSE), ou test de Folstein (Annexe III), il correspond à une série de questions cotées sur 30 points qui explore l'apprentissage, le calcul, l'orientation dans le temps et l'espace, l'attention, la mémoire immédiate, le langage et la capacité à exécuter des ordres simples. Pour une bonne interprétation de son résultat, il faut prendre en considération l'âge, le niveau socio-culturel, l'activité professionnelle et sociale, l'état affectif et le niveau de vigilance du patient. Ce n'est pas un test spécifique à la MA mais il permet d'apprécier le niveau de sévérité de son atteinte et de suivre l'évolution cognitive. On peut l'interpréter selon les résultats obtenus :

- Supérieur à 25 : Diagnostic à priori normal.
- Score supérieur à 20 : Déficit cognitif léger.
- Score compris entre 10 et 20 : Déficit cognitif modéré.
- Score inférieur à 10 : Déficit cognitif sévère.

On peut également utiliser le Score MMSE afin d'évaluer l'efficacité d'un traitement sur la fonction cognitive du patient (38).

D'autres tests sont aussi utilisés en médecine générale pour trouver un dysfonctionnement cognitif : le test du CODEX (le Cognitive Disorders Examination : test de l'horloge et le rappel de 3 mots), du MOCA (Montréal Cognitive Assessment), le test des 5 mots de Dubois et du GP-COG (General Practitioner COGNition) (43)

7 Prise en charge thérapeutique :

7.1 Thérapeutiques médicamenteuses :

À ce jour, il n'existe toujours pas de traitement curatif de la MA. Le mécanisme physiopathologique de la maladie expliquerait l'apparition tardive des symptômes qui résulteraient de la dégénérescence des systèmes cholinergiques et glutamatergiques. Les médicaments actuels n'agissent pas sur le mécanisme cellulaire de la maladie, mais ils permettent de ralentir son évolution et retarder l'apparition de nouveaux symptômes (38). Il existe également des traitements pharmacologiques et une prise en charge thérapeutique des troubles non cognitifs dus à la MA qui s'accompagne le plus souvent en plus des troubles cognitifs de manifestations dépressives, d'anxiété, de troubles du sommeil et du comportement (psychose, agitation, agressivité) (37).

La plupart des traitements spécifiques ou "disease-modifying treatments" ciblent le processus d'amyloïdogénèse, le reste est le plus souvent dirigé contre la formation des DNF (35). De nombreux traitements expérimentaux sont à l'étude, il y en a plus de 140 en essais cliniques actuellement (44).

7.1.1 Spécifique à la Maladie d'Alzheimer :

7.1.1.1 Anticholinestérasiques :

La théorie « cholinergique » a permis le développement de la première classe médicamenteuse destinée au traitement de la MA : les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IAChE). Selon cette hypothèse, la diminution du nombre de neurones responsables de la transmission cholinergique centrale serait grandement impliquée dans la clinique de la MA. L'ACh étant dégradée par les cholinestérasés, leur inhibition conduit de ce fait à une augmentation de sa concentration (37). Les IAChE interfèrent avec l'inactivation de l'ACh après sa sécrétion par les neurones, augmentant ainsi son aptitude à activer les récepteurs nicotiques et muscariniques (Figure 8).

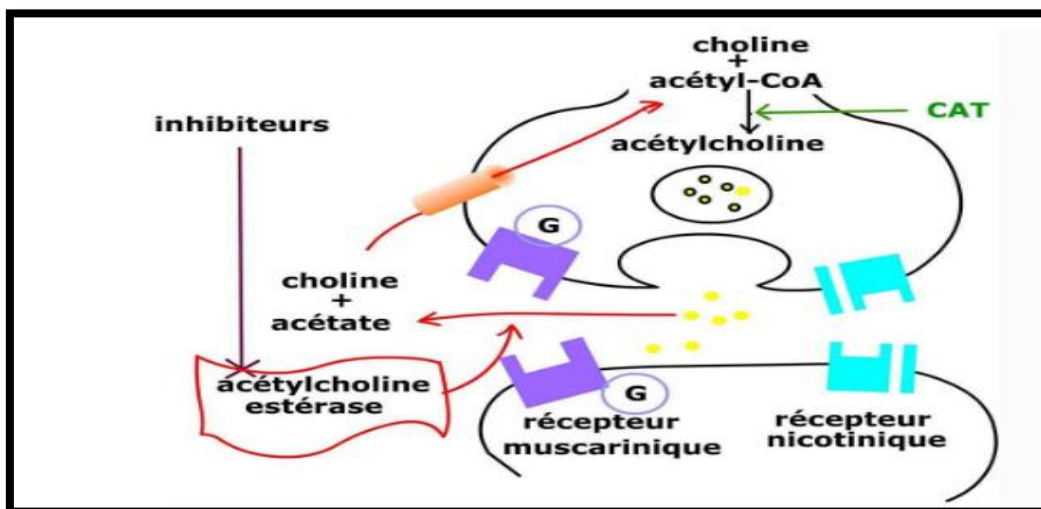


Figure 8: Mécanisme d'action des IAChE (45)

Cette action nécessite que les neurones présynaptiques soient encore suffisamment fonctionnels pour synthétiser l'ACh (37). Les IAChE, aussi appelés anticholinestérasiques, sont donc indiqués aux stades légers, modérés et modérément sévères (score au MMSE entre 10 et 26) de la maladie d'Alzheimer (37). Ils agissent sur la mémoire, l'attention, l'humeur et le comportement, ils sont le plus souvent bien tolérés (35).

Les anticholinestérasiques peuvent être divisés en 2 groupes principaux : les inhibiteurs réversibles (Donépézil et Galantamine) et les inhibiteurs réversibles lents (Rivastigmine) (37). Il n'existe pas d'évidence convaincante de la supériorité de l'une de ces molécules par rapport aux autres. Les anticholinestérasiques diffèrent entre eux par leur profil pharmacocinétiques, le degré des EI et l'existence éventuelle de mécanismes d'action additionnels (26).

Le Donépézil est un inhibiteur non compétitif de l'acétylcholinestérase (AChE), il se fixe de façon réversible au site anionique de l'enzyme. Il est métabolisé à la fois par le rein et par le foie (cytochrome P450 2D6 et 3A4) (46). Ses EI sont surtout digestifs (diarrhées, nausées, anorexie) (12).

La Galantamine est synthétisée à partir d'un alcaloïde des Amaryllidacées. La Galantamine est un inhibiteur compétitif de l'AChE, elle se lie de façon réversible au site anionique de l'enzyme. En plus de son action anticholinestérasique, la Galantamine peut provoquer des modifications allostériques au niveau des récepteurs nicotiniques, potentialisant ainsi l'activité de l'ACh. Elle est métabolisée par le foie (cytochrome P450 2D6) et le rein. Les EI les plus fréquemment observés sont : nausées, vomissements, anorexie (12, 37, 47).

La Rivastigmine a été découverte à partir d'une plante *Physostigma Venenosum*. La Rivastigmine inhibe à la fois l'ACHé et la butyrylcholinestérase de façon non compétitive, la liaison au site catalytique de l'enzyme est lentement réversible. La Rivastigmine se lie à l'ACHé qui l'hydrolyse en un produit rapidement métabolisé par le rein. Comme le Donépézil, ses EI sont surtout digestifs (nausées, vomissements) (37).

7.1.1.2 Antagonistes des récepteurs N-méthyl-D-aspartate receptor (NMDA) :

La Mémantine est présentée comme inhibant l'activité du système glutamatergique donc diminuant la toxicité synaptique (Figures 9 et 10). C'est un antagoniste non compétitif, d'affinité modérée et potentiel dépendant des récepteurs NMDA ce qui fait qu'aux concentrations thérapeutiques, seuls 50% des récepteurs sont antagonisés (48, 49). Ce profil pharmacodynamique permet de restaurer une potentialisation à long terme proche de la normale et d'exercer un effet de stimulation de la cognition. Elle agit sélectivement sur les récepteurs NMDA du cerveau et de la rétine. Dans les neurones au repos des patients atteints de MA, la Mémantine se lie au canal cationique du récepteur NMDA. Elle est hydroxylée puis éliminée au niveau du rein. Le mécanisme d'action est différent de celui des anticholinestérasiques, et c'est le médicament indiqué chez les patients au stade sévère (score au MMSE de 2 à 14) (37).

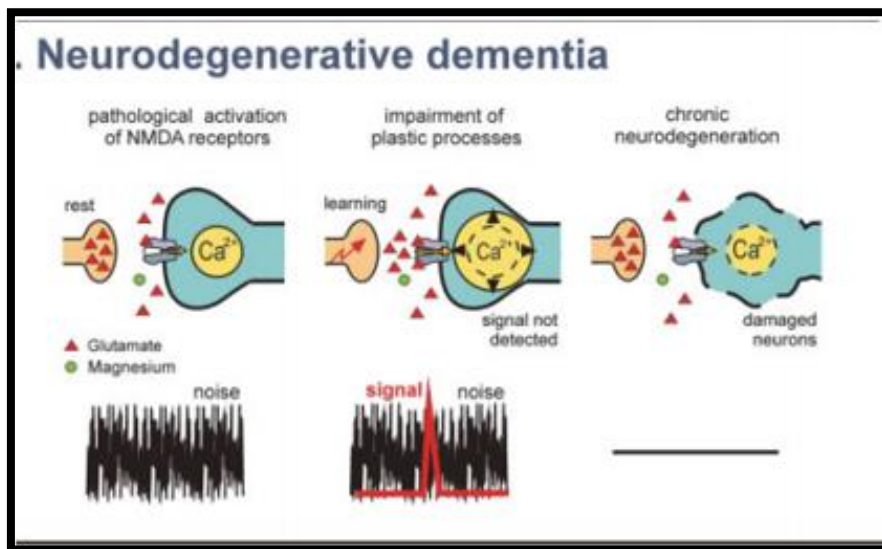


Figure 9 : Implication des récepteurs NMDA dans la physiopathologie de la démence (50)

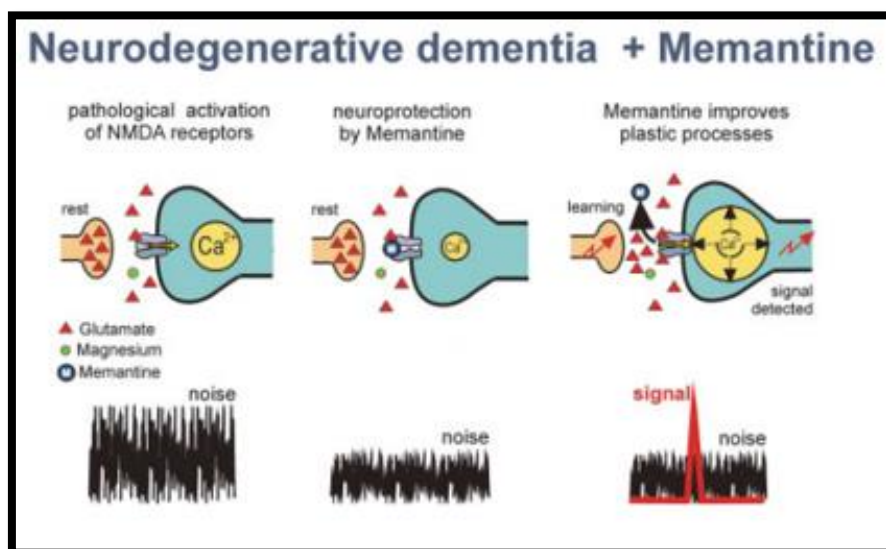


Figure 10: Mécanisme d'action de la Mémantine (50)

7.1.1.3 Association IAChE-Mémantine :

Les deux classes peuvent être associées compte tenu d'études montrant qu'une bithérapie est plus efficace qu'une monothérapie par IAChE (51). Une association à dose fixe comprenant du Donépézil et de la Mémantine fut d'ailleurs approuvée pour le traitement des formes modérées à sévères (52). Les mécanismes d'action différents des anticholinestérasiques et de la Mémantine expliquent l'intérêt de l'association. La bithérapie, plus précisément le maintien de l'IAChE en plus de la Mémantine prescrite lors du passage à un stade modérément sévère, permet un maintien du bénéfice prolongé sur les troubles du comportement et permet d'ajouter un complément d'action sur la synapse pathologique. Ces deux classes médicamenteuses apportent cependant un ralentissement léger du déclin cognitif et une très faible amélioration (37).

7.1.1.4 Efficacité :

L'efficacité des IAChE (Donépézil, Rivastigmine, Galantamine) et la Mémantine a été passée au crible à travers plusieurs méta-analyses (53, 54). Celle de C. Tan et al. (53) a mis en jeu des essais cliniques randomisés en double aveugle pour les 4 molécules du traitement symptomatique de la MA légère à modérée en plus de trois études qui portaient sur le stade modéré à sévère dont une sur la Mémantine et deux sur le Donépézil. Elles ont prouvé une amélioration significative par rapport au placebo sur le plan de la cognition. Sur le plan global, 12 études parmi 17 traitées penchent vers une évolution significativement positive du patient.

En revanche dans la méta-analyse de K. Tsoi et al. (55), les IAChE, la Mémantine ou les associations n'ont pas engendré d'amélioration significative par rapport au placebo dans les formes modérées à sévères. Les IAChE ont cependant montré une efficacité cognitive par rapport au placebo pour les formes légères à modérés, ce qui n'est pas le cas de la Mémantine et des associations.

En Italie, dans une étude à grande échelle menée chez des patients atteints de MA, seule une évolution positive de la cognition a été prouvée parmi les traitements IAChE (55). Bien que l'amélioration ne soit pas statistiquement significative, le test MMSE est amélioré à 12 semaines pour le Donépézil et la Rivastigmine avant de se dégrader (Figure 11). Dans tous les cas, l'étude révèle la présence de répondeurs : 13,2 % pour le Donépézil, 12,8 % pour la Galantamine et 14,6 % pour la Rivastigmine.

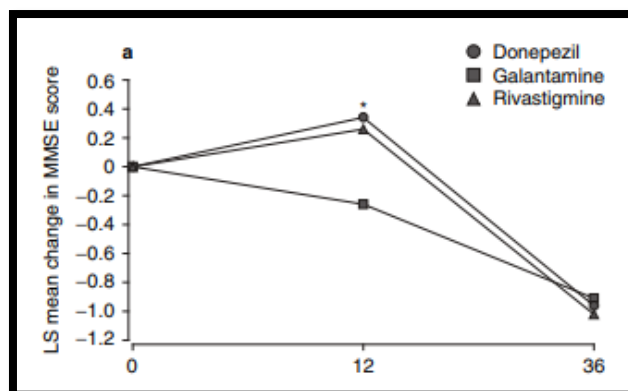


Figure 11: Représentation de l'évolution du MMSE après utilisation des inhibiteurs de l'AChE (55)

7.1.1.5 Tolérance :

VigiBase est une base de données de pharmacovigilance mondiale de l'OMS. En 2015, une analyse de 43 753 EI, rapportés par la VigiBase entre 1998 et 2013, a été menée (56). Les EI graves les plus fréquents étaient surtout neuropsychiatriques, suivis des EI généraux (irritations cutanées), cardiovasculaires et gastrointestinaux. L'incidence élevée des EI neuropsychiatriques est à relativiser puisqu'elle peut être due à la progression de la maladie elle-même et à l'association de psychotropes (57).

Tableau I : Fréquence des EI dus aux des traitements spécifiques de la Maladie d'Alzheimer lors des essais cliniques (58)

Classes médicamenteuses	Effets indésirables les plus fréquents
IACHÉ	Troubles neuropsychiatriques (31,4%) Troubles gastro-intestinaux (15,9%) Troubles généraux (11,9%) Troubles cardiovasculaires (11,7%)
Mémantine	Sensations vertigineuses (6,3%) Céphalée (5,2 %) Constipation (4,6 %) Somnolence (3,4 %) Hypertension (4,1 %)

La Haute autorité de santé (HAS), a jugé depuis plusieurs années que la balance bénéfique/risque était défavorable avec un service médical rendu insuffisant. L'efficacité est jugée modeste puisqu'elle permet d'améliorer la symptomatologie un certain temps, mais n'est pas un traitement préventif ou curatif de cette pathologie. On constate que les EI graves et mortels s'accumulent et que la HAS a établi un service médical rendu insuffisant depuis 2016 (59) (60).

7.1.1.6 Interactions médicamenteuses :

a- Anticholinestérasiques :

Jusqu'en 2006, 1058 déclarations spontanées spécifiques des IACHÉ répertoriées par la pharmacovigilance française ont été analysées (61). Parmi celles-ci, 376 mettaient en cause une interaction médicamenteuse, dont 118 entraînant un EI. Ainsi 247 interactions étaient des interactions pharmacodynamiques, 57 uniquement pharmacocinétiques et 72 cas avaient les deux types d'interactions. Les médicaments mis en cause lors des interactions, sont principalement les médicaments du système cardiovasculaire (205 cas) avec les bêta-bloquants, la Digoxine et l'Amiodarone qui majorent l'effet bradycardisant et le risque de torsade de pointe, suivis des anticholinergiques (118 cas) qui antagonisent les effets cholinergiques des IACHÉ et peuvent induire un échec thérapeutique ainsi que les inhibiteurs de cytochrome spécifiquement 2D6 (118 cas).

b- Mémantine :

Les interactions de la Mémantine sont : l'augmentation des effets de la L-Dopa et des agonistes dopaminergiques, la diminution de l'efficacité des barbituriques et des neuroleptiques, et l'augmentation des EI avec la phénytoïne et les antagonistes NMDA (Amantadine, Kétamine, Dextrométorphane) (62).

7.2 Innovations thérapeutiques :

La plupart des molécules en développement au cours des 15 dernières années n'ont pas réussi à passer les essais cliniques, la MA fait donc partie des pathologies les moins bien desservies par les traitements médicamenteux (52). La recherche de traitements spécifiques de la MA a conduit au développement de médicaments qui ciblent les formes pathologiques de la A β et de la protéine Tau associées à cette maladie (63).

L'accumulation extracellulaire de plaques amyloïdes composées de A β représente l'une des deux lésions déterminantes dans le cerveau du malade Alzheimer, l'autre étant l'agrégation intracellulaire de Tau hyperphosphorylée en enchevêtrements neurofibrillaires. Des résultats récents indiquent que le dépôt d'amyloïde commence environ 10 à 20 ans avant le début de la démence, ce qui suggère que l'accumulation cérébrale d'A β joue un rôle précoce et critique dans la pathogenèse de la MA. Or l'inhibition de l'accumulation d'A β dans le cerveau pourrait bénéficier à la MA, si elle est administrée suffisamment tôt pendant l'évolution de la maladie (25). Tau, une protéine de liaison aux microtubules qui forme des enchevêtrements neurofibrillaires, est l'autre caractéristique histopathologique importante de la MA (64). Il a été démontré que la pathologie Tau est plus spécifiquement corrélée à la progression des troubles cognitifs (65). L'accumulation de Tau s'est avérée plus étroitement corrélée à la sévérité de la démence que la charge amyloïde. Il existe des preuves que l'accumulation d'A β peut exacerber la pathologie Tau et vice versa (66).

7.2.1 Approche Amyloïde :

L'hypothèse amyloïde a été le cadre dominant de la recherche sur la MA. Des agents thérapeutiques ont été développés pour réduire les différentes formes d'A β pathologique, interrompre l'agrégation d'A β ou augmenter la clairance d'A β du SNC. Cependant, de nombreux agents testés n'ont pas réussi à démontrer leur efficacité et certains ont même provoqué une aggravation des symptômes cognitifs ou physiques, soulevant des questions sur l'hypothèse amyloïde (64). Un anticorps anti-amyloïde a cependant récemment montré une efficacité modeste mais significative dans un essai de phase 3, fournissant une validation de l'amyloïdogénèse comme cible thérapeutique (67).

Immunothérapie passive : Suite à l'échec précoce d'un vaccin destiné à développer une réponse immunitaire bénéfique chez les personnes atteintes de la MA, les chercheurs ont mis au point des agents d'immunothérapie passive : des solutions d'anticorps monoclonaux créées dans des systèmes biologiques ont été développés (68). L'objectif est de réduire les effets centraux et périphériques de l'A β 42 (69). Plusieurs agents ont échoué aux essais cliniques, mais l'Aducanumab a reçu l'autorisation de commercialisation de la Food and Drug Administration aux États-Unis. L'Aducanumab est un anticorps monoclonal anti-A β humain qui cible sélectivement les formes agrégées d'A β , y compris les oligomères solubles (64). Cependant, aucune preuve clinique convaincante n'a été démontrée jusqu'à présent que l'élimination de l'amyloïde des cerveaux atteints de MA entraîne un quelconque bénéfice pour le patient (70).

Inhibiteurs de la β -site amyloid precursor protein cleaving enzyme (BACE) : la BACE est une enzyme impliquée dans l'étape initiale de la formation de A β après dégradation de l'APP par la voie amyloïdogénique (26). Plusieurs agents ont été développés pour bloquer l'activité de BACE afin de réduire l'accumulation de A β (64). L'Elenbecestat a été le dernier inhibiteur BACE en évaluation pour potentiellement ralentir l'apparition et la progression des symptômes cliniques associés à la MA. L'essai a été interrompu pour des raisons de toxicité de la molécule (71).

Agents anti-agrégation : Une autre approche pour interférer avec la cascade amyloïde consiste à bloquer l'agrégation de l'A β en oligomères et en plaques amyloïdes qui peuvent déclencher le dysfonctionnement synaptique et la perte neuronale dans la MA. Les oligomères solubles sont considérés comme la forme pathogène de l'A β associée à la neurodégénérescence (72). Il a été démontré que le Scyllo-Inositol neutralise les effets toxiques des oligomères A β , et réduit la perte synaptique induite par l'oligomère (73). Ses résultats d'efficacité dans les formes légères à modérées de la MA ne sont en revanche pas significatifs (74), aucun essai en cours n'a traité de son effet sur les stades précoces de la MA (64).

7.2.2 Approche de la protéine Tau :

Le manque d'efficacité avérée des thérapies de l'amyloïdogénèse a conduit les chercheurs à explorer d'autres processus pathologiques en amont impliquant d'autres cibles (75). Les approches initiales pour les thérapies Tau se sont concentrées sur l'agrégation de la protéine Tau ou de la stabilisation des microtubules. La plupart de ces études ont été interrompues en raison d'une toxicité ou d'un manque d'efficacité (76). Les essais actuels se concentrent sur les immunothérapies Tau (64). Les essais antérieurs concernant cette classe n'ont montré aucun effet cognitif significatif. Un essai récent impliquant une petite population n'a montré que des résultats modestes (77).

Inhibition d'agrégation Tau : La Curcumine est un composé végétal naturel issu de la racine de curcuma, aux propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires. Il se lie directement aux feuillettes β des protéines et empêche l'agrégation (77). Le développement de la curcumine en tant que médicament a été entravé par des préoccupations concernant sa biodisponibilité, sa faible solubilité dans l'eau à pH neutre ou acide, son instabilité à pH basique et son métabolisme trop rapide. Il a également été constaté que le bleu de méthylène inhibe l'agrégation de Tau et favorise la clairance des filaments de Tau en induisant l'autophagie sur des modèles animaux (77).

Stabilisation des microtubules : les composés qui stabilisent les microtubules peuvent avoir un potentiel thérapeutique car la perturbation des mécanismes de transport basés sur les microtubules contribue à la dégénérescence synaptique (78). Epithilone D, Abeotaxane et Davenutide ont montré de bons résultats lors des essais toxicologiques mais n'ont pas prouvé leur efficacité lors des essais cliniques (64).

Approches d'immunisation Tau : L'immunisation active et passive contre la protéine Tau phosphorylée a le potentiel de moduler la formation des DNF (63). AADvac1 est un vaccin qui cible la protéine Tau non phosphorylée. Durant son essai de phase I, les patients ont reçu 3 doses du vaccin. Presque tous ont développé une réponse immunitaire IgG montrant ainsi des résultats satisfaisants lors de différentes études (79, 80). L'immunisation passive offre potentiellement une solution possible aux préoccupations concernant les effets secondaires immunologiques de l'immunisation active. Il existe une plus grande spécificité pour l'épitope cible et les effets de l'immunisation sont susceptibles d'être transitoires (81). Plusieurs anticorps monoclonaux dont : Gosuranemab, Tilavonemab, Zagotenemab, Semorinemab, Bepranemab sont en cours d'essais cliniques actuellement (64). Les anticorps anti-Tau traversent la barrière hématoencéphalique (BHE), il a été démontré qu'ils pénètrent dans les neurones et se lient à un récepteur cytosolique, ce qui conduit finalement à la dégradation protéosomale du complexe et à l'inhibition de l'agrégation Tau intracellulaire (81-83).

7.3 Thérapeutiques associées dans la Maladie d'Alzheimer :

Vitamine D : Une étude publiée en septembre 2014 sur plus de 1500 personnes âgées en bonne santé a révélé que ceux qui avaient une carence en vitamine D étaient entre 1,7 (carence légère) et 2,2 (carence sévère) fois plus susceptibles de développer une démence quelle qu'en soit l'étiologie et de ce fait une supplémentation en vitamine D pour les patients Alzheimer en état de carence est conseillée (84).

Vitamine E : Deux études seulement ont montré un bénéfice pour la Vitamine E chez les patients Alzheimer (85, 86) mais ces dernières ont été contestées et de nombreuses autres études n'attestaient d'aucune efficacité de la Vitamine E (87). La vitamine E n'est donc pas recommandée pour prévenir ou retarder seule la maladie d'Alzheimer (35).

Vitamines du complexe B - acide folique, B6, B12 : de nombreuses données rétrospectives et théoriques suggèrent que ces vitamines seraient utiles dans la maladie d'Alzheimer (88, 89). Les vitamines du complexe B ne sont cependant pas à recommander aux patients Alzheimer pour un traitement curatif, ils doivent néanmoins être utilisées en cas de carence en vitamine B chez le patient souffrant de la MA (35).

Ginkgo biloba : Le Ginkgo est réputé avoir des propriétés antioxydantes et est également réputé améliorer la mémoire (35). Plusieurs études et méta-analyses plus récentes ont suggéré ces avantages sur les patients Alzheimer (90). Cependant, un examen plus attentif de ces études révèle que le bénéfice pour les patients atteints de la maladie d'Alzheimer était minime, et loin de ce que l'on voit avec les médicaments approuvés pour le traitement de la MA. L'usage du Ginkgo en curatif n'est donc pas à préconiser (35).

Acide phosphatidylcholine docosahexaénoïque (DHA) : les effets bénéfiques potentiels sur la cognition et la prévention de la MA du DHA, un acide gras polyinsaturé oméga-3 présent dans l'huile de poisson, suscitent un intérêt considérable (35). De vastes études rétrospectives ont suggéré que le DHA pourrait réduire le risque de MA (91, 92). L'usage du DHA reste clivant chez les patients Alzheimer au sein des praticiens (35).

7.4 Thérapeutiques non-médicamenteuses :

De nombreuses approches non-médicamenteuses se sont développées et font partie intégrante de la stratégie thérapeutique du patient Alzheimer. Elles permettraient d'améliorer les conditions de vie et de préserver le plus longtemps possible les fonctions cognitives encore intactes (38). Le plus souvent utilisées en association afin de s'adapter au mieux aux besoins de chaque patient, Il est important de noter l'importance de la famille et en particulier de l'aidant pour l'obtention d'informations fiables au sujet du patient, informations nécessaires comme base pour nombre de ces thérapies. Il est donc important que les aidants soient sensibilisés à ces approches (31).

7.4.1 Thérapies cognitives :

Stimulation cognitive : Cette première technique a pour critère indispensable la dimension de groupe (Figure 12). L'objectif est une stimulation générale de la cognition au travers

d'exercices variés (38). Son efficacité dans les stades légers et modérés de la MA n'a pas été démontrée (93).



Figure 12 : Jeux pour ateliers de stimulation cognitive (34)

Prise en charge cognitive individuelle : On envisage les techniques au cas par cas, car les attentes et les besoins des patients et leurs familles sont trop hétérogènes. L'objectif est d'aider les patients à développer des stratégies de compensation de leurs difficultés dans la vie quotidienne (38).

Thérapie de réminiscence : Aussi appelée thérapie par évocation du passé, la thérapie de réminiscence est également une technique de travail en groupe mais avec un procédé et des objectifs différents. Il semblerait que, dans les démences, certains souvenirs autobiographiques anciens soient relativement préservés, y compris à un stade avancé de la maladie. Leur évocation et leur partage en groupe servirait à capitaliser le sentiment d'identité et à stimuler les capacités de socialisation des malades (38). D'après certaines études, l'efficacité se limiterait à la mémoire autobiographique et soulagerait la symptomatologie dépressive (93).

7.4.2 Autres thérapies :

Art : Comprenant le fait de dessiner ou de peindre (Figure 13), est reconnu comme une thérapie permettant une stimulation importante, l'amélioration de l'estime de soi et de sa relation avec les autres (31).



Figure 13 : Atelier peinture dans le cadre d'une session d'art-thérapie (34)

Musique : Chanter, jouer d'un instrument ou écouter de la musique améliorerait le sentiment de bien-être du patient atteint de démence, sa capacité à se souvenir de son passé et aurait un effet bénéfique dans sa relation avec autrui. Les vocalisations semblent améliorées et le fait de jouer de la musique diminuerait l'agitation du patient (31).

Thérapie d'activation : Cela inclut entre autres le sport, la danse et le théâtre. La pratique d'un exercice physique régulièrement améliorerait le mental, l'humeur, le sommeil, la confiance en soi ; le nombre de chutes ainsi que l'agitation quotidienne et pendant la nuit seraient réduites. (31).

Luminothérapie : L'utilisation de cette thérapie améliorerait les fluctuations des cycles diurnes, fluctuations qui seraient la cause des troubles pendant la nuit ou du syndrome du coucher du soleil, consistant en une hyperactivité et une confusion au coucher du soleil. La luminothérapie améliorerait notamment les troubles du sommeil et réduirait la nervosité (31).

Thérapie multisensorielle : Elle consiste à proposer à un patient de venir dans une pièce où sont placés des éléments relatifs aux différents sens : la lumière, des objets à toucher, des odeurs et des sons. Un bénéfice sur l'agitation a été mesuré. Des études supplémentaires sont nécessaires pour mettre en évidence ou non une réelle efficacité de cette thérapie (31).

Thérapie du voyage : Certaines thérapeutiques non-médicamenteuses visent à réduire, principalement l'expression des symptômes comportementaux de la maladie. La thérapie du

voyage a pour objectif de calmer le besoin de fugue du patient en lui donnant l'illusion de partir. Elle vise aussi à réduire la consommation de médicaments dont les anxiolytiques. L'établissement d'accueil des patients aménage un espace complet créant l'illusion d'être dans une gare. Il y aura donc une pièce dédiée au quai d'embarquement, une seconde pièce faisant office de wagon et aménagée avec quatre vrais fauteuils de train, une télévision faisant défiler un paysage extérieur qui pourra varier en fonction de la saison et de la destination, et des trompe-l'œil aux murs pour les décors et les indications habituellement retrouvées dans les gares (Figure 14). Le patient pourra être accompagné d'un thérapeute ou d'un proche et embarquera donc pour un voyage d'une durée de 15 à 45 minutes, quelle que soit la destination qu'il aura choisie. L'utilisation de ce concept italien permet d'apaiser le malade et de réduire les troubles de l'anxiété, l'agressivité et la déambulation. (31).



Figure 14: Gare fictive de l'établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) Notre Dame de la Treille à Valenciennes (37, 38)

8 Traitement des comorbidités :

Le terme de comorbidité désigne l'ensemble des affections ou déficiences aiguës ou chroniques et les incapacités fonctionnelles en résultant se distinguant de la morbidité étudiée, soit ici de la démence (37). La démence peut compliquer la prise en charge des comorbidités (94). Tandis que les comorbidités ou leur traitement peuvent favoriser la progression de la démence (95-97).

La MA peut s'accompagner de manifestations dépressives, d'anxiété, de troubles du sommeil et du comportement (psychose, agitation, agressivité (37). Le terme Behavioral and Psychological Symptoms in Dementia (BPSD) a été proposé en 1994 par l'International Psychogeriatric Association (IPA) (98). Les BPSD sont des symptômes qui contribuent de manière significative au déclin fonctionnel et au fardeau des soignants (99). Le traitement de ces symptômes non cognitifs revêt une importance significative dans la prise en charge du patient Alzheimer (100). Les traitements non pharmacologiques couvrent un large spectre d'interventions visant un soutien et une stimulation cognitive du patient et un accompagnement pour l'entourage. De nombreuses lignes directrices, organisations médicales et groupes d'experts recommandent des stratégies non pharmacologiques comme approche de traitement de première intention à privilégier pour les BPSD, à l'exception des situations d'urgence (101). Cependant, ces stratégies n'ont en grande partie pas été adoptées dans la pratique courante (102).

Les approches non pharmacologiques sont désignées comme l'approche de première intention pour le traitement des BPSD, néanmoins les traitements pharmacologiques gardent leur place au sein de la stratégie thérapeutique. Ils sont considérés comme une alternative plus rapide. Leur utilisation est en revanche compliquée par le risque d'iatrogénie médicamenteuse (64).

8.1 Traitement des BPSD :

Lorsque les troubles du comportement persistent malgré la prise d'anticholinestérasiques, les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) peuvent être utilisés (103, 104). L'utilisation des antidépresseurs tricycliques est délétère dans la MA compte tenu de leur effet anticholinergique. L'action des ISRS (Sertraline, Fluoxétine, Paroxétine ...) porte sur les symptômes dépressifs, l'anxiété, les troubles des conduites alimentaires, les idées obsessionnelles. La Fluoxétine et la Paroxétine devraient être évitées par leur action inhibitrice sur le métabolisme (CYP2D6) des anticholinestérasiques (Galantamine notamment) (37).

Concernant les neuroleptiques, les formes classiques sont à proscrire compte tenu de leur faible efficacité et de leurs fréquents effets secondaires à type de somnolence et de syndrome extrapyramidal (104). Les neuroleptiques dits atypiques (Risperidone et Olanzapine) sont donc préférentiellement utilisés (105, 106). Ils présentent cependant des risques métaboliques, cardiovasculaires et peuvent causer le syndrome malin des neuroleptiques. La risperidone ne doit pas être utilisée pendant plus de 6 semaines chez les patients Alzheimer présentant une agressivité persistante. Au cours du traitement, les patients doivent faire l'objet d'une réévaluation fréquente et régulière, et la nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée (107). En fin de compte, parmi les antipsychotiques, il n'y a pas de consensus sur une

molécule capable de fournir à la fois efficacité et sécurité, ce qui souligne la nécessité d'individualiser le traitement en fonction d'un équilibre prudent entre les avantages et les EI (108). Des études récentes indiquent que le Citalopram est une alternative prometteuse pour le traitement de l'agitation dans la démence, mais des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer la dose optimale compte tenu des inquiétudes concernant un éventuel allongement de l'intervalle QT à 30 mg (109, 110). L'Escitalopram est également en cours de réévaluation pour l'agitation (111). Le Brexpiprazole est un agoniste partiel des récepteurs (D3, D2, 5-HT1A) et un antagoniste des récepteurs (5HT2A, alpha1B/2C) qui s'est révélé efficace dans les essais de phase II contre l'agitation chez les patients atteints de MA avec un profil de sécurité amélioré par rapport aux autres antipsychotiques de seconde génération (112, 113). La Mirtazapine et le Lithium ont également été évalués pour l'agitation dans la MA, mais les résultats n'ont pas encore été publiés (64).

Les benzodiazépines sont utilisées dans le traitement de l'anxiété, de l'agitation occasionnelle de fin de journée, des troubles du sommeil et de la déambulation nocturne. Les benzodiazépines à demi-vie courte (Lorazépam, Oxazépam) sont préférentiellement prescrites contre le phénomène d'accumulation. (37). Concernant le traitement des insomnies, une molécule est à éviter pour son fort effet atropinique : l'Hydroxyzine. La Mélatonine a montré des effets prometteurs dans cette indication chez les patients Alzheimer insomniaques (114).

8.2 Traitement des pathologies cardiovasculaires :

Des études de cohorte prospectives ont rapporté des associations entre les facteurs de risque vasculaire et la démence, y compris l'hypertension et le diabète sucré (115). Cela implique que le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire pourrait avoir un impact sur la progression de la maladie chez le patient individuel atteint de MA, et peut offrir une stratégie utile de traitement de prévention secondaire (116). Les médicaments antihypertenseurs n'ont pas le même effet sur la prévention du déclin cognitif et de la démence. Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) portent la meilleure action en interférant dans la formation, la dégradation et la clairance de l'amyloïde (117). Le bénéfice relatif des bloqueurs du système Rénine-Angiotensine-Aldostérone en général est appuyé par de petits essais cliniques randomisés, mais des données supplémentaires sont nécessaires avant que leur utilisation systématique dans la MA puisse être recommandée (97).

Sur la base de certaines études précliniques, les sensibilisants à l'insuline, y compris les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) et les analogues du Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) présentent des propriétés neuroprotectrices, et en particulier chez les sujets âgés. Les inhibiteurs de la DPP-4 sont généralement sûrs, bien tolérés et peuvent être administrés par voie

orale pour diminuer la glycémie à jeun et post-prandiale, sans affecter notablement le poids corporel ou la vidange gastrique. Ils ont également un faible risque de provoquer une hypoglycémie, par rapport à d'autres médicaments (tels que les analogues du GLP-1) (118).

Plusieurs études qui ont exploré l'association entre les lipides et/ou les traitements hypolipidémisants et la MA indiquent un effet néfaste de la dyslipidémie sur le risque de MA (119). Le traitement par statine pourrait potentiellement réduire la progression de la MA via son effet hypocholestérolémiant et une réduction des lésions vasculaires. Il peut avoir un effet plus spécifique dans la MA, peut-être en modifiant le traitement de l'APP et la production d'A β . Un nombre relativement restreint d'études observationnelles et d'essais cliniques randomisés appuient dans une certaine mesure un effet bénéfique du traitement (97).

8.3 Traitement de la douleur :

La polypharmacie chez les personnes âgées et les patients atteints de MA représente un défi pour le succès du traitement de la douleur par les cliniciens afin d'éviter les EI et les interactions médicamenteuses (120). Les recommandations issues de l'évaluation des traitements de la douleur chez les personnes âgées ont principalement approuvé certains médicaments spécifiques : le Paracétamol, les opioïdes forts et les anticonvulsivants. Il existe certaines preuves que le paracétamol peut être recommandé, car il est relativement sûr. Il est primordial de mettre en place des essais cliniques pour évaluer les AINS, les anticonvulsivants et les dérivés morphiniques (121). Plusieurs études ont montré que les antiépileptiques pourraient être associés à des EI cognitifs. Les antiépileptiques peuvent affecter négativement les fonctions cognitives en supprimant ou en améliorant l'excitabilité neuronale. Les effets cognitifs indésirables sont moins marqués avec la Gabapentine, la Lamotrigine et le Lévéti racétam qu'avec la Carbamazépine. Parmi les composés de deuxième génération, le Topiramate comporte le plus grand risque de troubles cognitifs (122).

PARTIE 2 : Médicaments anticholinergiques et cognition

1 Système cholinergique :

1.1 Acétylcholine :

Première composante à être identifiée en tant que "neurotransmetteur" dans le système nerveux central (123), l'ACh occupe un rôle cardinal dans la stimulation du système parasympathique, il s'agit d'une amine tertiaire (Figure 15).

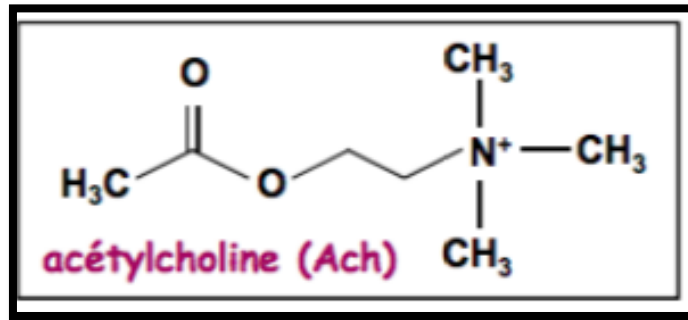


Figure 15 : Structure chimique de l'acétylcholine (124)

Sa localisation centrale, majoritairement dans l'hippocampe, le cortex cérébral et l'amygdale lui permet d'avoir un effet important sur la mémorisation, entre autres fonctions.

De même, sa localisation périphérique garantit une bonne transmission cholinergique dans les fibres pré-ganglionnaires sympathiques, les fibres pré et post ganglionnaires parasympathiques et les fibres nerveuses motrices innervant les muscles squelettiques (jonctions neuromusculaires) (124).

D'origine exogène (alimentation) ou endogène (synthèse à partir de la glycine), la réaction de synthèse de l'ACh est catalysée par l'ACh transférase en présence de la coenzyme A (CoA), aboutissant ainsi à la formation de l'ACh.

Le stockage du neuromédiateur est assuré par les vésicules de sécrétion des terminaisons nerveuses présynaptiques, s'élevant à 300 000 vésicules par terminaison, chacune d'elles contenant entre 1000 et 50000 molécules d'ACh.

Un potentiel d'action déclenche l'entrée des ions Calcium (Ca^{2+}) extracellulaires, les vésicules déchargent leur contenu dans la fente synaptique : c'est l'exocytose du médiateur.

À travers ses différentes isoformes à propriétés catalytiques similaires, la réaction de synthèse de l'ACh est catalysée par hydrolyse par le biais de l'AChE donnant naissance à l'acétate et la choline, qui sera subséquemment recaptée par des récepteurs spécialisés de la terminaison présynaptique. L'ACh libérée se lie aux cholinorécepteurs postsynaptiques (Figure 16) et exerce son effet suite à une réponse intracellulaire (124-126).

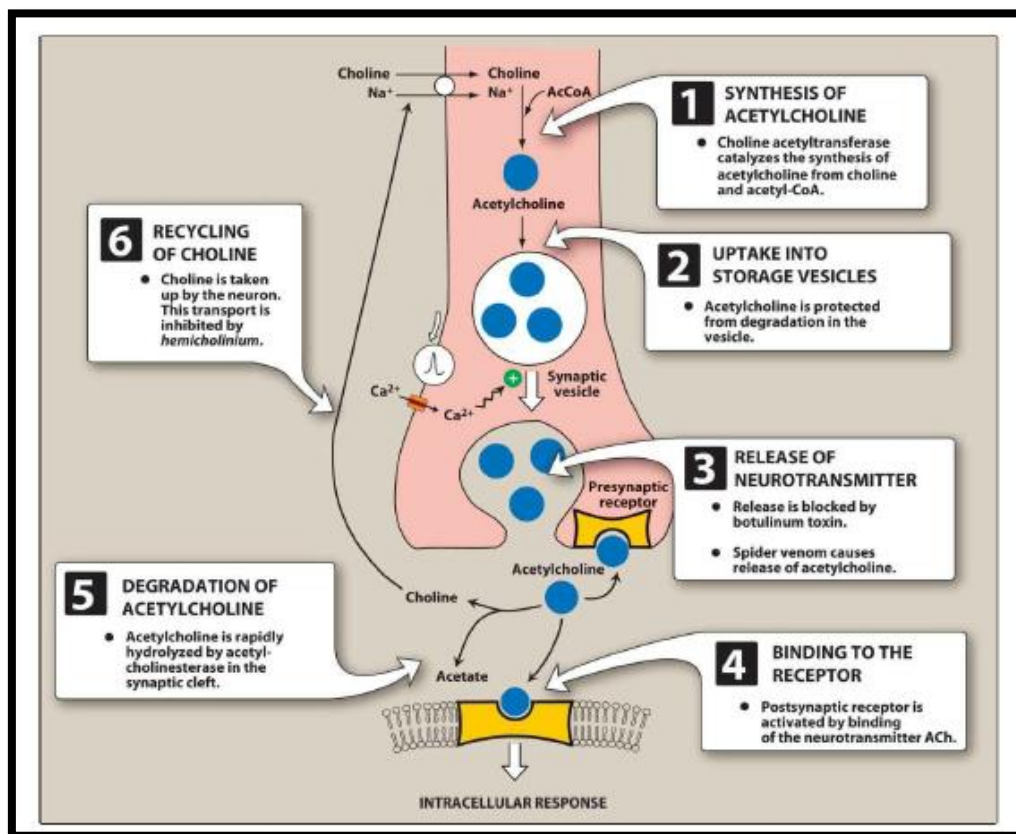


Figure 16 : Synapse cholinergique (126)

1.2 Les récepteurs cholinergiques :

Selon le mécanisme de signalisation membranaire, on distingue une dichotomie de récepteurs, muscariniques et nicotiques.

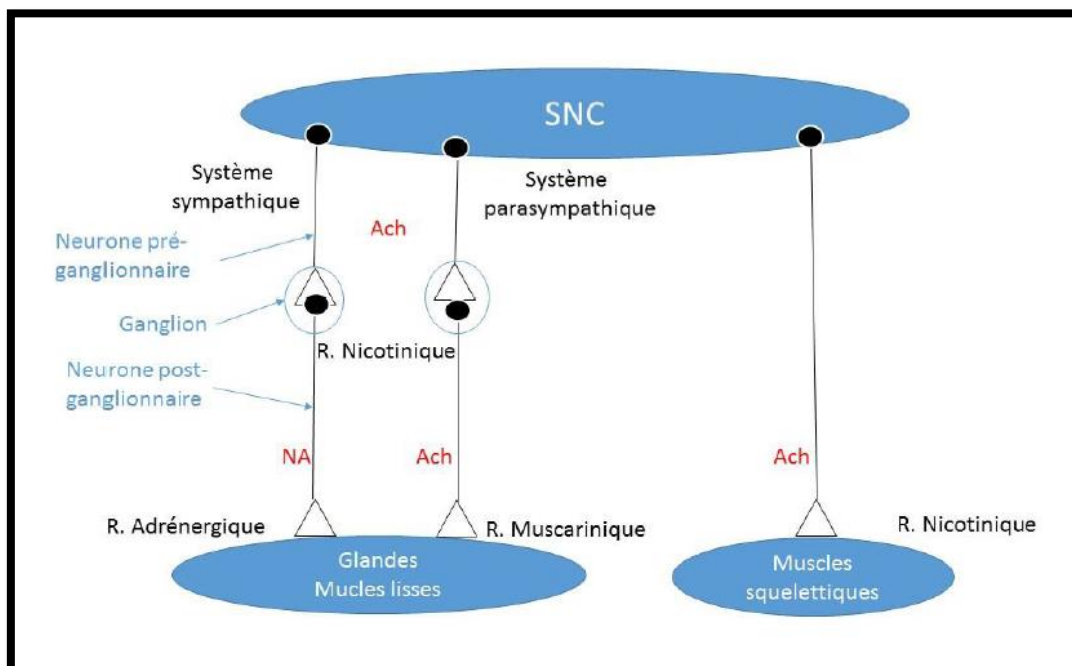
1.2.1 Les récepteurs muscariniques :

Les récepteurs muscariniques sont des récepteurs membranaires couplés à une protéine G (124). On reconnaît 5 sous-types de récepteurs : M1, M3 et M5 sont couplés à une protéine de la famille Gq dotée d'une activité excitatrice, M2 et M4 sont quant à eux couplés à une protéine de la famille Gi dotée à son tour d'une activité inhibitrice.

Au niveau central, les 5 sous-types sont identifiés. Alors qu'en périphérie, les isoformes M2 et M3 sont retrouvés sur les muscles lisses, bronchiques, intestinaux, vasculaires et iriens ; l'activation des récepteurs M2 permet la diminution du rythme cardiaque, et celle des récepteurs M1 engendre une dilatation des vaisseaux sanguins (126).

1.2.2 Les récepteurs nicotiques :

Les récepteurs nicotiques sont des récepteurs à canaux ioniques. Les récepteurs musculaires modulent la contraction des muscles squelettiques. Quant aux récepteurs neuronaux, ils induisent l'exocytose des neuromédiateurs au niveau ganglionnaire.



Ach : acétylcholine ; NA : noradrénaline ; R. : récepteur ; SNC : Système Nerveux central

Figure 17 : L'acétylcholine et ses récepteurs dans le système nerveux (127)

Bien que les récepteurs de type nicotinique exercent une action essentielle sur l'excitabilité neuronale, les récepteurs muscariniques sont les récepteurs cholinergiques les plus abondants du cerveau (125).

2 Propriétés anticholinergiques :

Purifiée à partir des préparations botaniques de la belladone *Atropa belladonna* en 1831, le pharmacien Allemand Heinrich Mein réussit à extraire l'atropine, première substance connue pour ses effets anticholinergiques (124). Quant à elle, la nicotine a été isolée à partir des feuilles de tabac et identifiée en premier lieu en tant que poison (128). La muscarine, par ailleurs, a été caractérisée suite à des études sur le champignon hallucinogène *Amanita muscaria* (124). L'ensemble de ces découvertes a permis d'ouvrir un nouveau portail sur la recherche et l'innovation thérapeutiques.

Le terme « anticholinergique » désigne la propriété d'une molécule à exercer des effets opposés à ceux induits par l'ACh. On utilise également comme termes synonymes, les adjectifs atropiniques, antimuscariniques, antagonistes cholinergiques ou parasympatholytiques.

Les molécules anticholinergiques inhibent les effets de la fibre post-ganglionnaire du système parasympathique en s'opposant, par un blocage compétitif et réversible, à l'action de l'ACh au niveau des récepteurs muscariniques pour la majorité d'entre eux.

L'usage des anticholinergiques nicotiques (ou curares) est réduit au domaine de l'anesthésiologie, comme myorelaxant lors des interventions chirurgicales (126). Les principales molécules sont : Tubocurarine, Métocurine, Gallamine, Pancuronium, Vécuronium et la Succinylcholine.

2.1 Indications :

Grâce à leur ample distribution dans le système nerveux (Cf. chapitre 1.2), les médicaments anticholinergiques bénéficient d'un spectre d'indication assez large, ils sont retrouvés dans de nombreuses spécialités médicales et permettent de traiter diverses pathologies.

D'autre part, moins connu mais non négligeable, l'effet anticholinergique est présent également dans certains médicaments appelés les anticholinergiques « cachés ».

La figure 18 illustre les différents médicaments anticholinergiques en fonction de leur classe pharmacologique (129).

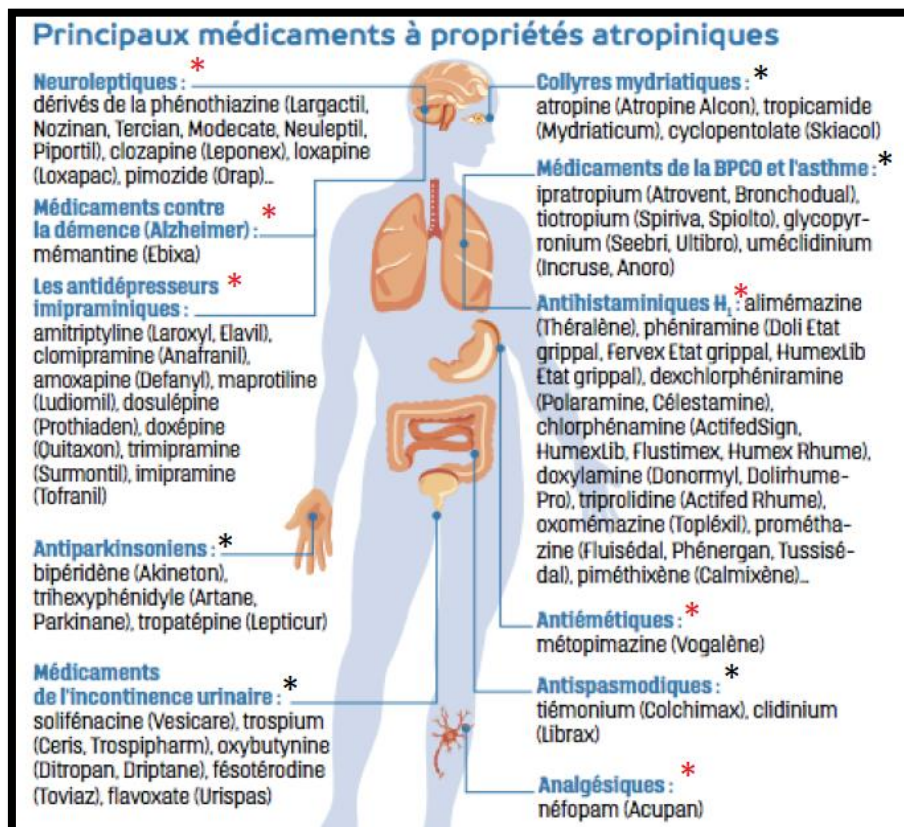


Figure 18 : Les principaux médicaments anticholinergiques (129)

* : Médicaments dont l'effet anticholinergique est recherché

* : Médicaments dont l'effet anticholinergique est latéral, appelés anticholinergiques « cachés »

2.2 Effets indésirables :

La nature des EI est conditionnée par le type du récepteur cholinergique et sa localisation. On distingue les effets périphériques et les effets centraux.

2.2.1 Effets périphériques :

L'inactivation du système nerveux parasympathique via le blocage des récepteurs muscariniques, notamment des récepteurs M3, engendre une grande partie des EI remarqués chez les patients prenant des médicaments à effet anticholinergique.

Cette inactivation se répercute sur la contractilité des muscles lisses (intestinaux, vésicaux, oculaires) et la fonction sécrétrice des glandes exocrines (Salivaires, lacrymales, sudoripares).

2.2.1.1 Xérophtalmie :

Le blocage des récepteurs M3 oculaires cause une baisse de production des larmes, et donc une sécheresse oculaire appelée xérophtalmie. Cela peut affecter la physiologie de l'œil en déclenchant des atteintes de la cornée, des kérato-conjonctivites sèches, des syndromes secs ou même une cécité dans certains cas (125).

Dans le but de contrecarrer ces effets, plusieurs substituts lacrymaux peuvent être prescrits, le Tableau II résume les spécialités disponibles sur le marché algérien.

De ce fait, l'écartement des médicaments anticholinergiques des prescriptions peut donc être d'une grande utilité au patient (23).

Tableau II : Spécialités de la classe pharmacothérapeutique « substitut lacrymal » disponibles sur le marché algérien (130)

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Hypermellose (Artelac) 0,32 % Collyre unidose• Hyaluronate de sodium (Hyfresh) 0,2% Collyre en solution• Carbomère 980 (Liposic) 0,2% Gel Oph• Carbomère 980 (Lacrinorm) 0,2% Gel Oph• Povidone (Fluidabak) 1,5% Collyre en solution• Povidone iodée (Betadine Scrub) 4% Solution dermique |
|--|

2.2.1.2 Xérostomie :

Le blocage de ces mêmes récepteurs dans les glandes salivaires provoque une hyposialie amenant à une sécheresse buccale appelée xérostomie. Cette diminution de la sécrétion favorise l'apparition des mucites, des troubles de l'alimentation et des difficultés à parler. Elle peut aussi causer des affections de la gencive, d'une accumulation des bactéries et donc des atteintes carieuses graves (131).

Il n'existe pas sur le marché algérien de spécialités pharmaceutiques indiquées dans la lutte contre la xérostomie (130).

2.2.1.3 Constipation :

L'action des médicaments anticholinergiques sur les récepteurs muscariniques des muscles lisses du tube digestif réduit les contractions péristaltiques intestinales, entraînant ainsi une constipation. Si elle n'est pas traitée, elle peut aggraver une maladie hémorroïdaire ou même occasionner une occlusion intestinale.

Une revue de la base de pharmacovigilance française implique nettement certains antipsychotiques, à cause de leurs propriétés anticholinergiques, dans l'apparition de colites ischémiques et de nécroses gastro-intestinales. Ces complications peuvent avoir des conséquences désastreuses sur l'état du patient (132).

2.2.1.4 Rétention urinaire :

Richement innervé par les fibres parasympathiques, l'appareil urinaire est une cible fréquente des médicaments anticholinergiques. Bien que l'Oxybutynine soit indiquée pour le traitement des incontinences urinaires (133). Elle peut tout de même être à l'origine de plusieurs EI allant des énurésies nocturnes, infections urinaires, lésions de la vessie, l'incontinence jusqu'à l'insuffisance rénale chronique (134).

Plusieurs études ont démontré la présence d'un impact sur le taux de rétention urinaire et les fonctions vésicales chez les patients ayant une charge anticholinergique élevée (135).

Ce médicament reste d'ailleurs contre-indiqué en cas d'affections de la prostate (133).

2.2.1.5 Autres effets périphériques :

D'autres EI peuvent être dus aux molécules atropiniques. Sur le plan cardiovasculaire, les médicaments anticholinergiques peuvent causer une hypertension, une tachycardie. Sur le plan pulmonaire, une bronchodilatation et une diminution des sécrétions bronchiques peuvent avoir lieu (125). Et dans certains cas, une hyperthermie est rencontrée chez la population pédiatrique et gériatrique (125). Sur le plan oculaire, ils sont contre indiqués en cas de glaucome à angle fermé car ils favorisent l'augmentation de la pression intraoculaire (133).

2.2.2 Effets centraux :

Comme évoqué dans le chapitre 1.2 (Récepteurs cholinergiques), la distribution des récepteurs cholinergiques dans le système nerveux est large, ce qui augmente la survenue des EI centraux lors d'une exposition aux médicaments anticholinergiques. Les effets les plus retrouvés sont les troubles du comportement et de l'attention, les hallucinations, les chutes et les confusions.

La détérioration des processus cognitifs est aussi fréquemment rencontrée, affectant de façon significative la mémorisation et l'apprentissage.

La baisse de perméabilité de la BHE et la diminution de la clairance rénale et hépatique augmentent l'hypersensibilité des sujets âgés aux effets atropiniques, les rendant sujets à un grand nombre de recherches portant sur cette thématique (136).

Un autre élément qui concourt à accentuer cette sensibilité est la polymédication, car elle expose les sujets âgés à de nombreuses interactions médicamenteuses.

Dans une étude faite par Naja et al., un lien est établi entre la charge anticholinergique et la survenue de délire et perte d'autonomie chez la population gériatrique (137).

Similairement, Cai et al. ont démontré en 2013, l'existence d'une relation entre la prise de médicaments à forte charge anticholinergique et l'apparition d'atteintes cognitives modérées (138).

Dans une autre étude, on retrouve une altération de la réactivité, du raisonnement, de l'attention et des troubles de la mémoire chez les sujets sous traitement anticholinergique (139).

3 Évaluation de l'impact anticholinergique :

La charge anticholinergique correspond à l'effet cumulatif dû à l'administration prolongée d'un seul ou plusieurs médicaments à activité anticholinergique (AC) (133). C'est un bon prédicteur des déficits cognitifs et physiques, plus particulièrement chez la population gériatrique (140).

Pour évaluer le potentiel anticholinergique des médicaments, trois approches de mesure différentes ont été mises au point : l'activité anticholinergique du sérum (AAS), l'activité pharmacologique in vitro, et la combinaison de l'expérience clinique avec les connaissances pharmacologiques (141).

3.1 Activité anticholinergique du sérum : critères biologiques

Pour estimer cette activité de manière quantitative, un dosage radio-immunologique est réalisé sur le sérum des sujets concernés. Il consiste à mesurer la liaison du complexe

Anticholinergique Quinuclidinylbenzilate (3H-QNB) aux récepteurs muscariniques du cerveau du rat en présence du sérum humain. Les composants anticholinergiques qui figurent dans le sérum rentrent en compétition avec le 3H-QNB. L'élément de référence est l'atropine. Les résultats du AAS sont ainsi exprimés en équivalent-atropine, correspondant à la quantité d'atropine nécessaire pour déplacer le complexe 3H-QNB (23).

Cependant, il reste un test non standardisé qui ne tient pas compte des molécules qui passent par la BHE et leurs concentrations, ce qui limite donc l'évaluation à l'activité périphérique.

D'autant plus, c'est un test coûteux et non accessible à tous les praticiens.

Bien que ses limitations soient nombreuses, la technique AAS reste le gold standard dans la quantification de l'AC (8).

3.2 Activité pharmacologique in vitro :

Il existe une autre méthode très similaire à l'approche précédente qui se fait in vitro avec le même principe que précédemment. Au lieu d'évaluer l'AC dans le sérum du patient, la concentration standard du médicament est soumise au dosage in vitro des récepteurs. Suite à l'évaluation de l'interaction entre le médicament et les récepteurs muscariniques, le potentiel AC sera déterminé. Donc, si le médicament présente une forte affinité pour les récepteurs muscariniques, il a une forte AC et inversement (142).

3.3 Combinaison des connaissances pharmacologiques et avis d'experts : critères cliniques

L'autre méthode évaluant l'activité anticholinergique, en plus des connaissances pharmacologiques, consiste à consulter des listes de médicaments établies par des cliniciens experts (médecins, pharmaciens et chercheurs en pharmacologie). Dans ces listes, en plus des médicaments ayant des propriétés anticholinergiques déjà connues, les cliniciens classent les médicaments selon le potentiel de leur activité anticholinergique en se basant sur leur expérience clinique en les répertoriant via des échelles. Plusieurs échelles ont été développées ces deux dernières décennies (19 échelles listées en 2021), mais 3 seulement bénéficient d'une utilisation importante (8) :

- Anticholinergic Risk Scale (ARS) (143).
- Anticholinergic Drug Scale (ADS) (144).
- Anticholinergic Cognitive Burden scale (ACB) (145).

3.3.1 Échelle ARS : Anticholinergic Risk Scale

Mise au point par Rudolph et al à partir d'une large revue de la littérature et le calcul des constantes de dissociation (pK_i) vis à vis des récepteurs cholinergiques. Elle regroupe 49 médicaments. L'échelle estime à la fois les effets centraux et périphériques (143).

Similairement, les médicaments sont classés de manière ordinale de 0 à 3 (Annexe V) :

Score 0 : Potentiel anticholinergique inexistant ou limité.

Score 1 : Potentiel anticholinergique modéré.

Score 2 : Potentiel anticholinergique fort.

Score 3 : Potentiel anticholinergique très fort.

Malgré sa large utilisation, cette échelle est très critiquée pour sa validité externe limitée car la population étudiée est majoritairement de sexe masculin et âgée de 65 ans ou plus (16). De plus, l'ARS écarte les formes à usage externe qui risquent toutefois un passage systémique, ce qui pourrait décrédibiliser le score reporté (146).

3.3.2 Échelle ADS : Anticholinergic Drug Scale

Élaborée et actualisée par Carnahan à partir d'une revue de la littérature et de données biologiques recueillies par les cliniciens, cette échelle rassemble 117 médicaments (Annexe VI). Elle inclut les topiques ophtalmiques et les traitements inhalés (16).

Les auteurs de l'échelle ont attribué un score à chaque molécule, variant entre 0 à 3. Les poids anticholinergiques individuels de chaque médicament sont additionnés afin d'évaluer la charge globale de la prescription :

Niveau 0 : Pas de propriétés anticholinergiques connues.

Niveau 1 : Potentiel anticholinergique identifié « in vitro ».

Niveau 2 : Potentiel anticholinergique démontré, généralement à dose élevée.

Niveau 3 : Potentiel anticholinergique élevé.

Cependant, l'échelle ne prend pas en compte la posologie des médicaments, la variabilité interpersonnelle (l'âge avancé, les multimorbidités et la polymédication) et possède un potentiel limité quand il s'agit des EI anticholinergiques centraux (12, 146, 147).

3.3.3 Échelle ACB : Anticholinergic Cognitive Burden

L'échelle du risque cognitif lié aux atropiniques a été établie par Boustani et al en se basant sur une revue de littérature et un calcul des taux de l'AAS. Cette échelle est étroitement liée à l'évaluation des EI sur la cognition. Elle rassemble 88 médicaments (148) et prend en compte leur perméabilité hématoencéphalique (7).

Les scores attribués aux médicaments vont de 1 à 3 (Annexe VII) :

Score 1 : Possible effet anticholinergique sur la cognition démontré in vitro mais cliniquement non significatifs.

Score 2 : Effet anticholinergique cognitif cliniquement significatifs.

Score 3 : Effet anticholinergique sévère sur la cognition.

Comme l'ADS, elle ne tient pas compte des dosages des médicaments et leurs interactions pharmacodynamiques ; tout de même, elle n'inclut pas les formes topiques et inhalées (145).

3.3.4 Échelle CIA : Coefficient d'imprégnation anticholinergique

Les échelles exposées précédemment ont beaucoup de facteurs limitants notamment leur non exhaustivité (n'incluant que des molécules anglo-saxonnes). Un travail a été réalisé par une équipe française afin d'élaborer un nouveau score comprenant les molécules françaises utilisées en psychiatrie et intitulé CIA (23). Ce score a été fondé à partir des données de la littérature et des échelles existantes (ARS, ACB et ADS). Elle regroupe 130 molécules (Annexe VIII) possédant une composante anticholinergique et leur donne un score allant de 1 (faible potentiel anticholinergique) à 3 (Fort potentiel anticholinergique) (23). Une mise à jour

de cette échelle a été proposée en juillet 2021, en intégrant notamment des informations sur le passage de la BHE et ainsi une pondération différenciée en cas d'évaluation des effets centraux (7).

3.4 Différences et limites :

Nous avons analysé trois revues systématiques des échelles anticholinergiques utilisées en clinique dont la plus récente date du mois de février 2021 (8) (149). 19 échelles ont été identifiées provenant de onze pays différents : États-Unis, Thaïlande, Brésil, Allemagne, Corée, Canada, Norvège, Équateur, France, Grande Bretagne et l'Italie. Le nombre total de médicaments anticholinergiques identifiés fluctuaient entre 17 et 504.

Le comité d'expertise clinique veillant sur l'élaboration de chaque échelle est très hétérogène point de vue composition. Certains comités reposent sur l'expertise des pharmaciens uniquement, d'autres sur l'avis des psychiatres, d'autres encore sur l'expertise mixte des pharmaciens et cliniciens. Se rajoute à cette hétérogénéité, celle de la conception de l'étude, des méthodes d'élaboration et de la population étudiée (7).

Autre limite, les listes des médicaments sont souvent limitées aux molécules existantes dans le marché du pays concerné par l'étude, ajouté à cela le fait que la majorité des échelles a été conçue dans le début des années 2000 : celles qui sont récentes n'ont pas bénéficié d'assez de temps pour être validées (7).

Cependant, la limite majeure de ces listes réside dans leur large dépendance sur le jugement subjectif des cliniciens vis-à-vis des signes physiques et cognitifs attribués aux médicaments ayant des propriétés anticholinergiques. Néanmoins, l'échelle ACB se distingue qualitativement avec le meilleur score d'assurance qualité s'élevant à 75%.

Les critères de jugement utilisés étaient : la rigueur du développement de l'échelle (62%), la clarté de la représentation (89%) et l'applicabilité (72%) (7).

Il est important de noter aussi que malgré les différences de qualité citées ci-dessus, toutes les échelles sont recommandées et aucune méthode standardisée ou de consensus n'existent pour évaluer la charge anticholinergique d'une prescription (22).

PARTIE PRATIQUE

PARTIE 1 : Population et Méthodes

1 Contexte et objectifs :

La question de l'iatrogénie anticholinergique est soulevée depuis de nombreuses années en gériatrie, à cet effet les médicaments anticholinergiques font partie des médicaments inappropriés chez la personne âgée (14). Les patients déments de type Alzheimer sont doublement concernés par ce risque de par la forte prévalence de la MA au sein de la population gériatrique (5) et l'implication des voies cholinergiques dans la physiopathologie de la MA (6, 12).

Une association statistiquement significative entre la prise de médicaments anticholinergiques et le déficit cognitif a été prouvée dans plusieurs études (150), faisant de la charge anticholinergique un facteur de risque modifiable des troubles cognitifs chez les personnes âgées. Ainsi l'évaluation de la charge anticholinergique pourrait constituer le premier pas pour réduire leur prévalence et prévenir une éventuelle aggravation de la pathologie initiale (16).

Le pharmacien se doit de chercher continuellement des moyens qui contribueront dans l'absolu à la réduction du risque iatrogène pour améliorer la qualité de vie des patients. L'étude des travaux de Briet (23) et de Javelot (8) portant sur le développement d'une échelle anticholinergique pour la population psychiatrique nous a inspiré à réaliser notre étude auprès de la population Alzheimer, dont l'exposition aux anticholinergiques représente un enjeu original. Aucune étude de ce type n'a été faite à ce jour en Algérie, bien que l'incidence de la MA soit en augmentation continue à l'instar des autres pays du monde (32, 33). Les protagonistes de ces études ont appuyé notre initiative et ont accepté de mettre à notre disposition l'échelle CIA la plus récente avant sa publication (Annexe IX). C'est dans cette perspective que nous avons décidé de mener cette étude qui devrait permettre d'apporter des éléments de réponse à ce qui a été formulé auparavant.

- Objectif principal de l'étude :
 - Quantifier la charge anticholinergique chez les patients Alzheimer à l'aide des échelles CIA et ACB.
- Objectifs secondaires de l'étude :
 - Rechercher les facteurs associés à une charge anticholinergique élevée
 - Étudier la corrélation entre les deux échelles anticholinergiques utilisées.

➤ Type et lieu d'étude :

Il s'agit d'une étude transversale à visée analytique de la charge anticholinergique chez les patients Alzheimer. Le recrutement s'est fait à partir de la population de la Wilaya de Tlemcen.

2 Population :

En absence de données épidémiologiques officielles sur la MA en Algérie, aucun effectif représentatif n'a pas pu être calculé. Notre population est constituée de 40 patients souffrant de la Maladie d'Alzheimer, recrutés au niveau de la Wilaya de Tlemcen durant notre période d'étude s'étalant sur une période de six mois du 25 octobre 2021 au 25 avril 2022.

➤ Critères d'inclusion :

- Patients souffrant d'une démence de type Alzheimer.
- Patients résidant au niveau de la Wilaya de Tlemcen.
- Patients ayant consenti à participer à l'étude.

➤ Critères de non-inclusion :

- Patients diagnostiqués avec des démences d'étiologies autres que la MA.
- Patients ne résidant pas au niveau de la Wilaya de Tlemcen.
- Patients refusant de participer à l'étude.

➤ Taille de l'échantillon statistique : L'échantillon de l'étude est représenté par tous les patients éligibles recrutés durant la période d'étude, il s'élève à 40 patients.

3 Recueil des données :

Questionnaire d'évaluation de la charge atropinique (Annexe IV) : En s'appuyant sur les données de la littérature, un questionnaire à choix multiples et à questions ouvertes a été élaboré afin de collecter un maximum d'informations.

La première partie du questionnaire comporte des questions relatives aux données sociodémographiques et cliniques de la population.

La deuxième partie comporte quant à elle, les données thérapeutiques organisées en tableau regroupant le traitement spécifique de la MA, les traitements des autres pathologies ainsi que ceux pris en automédication avec la dénomination commune internationale (DCI) et leur classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC), la forme galénique, la posologie et la durée du traitement.

La troisième partie comporte des données relatives aux EI qualifiés d'anticholinergiques

ressentis par les patients. Nous avons choisi les plaintes de constipation, de xérophtalmie et de xérostomie comme reflets de la survenue d'effets indésirables périphériques anticholinergiques et la survenue de chutes dans l'année précédente (12 mois) comme reflet d'un éventuel effet sédatif anticholinergique.

4 Déroulement de l'étude :

Notre plan de travail et notre questionnaire ont été mis en place et validés par notre co-encadrant, prenant en charge les patients Alzheimer. L'autorisation de recrutement au niveau du service nous a été accordée dans la foulée par le chef du service de neurologie à compter du 25 octobre 2021, Nous avons testé notre questionnaire auprès de deux patients afin d'évaluer sa durée d'administration, sa compréhension et de façon plus générale, son acceptabilité, des modifications ont été opérées essentiellement sur le nombre de questions que nous avons réduit autant que possible. Le nouveau questionnaire fut relativement plus court et allait à l'essentiel sans porter atteinte à la qualité de l'information recueillie.

Le recrutement se déroulait dans un premier temps d'une façon hebdomadaire. Les patients satisfaisant les critères d'inclusion étaient recrutés juste après leur consultation. Les entretiens ont été réalisés avec le garde malade présent sur place le mieux informé sur la pathologie du patient. Dans un second temps, le recrutement a été élargi aux services de Psychiatrie, de Rééducation et Médecine Physique et aux praticiens libéraux (Médecins et Pharmaciens) pour pallier à la fermeture du service de Neurologie à cause de la pandémie, après avoir eu l'approbation des chefs de service respectifs et des différents praticiens. À ce stade, les médecins et les pharmaciens informaient les patients par rapport à notre étude et étaient chargés d'avoir leur consentement pour nous transmettre leurs coordonnées.

Les entretiens étaient ensuite réalisés par téléphone compte tenu de la situation épidémiologique, avec le garde malade le mieux informé sur la situation pathologique du malade. Les données recueillies étaient ensuite classées dans un formulaire de type Google Form.

5 Analyse des données :

5.1 Analyse descriptive :

Pour l'étude des caractéristiques des cas, nous avons effectué une analyse purement descriptive. Pour ce faire nous avons utilisé d'abord Google Form pour la classification des données puis les logiciels IBM SPSS version 25, Microsoft Excel 2013 pour le traitement des

données. Les graphiques ont été réalisés à l'aide de Microsoft Excel 2013 et du logiciel Photopea : Online Photo Editor. Les variables quantitatives sont décrites par l'effectif, la moyenne et les extrêmes (minimum et maximum). Les variables qualitatives sont décrites en effectif et en pourcentage. Les scores anticholinergiques étaient calculés à l'aide du fichier Excel Calculateur OMEDIT créé et mis en ligne par OMEDIT Pays de la Loire datant d'octobre 2021 (24). Il attribue deux scores à chaque patient : un score ACB et un score CIA à partir de la liste des traitements pris au moment de l'inclusion.

Pour répondre à l'objectif principal, la charge atropinique des cas a été considérée comme une variable qualitative à deux modalités pour chaque échelle :

➤ Pour l'échelle ACB :

- Somme des scores atropiniques par cas supérieure ou égale à 4 : groupe à haut risque anticholinergique.
- Somme des poids atropiniques par cas inférieure à 4 : groupe à faible risque anticholinergique.

➤ Pour l'échelle CIA :

- Somme des scores atropiniques par cas supérieure ou égale à 5 : Groupe à haut risque anticholinergique.
- Somme des poids atropiniques par cas inférieure à 5 : Groupe à faible risque anticholinergique.

5.2 Analyse statistique :

Une analyse de corrélation a été effectuée afin d'identifier les variables pouvant influencer sur les deux scores atropiniques ACB et CIA. La corrélation entre deux variables qualitatives a été étudiée par le test de Fischer exact. La corrélation entre deux variables quantitatives a été étudiée par le test de Corrélation de Spearman (151). Les tests ont été effectués avec un risque d'erreur α fixé 5%, et un intervalle de confiance à 95%. Ces tests ont été réalisés par le logiciel IBM SPSS version 25 dans le but de mettre en exergue des facteurs de risque pouvant être corrélés à une forte charge atropinique.

PARTIE 2 : Résultats

6 Résultats généraux:

6.1 Caractéristiques générales de la population :

Durant notre période d'étude s'étalant du 25 octobre 2021 au 25 Avril 2021, 40 patients ont pu être recrutés.

6.1.1 Le genre:

Sur ces 40 patients, 60% (n=24) étaient des hommes et 40 % (n=16) des femmes, soit un sex ratio H/F de 1.5 (3 hommes pour 2 femmes), comme l'illustre la Figure 19 ci-dessous :

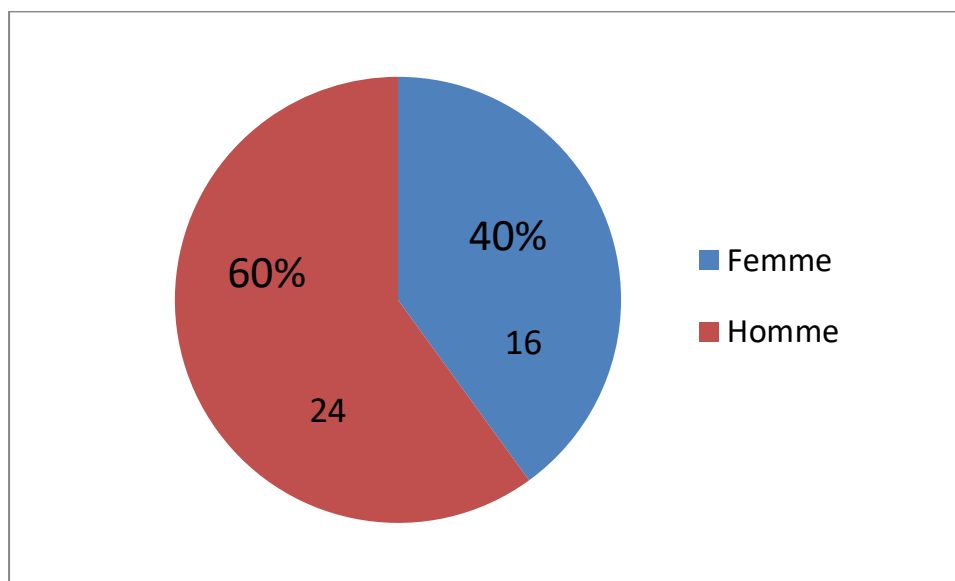


Figure 19 : Répartition de la population selon le sexe

6.1.2 L'âge :

L'âge de nos patients variait d'un minimum de 52 ans à un maximum de 94 ans, avec une moyenne de 73.72 ans \pm 9.71 ans. La répartition de nos patients par tranche d'âge était la suivante :

- Près de la moitié 45% (n=19) de nos patients avait entre 71 ans et 80 ans.
- Vingt-cinq pour cent (n=10) de nos patients avait plus de 81 ans.
- Vingt pour cent (n=8) de nos patients avait entre 61 ans et 70 ans.
- Dix pour cent (n= 4) de nos patients avait moins de 60 ans.

Le graphe ci-dessous montre la répartition des patients selon les tranches d'âge :

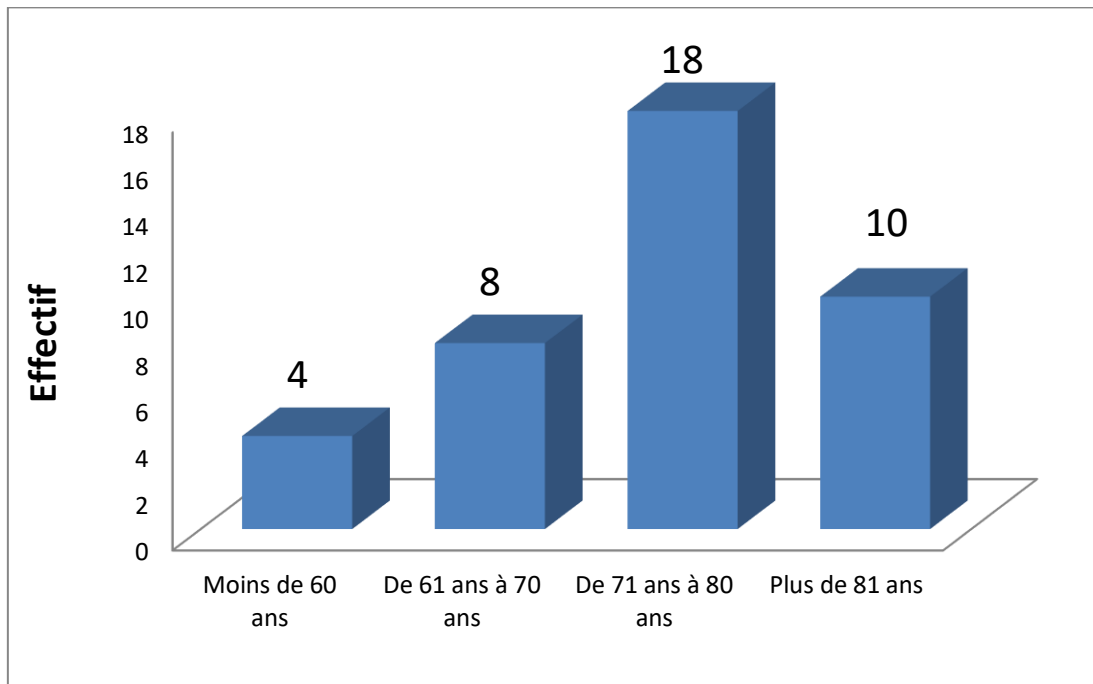


Figure 20 : Répartition de la population selon les tranches d'âge

6.1.3 Activité professionnelle:

La Figure suivante montre que près de la moitié des patients était au chômage (n=19), 33% (n=13) était en retraite, 12% (n=5) était des libéraux alors que les 7% (n=3) restants travaillaient dans le secteur public.

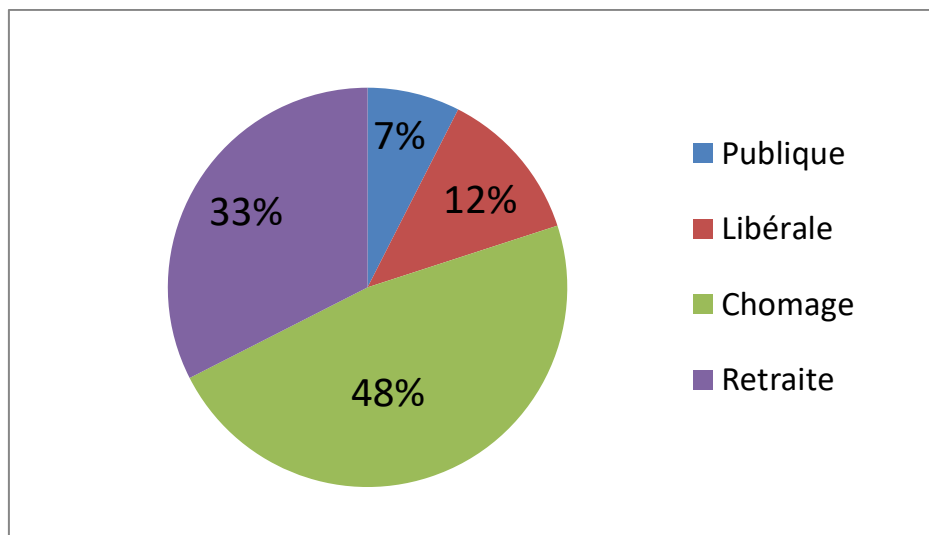


Figure 21 : Répartition de la population selon l'activité professionnelle

6.1.4 Niveau d'instruction :

Près de la moitié soit 45% (n=18) de nos patients n'ont eu aucune instruction. Dix-sept pour cent (n=7) avaient un niveau primaire, 10% (n=4) avaient un niveau moyen, 15% (n=6) avaient un niveau secondaire et 13% (n=5) avaient un niveau universitaire (Voir Figure 22).

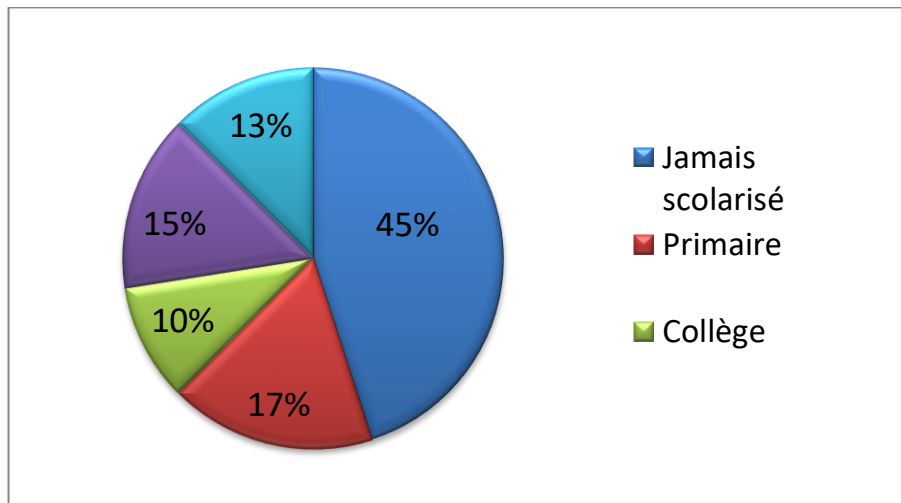


Figure 22 : Répartition de la population selon le niveau d'instruction

6.1.5 État civil :

La Figure 23 démontre que la majorité de nos patients 80% (n=32) était mariés, 18% (n=7) étaient veufs (ves) et 2% (n=1) était célibataire.

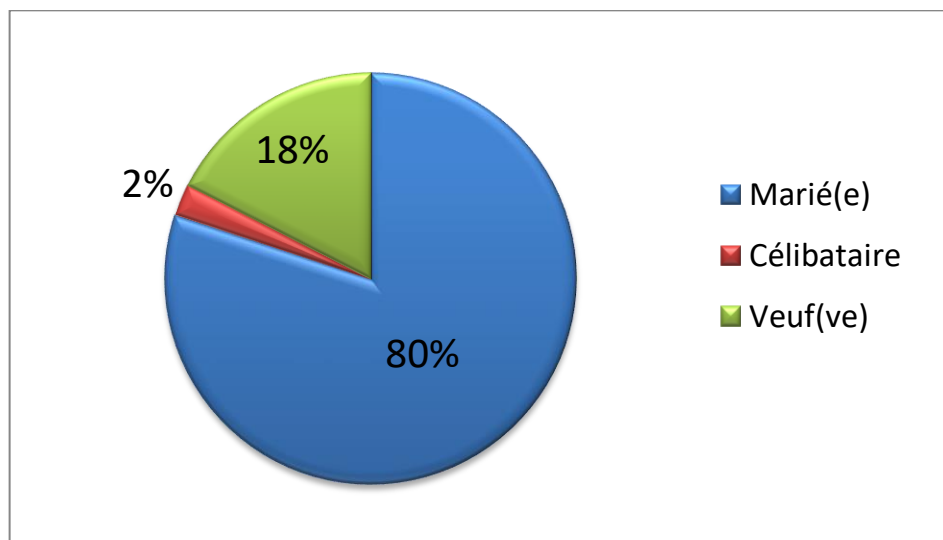


Figure 23 : Répartition de la population selon l'état civil

6.1.6 Âge du diagnostic :

La majorité de nos patients soit 80% (n=32) avaient un diagnostic datant d'au moins 5 ans alors que 20% (n=8) avaient un diagnostic ancien d'au moins 5 ans (Voir Figure 24).

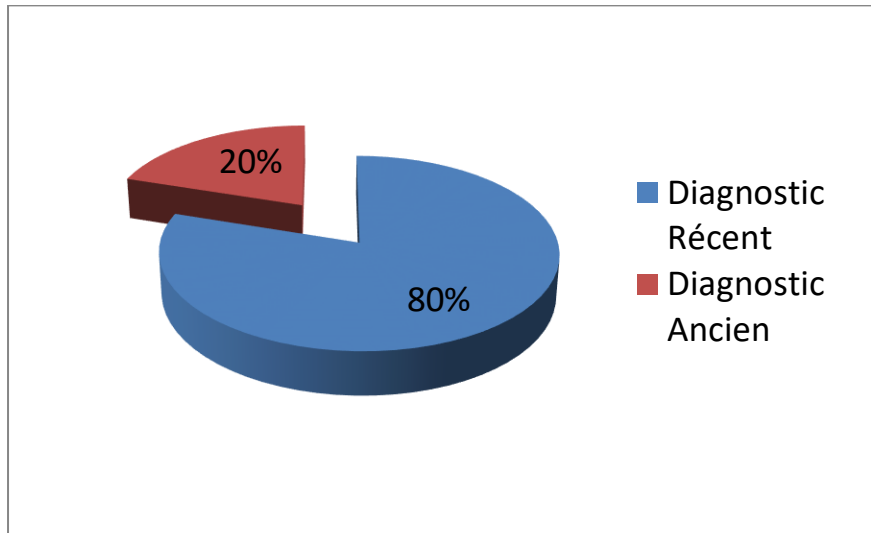


Figure 24 : Répartition de la population selon l'âge du diagnostic

6.1.7 Type du praticien suivant le patient :

La Figure ci-dessous montre que la répartition entre le suivi au secteur privé et étatique était sensiblement proche de la moitié, soit 45% (n=18) et 55% (n=22) respectivement.

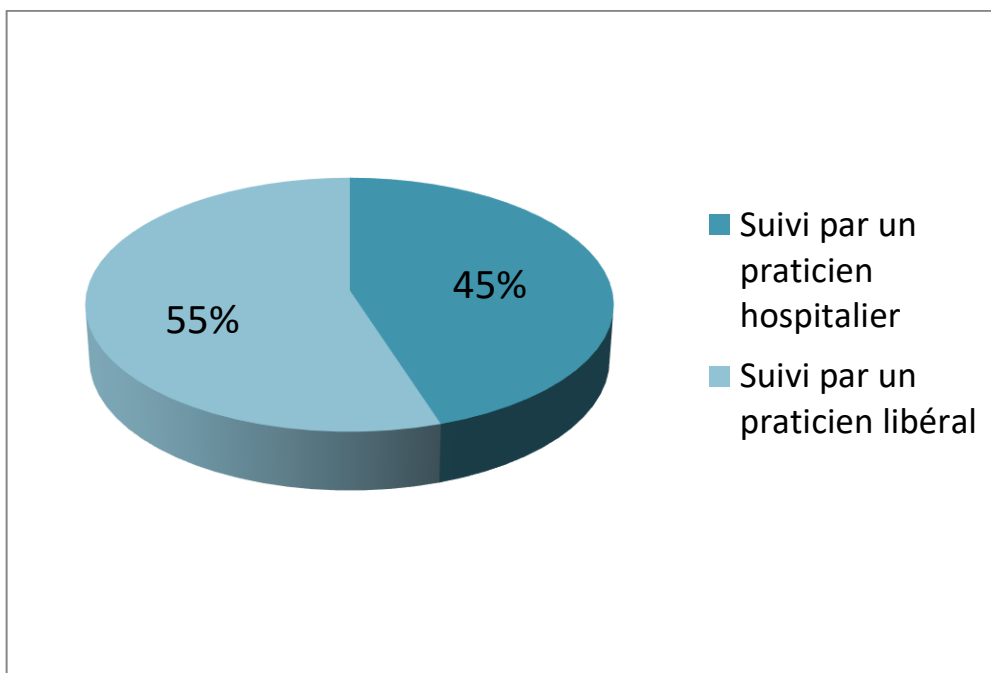


Figure 25 : Répartition de la population selon le type du praticien suivant le patient

6.2 Caractéristiques thérapeutiques :

6.2.1 Nombre de médicaments :

Un total de 285 médicaments a été prescrit à notre population. Le nombre moyen par patient variait d'un minimum de 1 médicament (pour 5% de notre population soit 2 patients) à un maximum de 16 médicaments (pour 2,5% de notre population soit 1 seul patient). La moyenne s'élevait à 7.13 ± 3.4 .

Huit de nos patients soit 20% de notre population étaient sous un minimum de 10 médicaments, tout comme le désigne la Figure suivante :

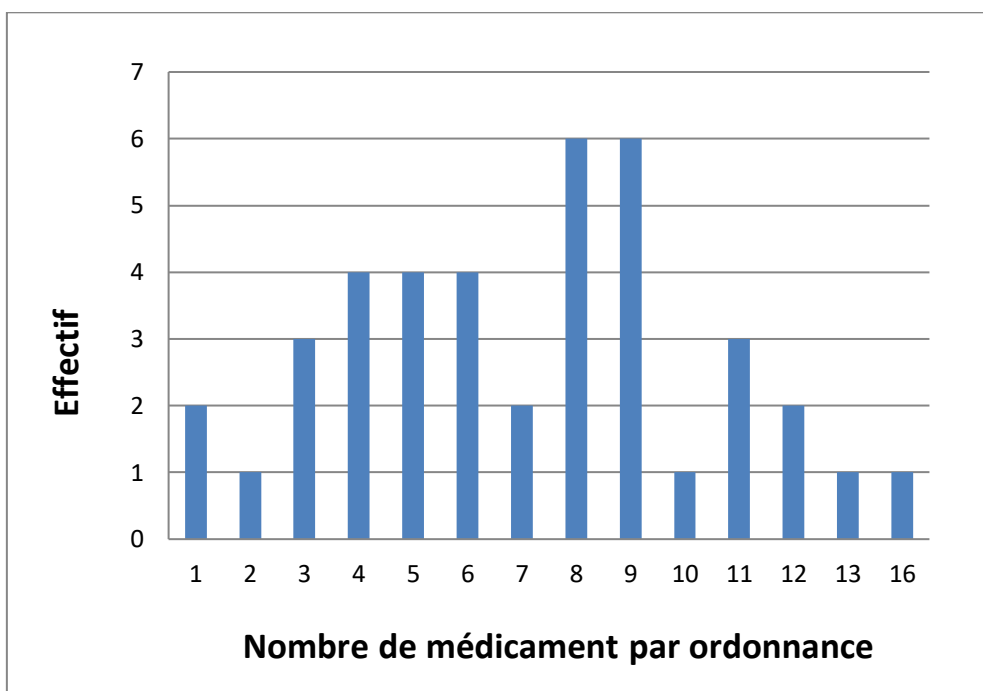


Figure 26 : Répartition de la population selon le nombre de médicaments pris

6.2.2 Nature du traitement anti-Alzheimer :

6.2.2.1 Identification du traitement :

La Figure 27 met en valeur le fait que tous nos patients étaient sous un traitement anti-Alzheimer.

- Un peu plus de la moitié de nos patients était sous Donépézil seul 52,5% (n=21).
- Sept de nos patients étaient sous Mémantine seule (17,5%).
- Quatre de nos patients étaient traités par la Rivastigmine (10%).
- Les patients traités par les associations Donépézil-Rivastigmine, Donépézil-Mémantine représentaient respectivement 17.5% (n=7) et 2.5% (n=1).

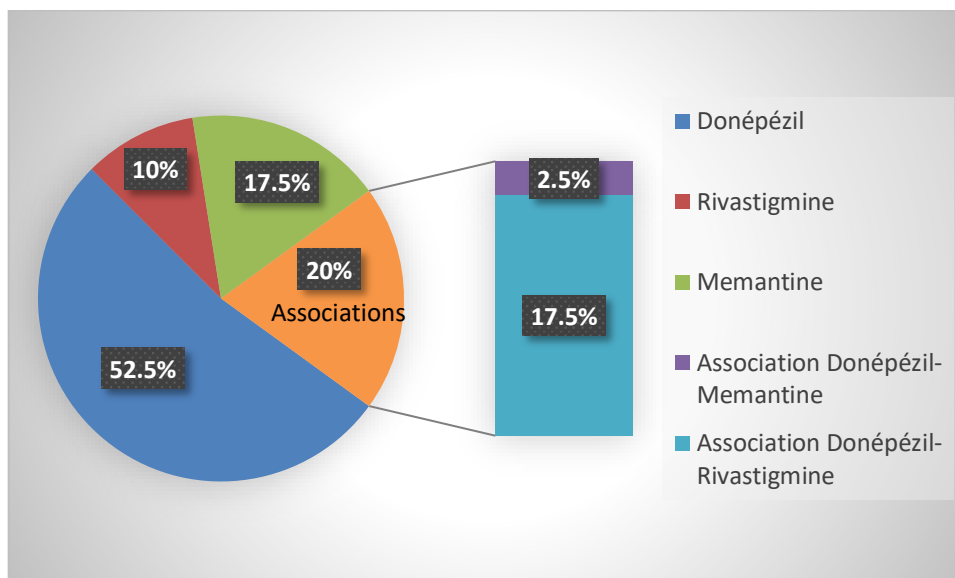


Figure 27 : Répartition de la population selon la nature du traitement

6.2.2.2 Présence d'un traitement anticholinestérasique :

La majorité de nos patients 82.5% (n=33) a été sous au moins un anticholinestérasique, les 17.5% (n= 7) restants étaient sous Mémantine seule (Voir Figure 28).

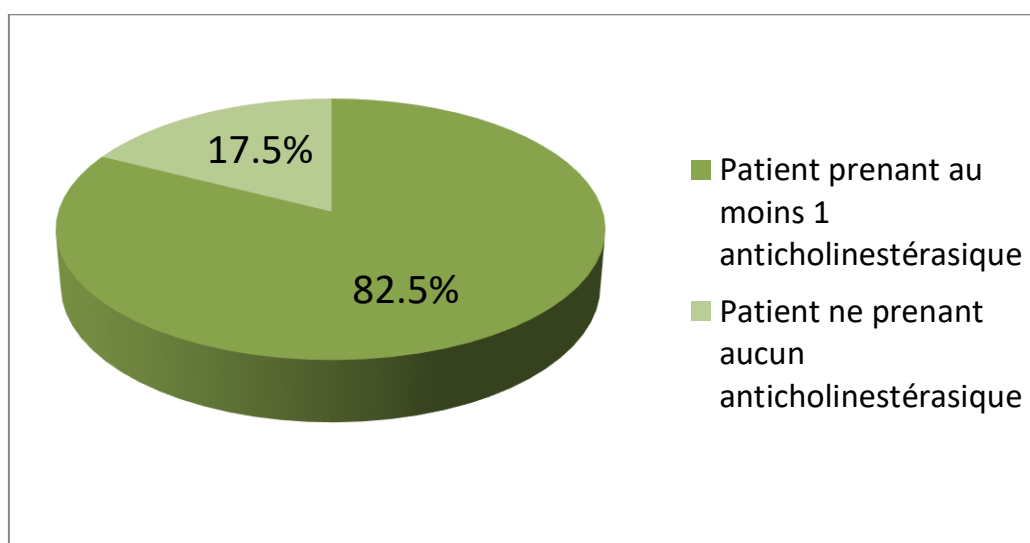


Figure 28 : Répartition de la population selon la présence d'un traitement anticholinestérasique

6.2.3 Effets indésirables qualifiés d'anticholinergiques exprimés par le patient :

6.2.3.1 Présence des effets indésirables anticholinergiques :

Près des trois quarts soit 72% (n=29) des patients ont exprimé au moins un effet indésirable qualifié d'anticholinergique.

La Figure 29 met en valeur ces résultats :

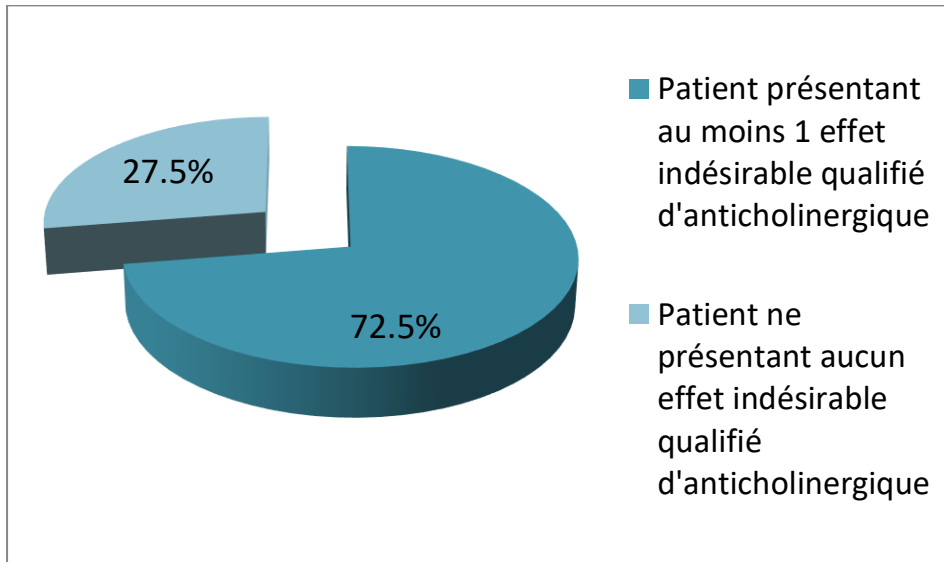


Figure 29 : Répartition de la population selon la présence ou absence d'effets indésirables anticholinergiques

6.2.3.2 Nombre total des effets qualifiés d'anticholinergiques exprimés par le patient :

La population recrutée avait exprimé au total 48 effets indésirables qualifiés d'anticholinergiques.

Le nombre d'effets indésirables en rapport avec un ou plusieurs médicaments anticholinergiques variait entre un minimum de 0 (27.5% correspondant à 11 patients) à un maximum de 4 effets (2.5% correspondant à 1 patient) avec une moyenne de 1.18 ± 0.98 par patient.

Quinze de nos patients (37,5%) ont exprimé 1 seul effet, alors que 27.5% (n=11) et 5% (n=2) en ont exprimé 2 et 3 respectivement. (Voir Figure 30).

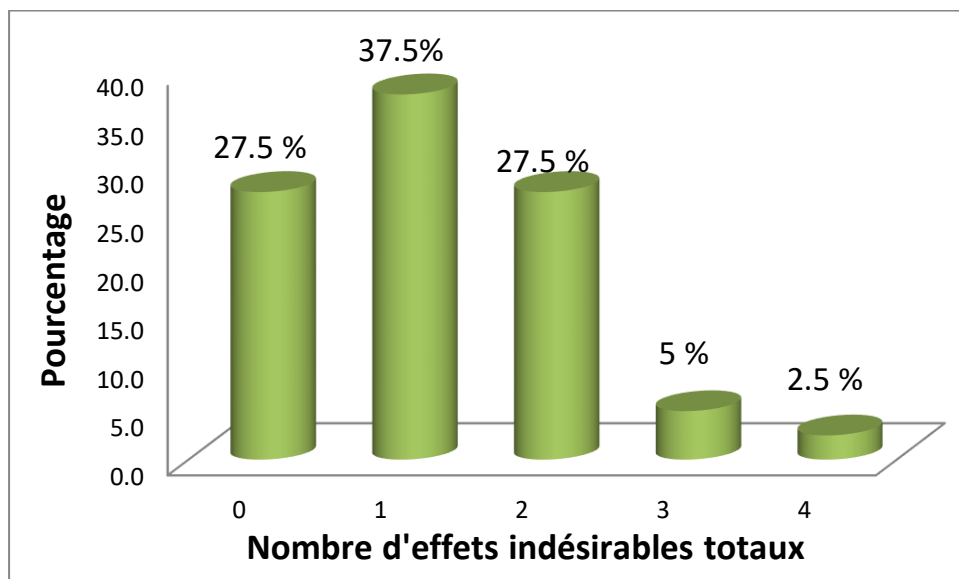


Figure 30 : Répartition de la population selon le nombre d'effets indésirables totaux

6.2.3.3 Identification des effets indésirables qualifiés d'anticholinergiques exprimés par les patients :

Sur les 48 effets indésirables qualifiés d'anticholinergiques recensés dans l'étude, 11 correspondaient à des chutes, soit 23% des effets totaux. On compte 31% (n=15) de xérostomie parmi les effets indésirables rapportés. Alors que 29% (n=14) et 17% (n=8) des effets étaient dus à la constipation et à la xérophtalmie (Voir Figure 31).

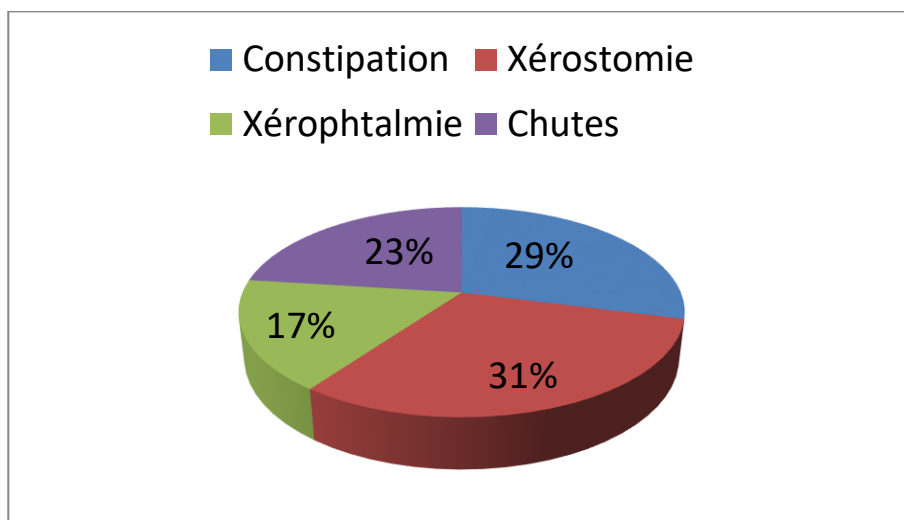


Figure 31 : Répartition de la population selon le type d'effets indésirables anticholinergiques exprimés

7 Objectif principal : quantification de la charge anticholinergique

7.1 Selon l'échelle ACB :

7.1.1 Répartition des scores anticholinergique :

Le score anticholinergique de notre population variait de 0 à 7 avec une moyenne de 1.48 ± 2.172 .

Comme le montre la Figure 32, la répartition de nos patients par score ACB était la suivante :

- Un peu plus de la moitié soit 55% (n=22) de notre population avait un score nul.
- Vingt-cinq pour cent (n=10) de la population avaient un score de 1 à 3.
- Vingt pour cent (n=8) avaient un score supérieur ou égal à 4.

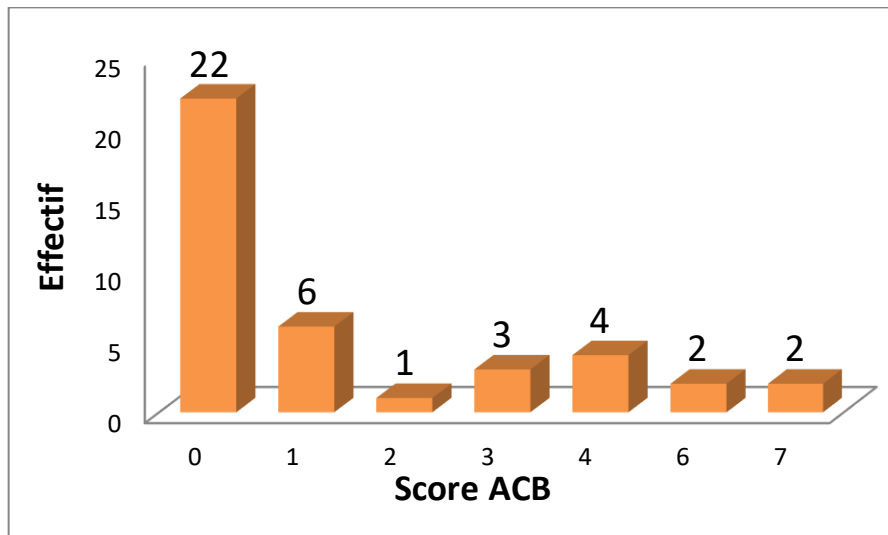


Figure 32 : Répartition de la population selon les scores ACB

7.1.2 Présence d'une charge anticholinergique élevée :

Huit des 40 patients (20%) présentaient une charge anticholinergique ayant un impact cognitif global significatif (Score ACB supérieur ou égal à 4) (Voir Figure 33).

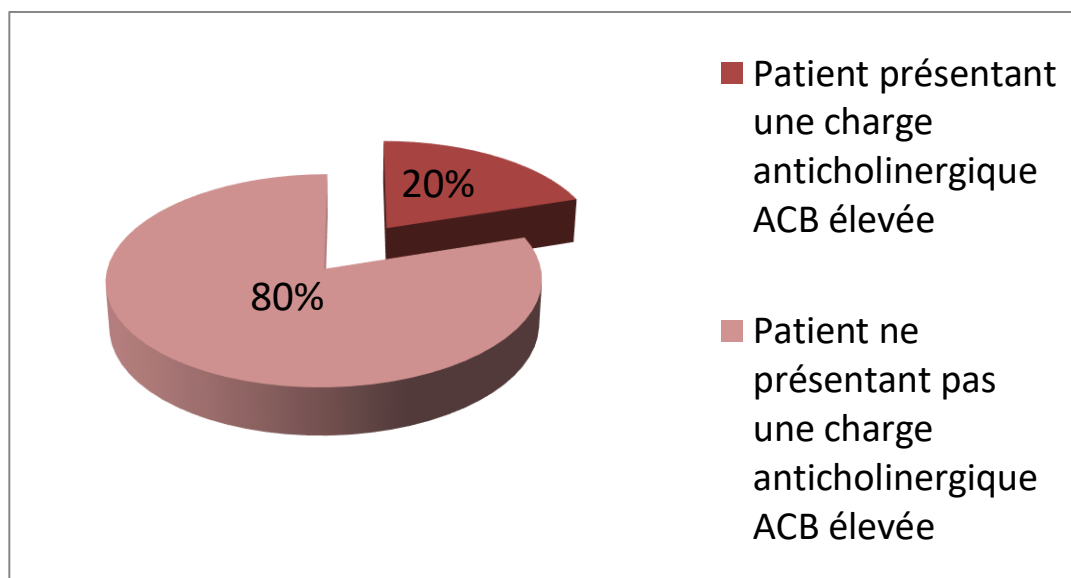


Figure 33 : Répartition de la population selon la présence ou absence d'une charge anticholinergique élevée

7.1.3 Présence des médicaments anticholinergiques :

Dix-huit des 40 patients (45%) recrutés étaient traités par au moins un médicament anticholinergique (présentant un score supérieur ou égal à 1) au moment de l'inclusion. (Voir Figure 34).

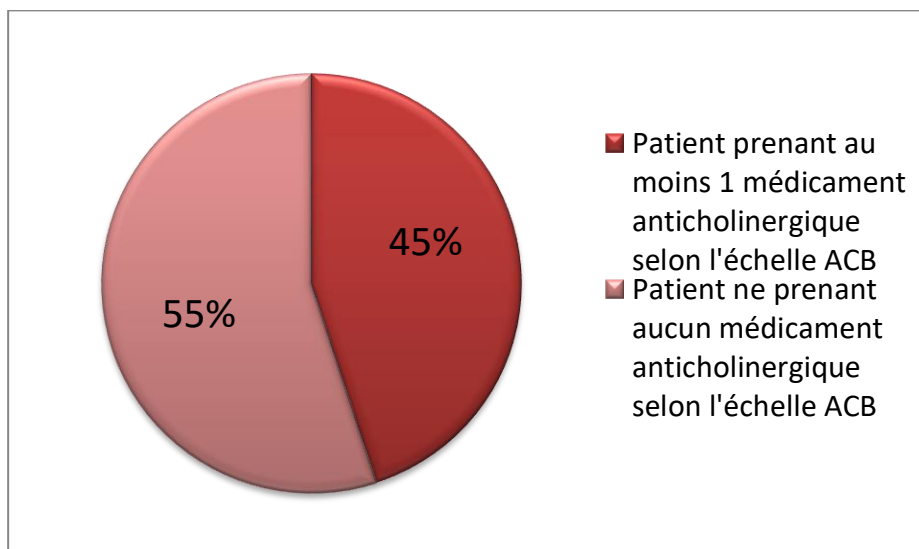


Figure 34 : Répartition de la population selon la présence de médicaments anticholinergiques

7.1.4 Exposition au risque d'interactions anticholinestésique-anticholinergiques :

La Figure 35 indique que parmi les 33 patients qui prenaient un traitement anticholinestésique, un peu plus d'un tiers soit 39% (n=19) prenaient au moins un médicament anticholinergique selon l'échelle ACB.

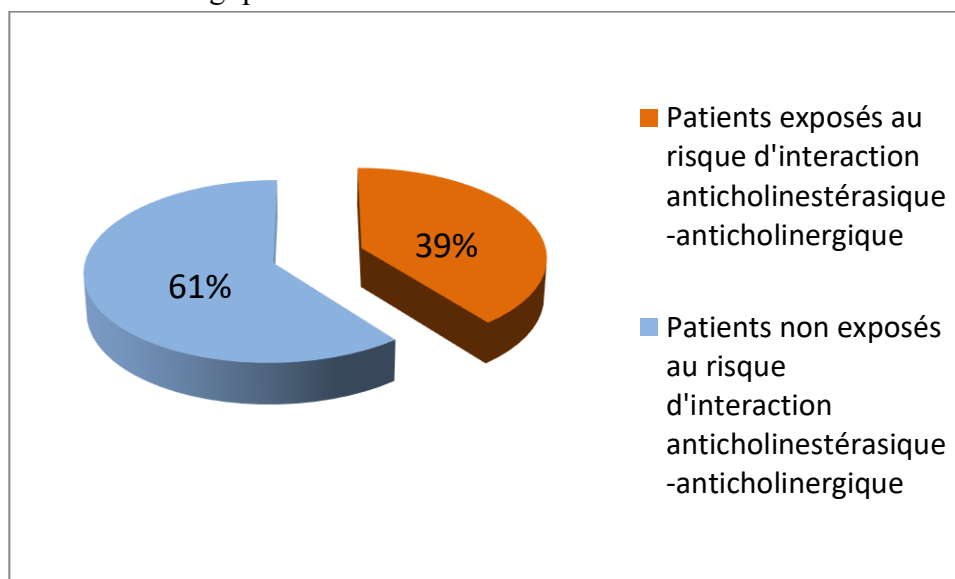


Figure 35 : Répartition de la population selon le nombre de patients exposés au risque d'interactions anticholinestésique-anticholinergiques

7.1.5 Nombre de médicaments anticholinergiques par patient :

Le nombre de médicaments anticholinergiques pris par les patients recrutés pour notre étude est de 29 selon l'échelle ACB.

Le nombre de médicaments anticholinergiques par ordonnance oscillait entre un minimum de 0 et un maximum de 3 avec une moyenne de 0.72 ± 0.93 . Cinquante-cinq pour cent (n=22) des patients n'avaient aucun médicament anticholinergique

dans leur ordonnance, alors que 22.5% (n=9) étaient sous plus de 2 médicaments anticholinergiques au moins (Voir Figure 36).

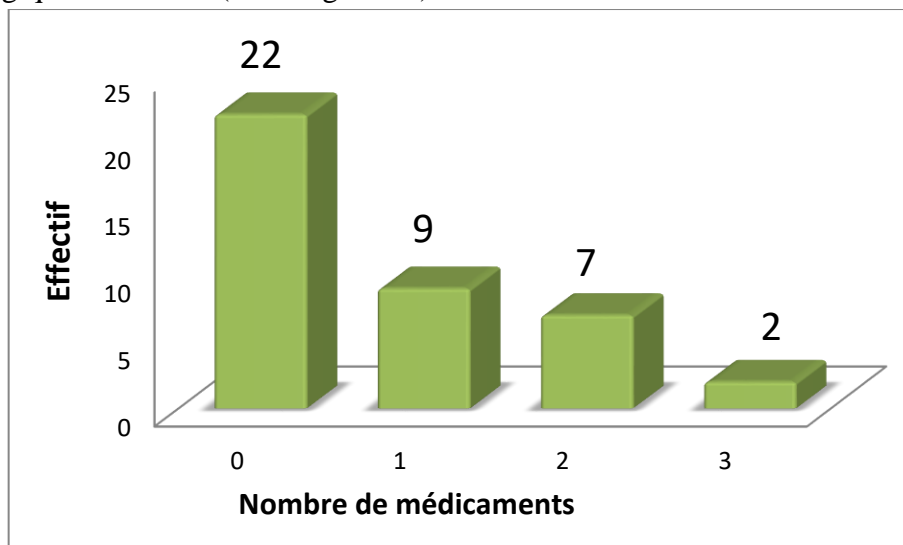


Figure 36 : Répartition de la population selon le nombre de médicaments anticholinergiques par patient

7.1.6 Effet pharmacologique du médicament anticholinergique relevé :

Les 29 médicaments relevés correspondaient à 8 molécules différentes. Seule l'Oxybutynine 3.5% (n=1) avait une indication pour son effet anticholinergique antispasmodique. Les 28 médicaments restants avaient un effet anticholinergique latéral (Voir Figure 37).

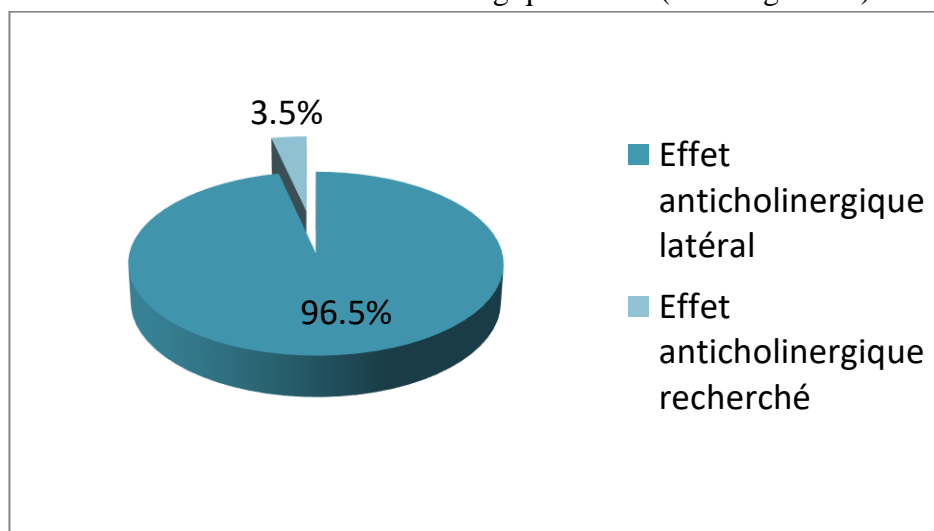


Figure 37 : Répartition de la population selon l'effet pharmacologique du médicament anticholinergique relevé

7.1.7 Description de la provenance des médicaments :

La grande majorité des médicaments anticholinergiques 93% (n=27) provenait d'une prescription, alors que 7% (n=2) seulement provenaient de l'automédication des patients (Voir Figure 38).

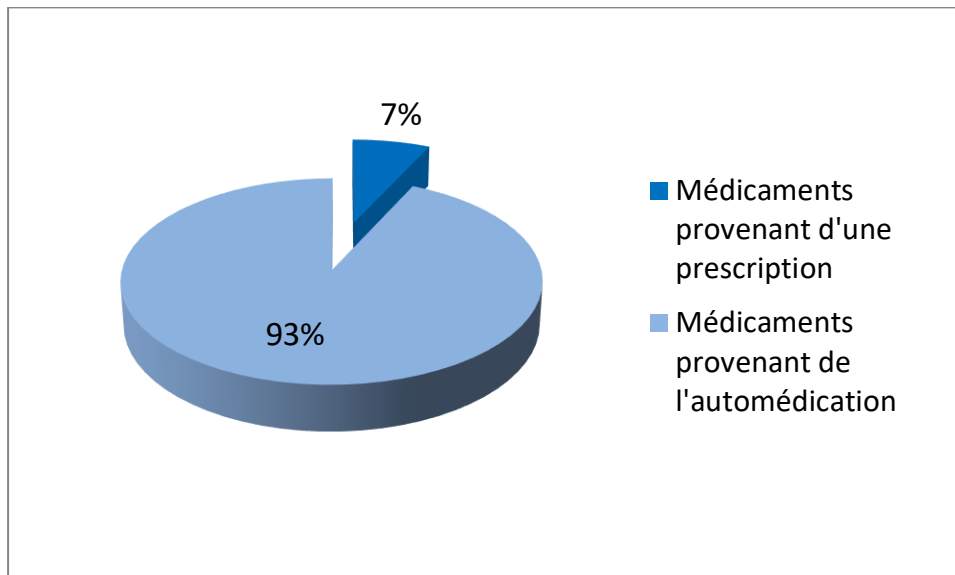


Figure 38 : Répartition de la population selon la provenance des médicaments anticholinergiques

7.1.8 Description des médicaments anticholinergiques

7.1.8.1 Répartition par classes ATC

Quatre classes ATC englobaient les médicaments relevés dans notre étude.

- La classe du système nerveux central représentait 69% (n=20) et se décomposait en quatre sous classe ATC :
 - Les antidépresseurs qui représentaient 44.5% (n=13) de l'ensemble des médicaments responsables de la charge atropinique. Les molécules concernées étaient : l'Amitriptyline 24% (n=7) et la Paroxétine 20.5% (n=6).
 - Les neuroleptiques avec 14% (n=4) de l'ensemble des médicaments relevés étaient représentés par la Risperidone.
 - Les anxiolytiques qui constituent 7% (n=2) de l'ensemble des médicaments relevés étaient représentés par l'Hydroxyzine.
 - Les antalgiques avec 3.5% (n=1) étaient quant à eux représentés par la Codéine.
- La classe du système cardiovasculaire était représentée par le Furosémide 20.5% (n=6).
- La classe du système digestif était représentée par le Lopéramide 7% (n=2).
- La classe du système génito-urinaire et hormones sexuelles était représentée par l'Oxybutynine 3.5% (n=1) (Voir Figure 39).

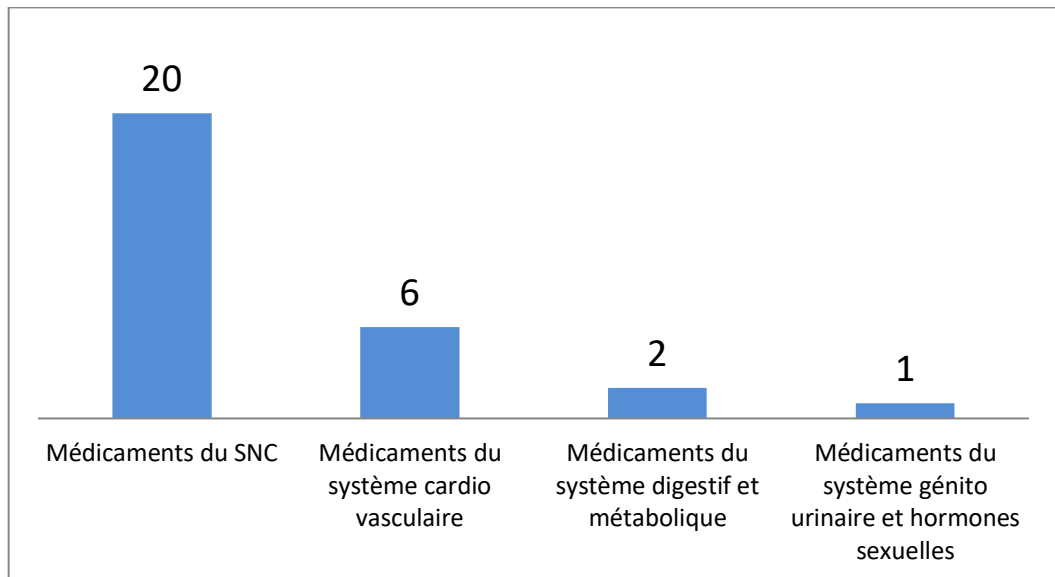


Figure 39 : Répartition de la population selon le nombre de médicaments par classe ATC

7.1.8.2 Répartition des médicaments anticholinergique par score anticholinergique :

La liste finale comportait 29 médicaments dont 13 ayant un score de 1 (45%), 16 ayant un score de 3 (55%). Aucune molécule de score 2 n'a été recensée. Les représentants de chaque score sont illustrés dans la figure suivante.

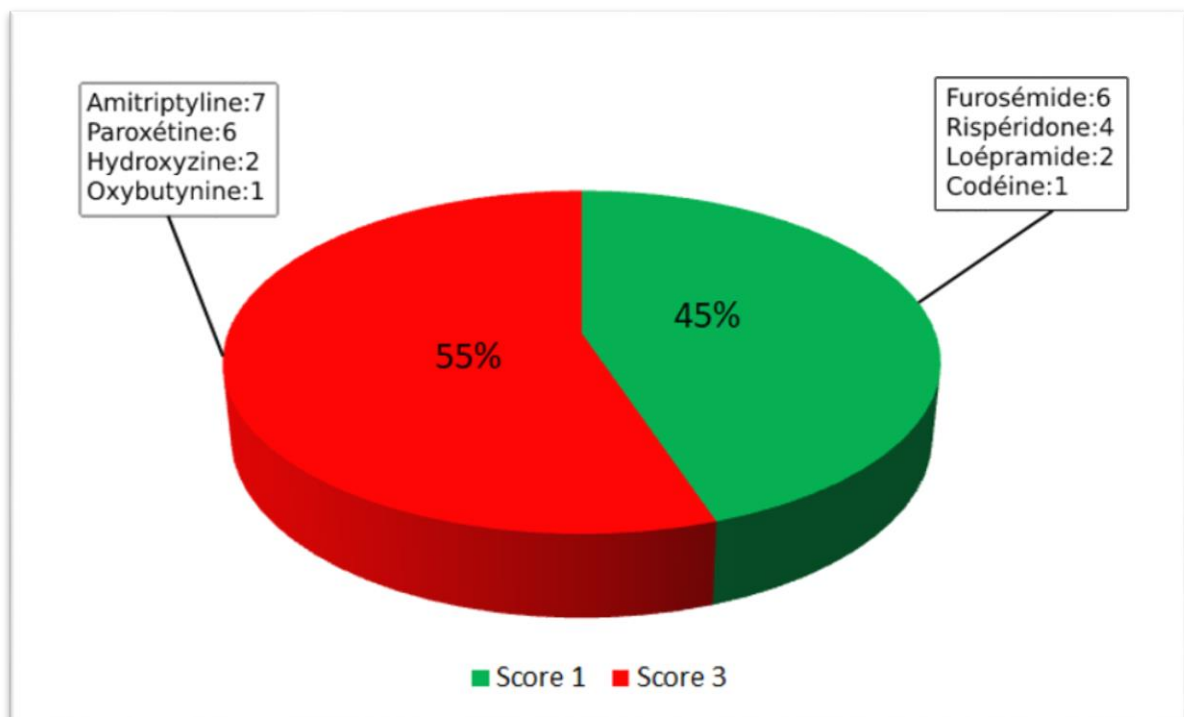


Figure 40 : Répartition de la population selon les médicaments et leur scores anticholinergiques ACB

7.1.8.3 Répartition des médicaments anticholinergiques par score et classe ATC

La Figure ci-dessous représente la répartition des médicaments de notre population par groupe anatomique principal qui correspond au niveau 1 de la classification ATC. Les médicaments de chaque classe sont regroupés selon la couleur attribuée au score anticholinergique correspondant soit à 1, 2 ou 3.

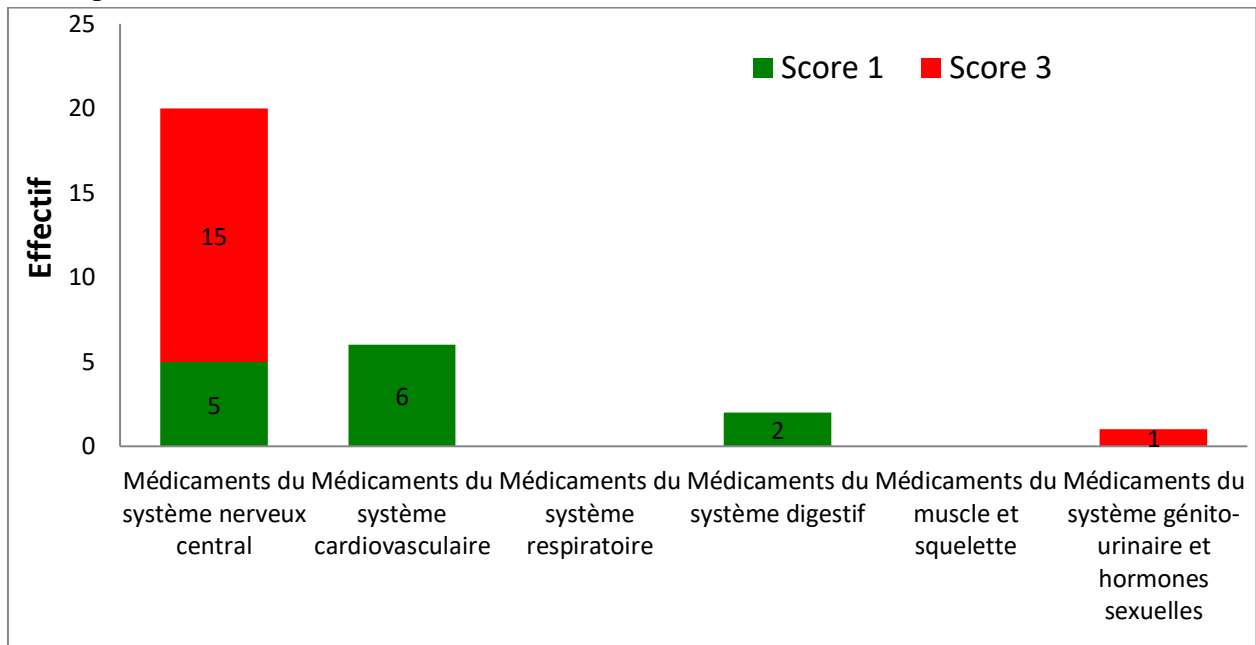


Figure 41 : Répartition de la population selon les scores ACB par classe ATC

7.2 Selon l'échelle CIA

7.2.1 Répartition des scores anticholinergiques

Le score anticholinergique de notre population variait de 0 à 8 avec une moyenne de 1.98 ± 2.293 (Voir Figure 42)

La répartition de nos patients par score anticholinergique était la suivante :

- Seize de nos patients (40%) avaient un score nul.
- Onze de nos patients (27,5%) avaient un score de 1 à 2.
- Six de nos patients (15%) avaient un score entre 3 à 4.
- Sept de nos patients (17,5%) avaient un score supérieur ou égal à 5.

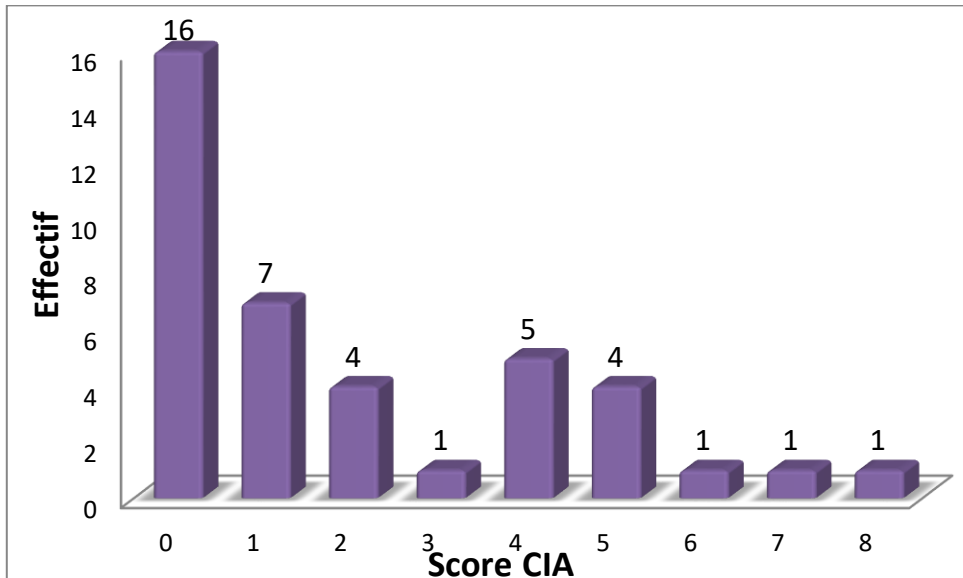


Figure 42 : Répartition de la population selon le score CIA

7.2.2 Présence d'une charge anticholinergique élevée :

La figure ci-dessous montre que sept de nos patients soit 17,5% de notre population avaient une charge anticholinergique élevée (Score CIA supérieur ou égal à 5).

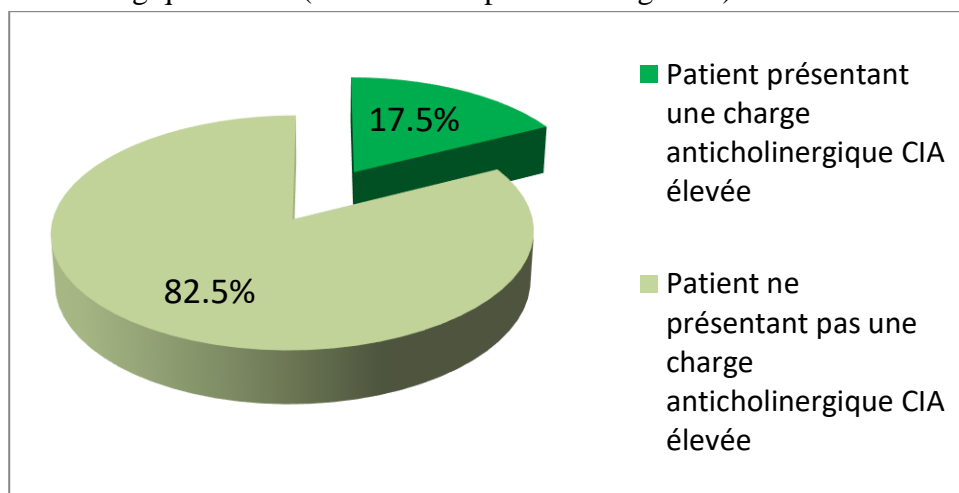


Figure 43 : Répartition de la population selon la présence ou absence d'une charge anticholinergique élevée

7.2.3 Présence des médicaments anticholinergiques :

Parmi les 40 patients, plus de la moitié soit 60% (n=24) prenaient au moins un médicament anticholinergique alors que 40% (n=16) n'en avaient aucun (Voir Figure 44).

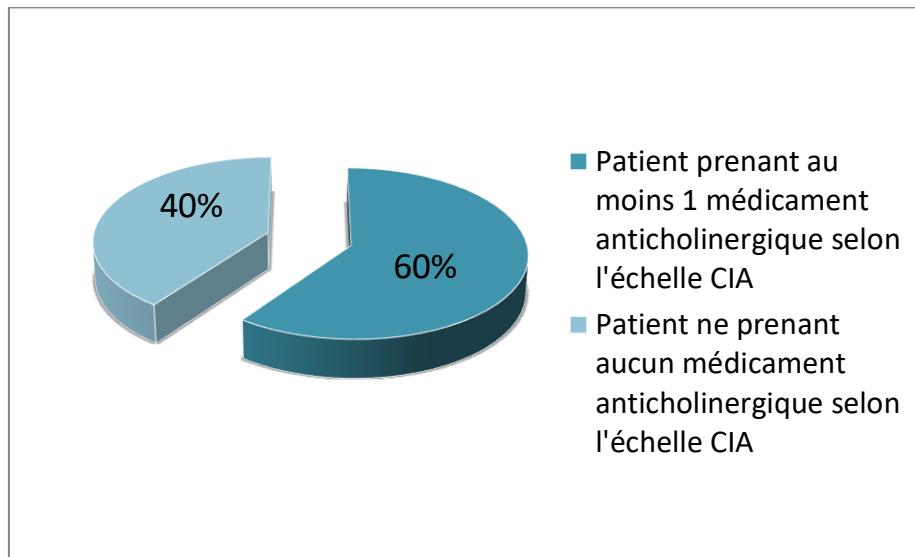


Figure 44 : Répartition de la population selon la présence de médicaments anticholinergiques

7.2.4 Exposition au risque d'interactions anticholinestérasique-anticholinergiques : Parmi les 33 patients qui prenaient un traitement anticholinestérasique, plus de la moitié 58% (n=19) prenait en association au moins un médicament anticholinergique selon l'échelle CIA (Voir Figure 45).

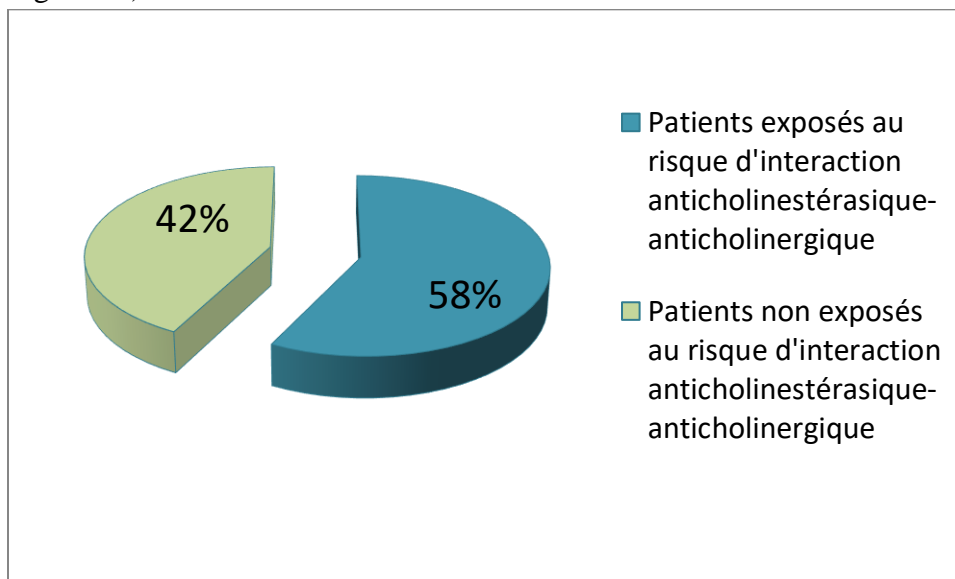


Figure 45 : Répartition de la population selon le nombre de patients prenant un anticholinestérasique et un anticholinergique de l'échelle CIA

7.2.5 Nombre de médicaments anticholinergiques par patient : Au total 49 médicaments étaient identifiés. Le nombre de médicaments anticholinergiques par ordonnance oscillait entre un minimum de 0 et un maximum de 4 avec une moyenne de $1,23 \pm 1,31$.

Quarante pour cent (**n=16**) des patients n'avaient aucun médicament anticholinergique dans leur ordonnance, alors que 15% (**n=6**) étaient sous un minimum de 3 médicaments anticholinergiques (Voir Figure 46).

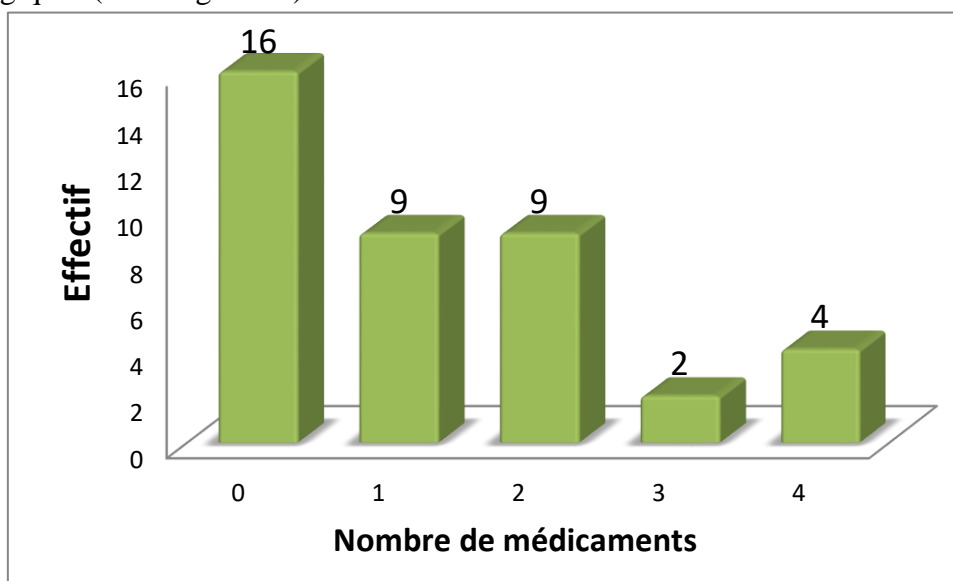


Figure 46 : Répartition de la population selon le nombre de médicaments anticholinergiques par patient

7.2.6 Effet pharmacologique du médicament anticholinergique relevé :

Les 49 médicaments anticholinergiques relevés correspondaient à 20 molécules différentes. Seule l'Oxybutynine 2% (**n=1**) avait une prescription dans le cadre d'un effet anticholinergique antispasmodique recherché. Les 48 (**98%**) médicaments restants avaient un effet anticholinergique latéral (Voir Figure 47).

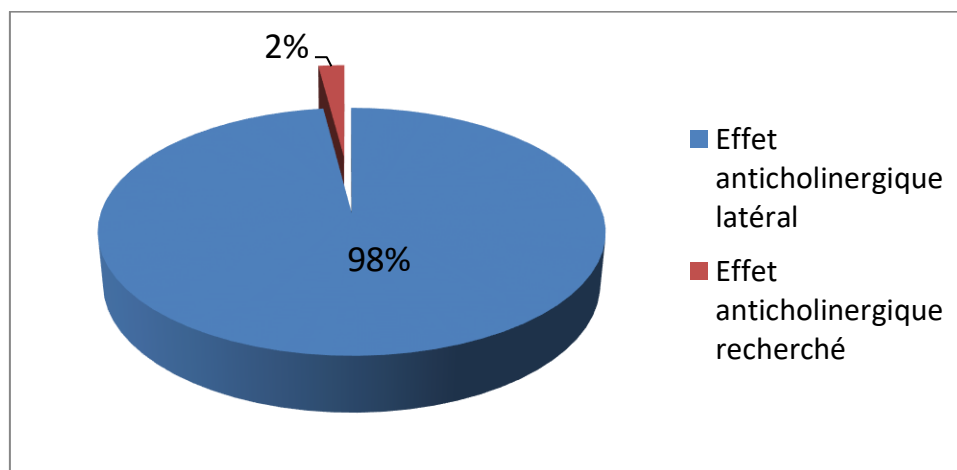


Figure 47 : Répartition des médicaments anticholinergiques selon la nature l'effet pharmacologique

7.2.7 Description de la provenance des médicaments :

Similairement à l'échelle ACB, la grande majorité des médicaments anticholinergiques 92% (**n=45**) émanaient d'une prescription, alors que 8% (**n=4**) seulement provenaient de l'automédication des patients.

La Figure 48 illustre ces résultats.

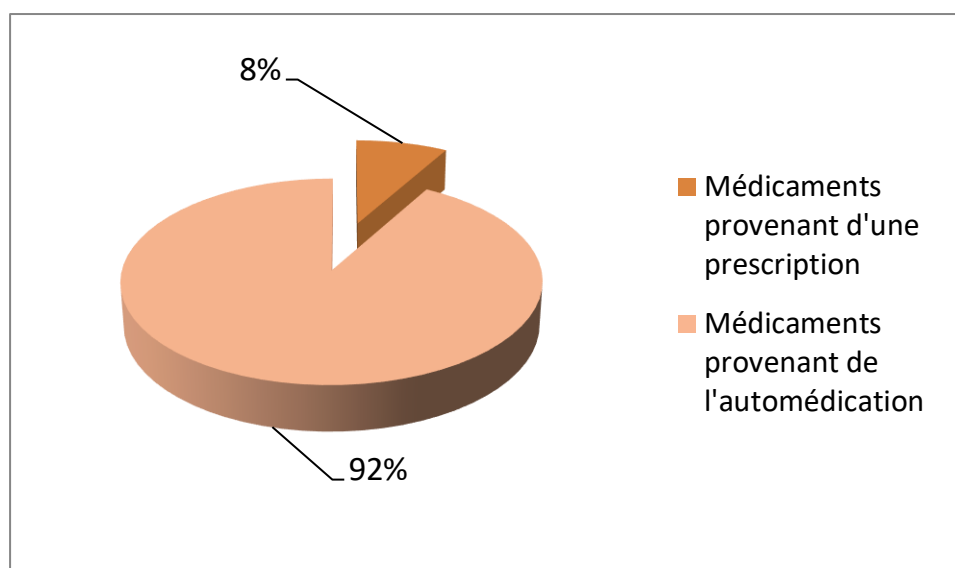


Figure 48 : Répartition de la population selon la provenance des médicaments anticholinergiques

7.2.8 Description des médicaments anticholinergiques

7.2.8.1 Répartition par classes ATC

En prenant compte de tous les médicaments relevés dans notre étude, six classes ATC ont été identifiées :

- Soixante-quatorze pour cent (n=36) étaient des médicaments du SNC :
 - Les antidépresseurs représentaient 34.5% (n=17). Les molécules concernées sont : L'Amitriptyline 14.5% (n=7), la Paroxétine 12% (n=6), la Sertraline 6% (n=3), le Citalopram 2% (n=1).
 - Les antiparkinsoniens représentaient 14.5% (n=7) : la Lévodopa 6% (n=3), la Carbidopa 6% (n=3), l'Entacapone 2% (n=1).
 - Les neuroleptiques avec 14% (n=4) de l'ensemble des médicaments anticholinergiques, étaient représentés par la Rispéridone.
 - Les anxiolytiques représentaient 10% (n=5) : il s'agissait du Lorazépam 6% (n=3) et de l'Hydroxyzine 4% (n=2).
 - Les antalgiques étaient représentés à 4% (n=2) par la Codéine (n=1) et le Tramadol (n=1).
 - Les antiépileptiques 2% (n=1) avaient l'Acide Valproïque comme unique représentant.
- Douze pour cent (n=6) de l'ensemble des médicaments anticholinergiques étaient des médicaments du système cardiovasculaire, le Furosémide était la seule molécule relevée dans cette classe.
- Six pour cent (n=3) étaient des médicaments du système respiratoire représentés par la Triprolidine (n=1), la Pseudoéphédrine (n=1) et la Loratadine (n=1).
- Les médicaments du système digestif et métabolique représentaient 4% (n=2) avec une seule molécule : le Lopéramide.
- Les médicaments du muscle et du squelette étaient représentés par une seule molécule aussi : le Baclofène 2% (n=1).

- Similairement, le système génito-urinaire et hormones sexuelles étaient représentés par un seul médicament : l'Oxybutynine 2% (n=1).
Ci-jointe la figure qui représente la globalité de ces résultats.

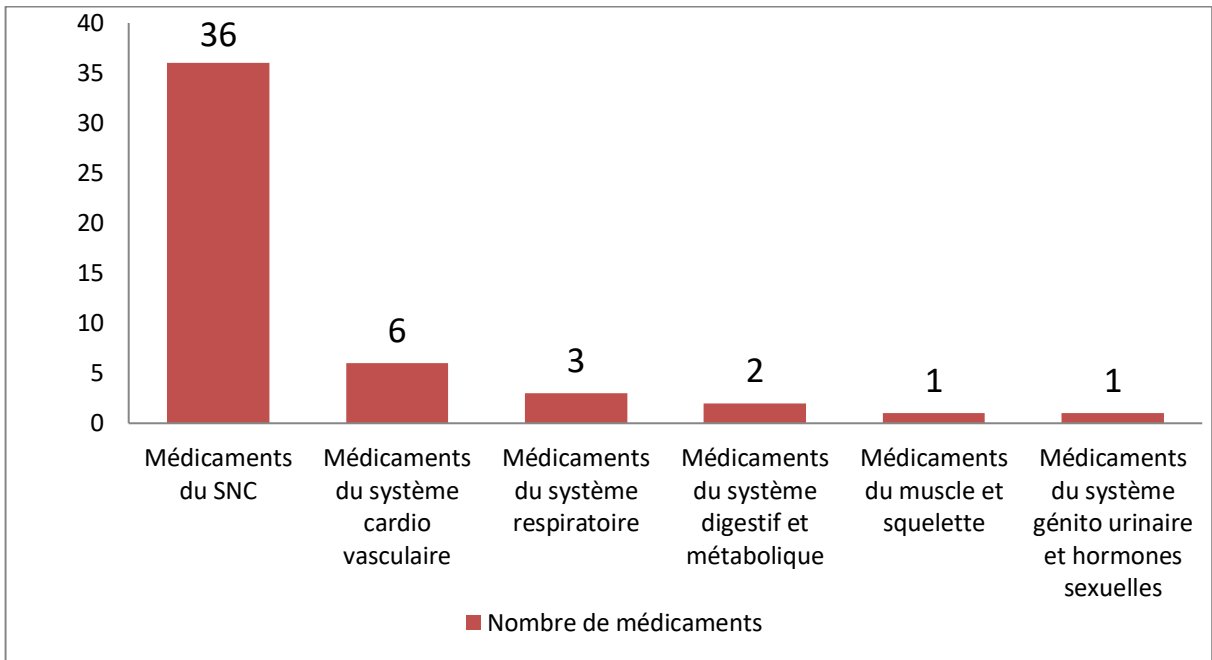


Figure 49 : Répartition de la population selon le nombre de médicaments par classe ATC

7.2.8.2 Répartition des médicaments anticholinergique par score anticholinergique :

Sur les 49 médicaments relevés, 27 (55%) avaient un score de 1, 12 (25%) avaient un score de 2 et 10 (20%) avaient un score de 3. Les représentants de chaque score sont illustrés dans la figure suivante (Voir Figure 50).

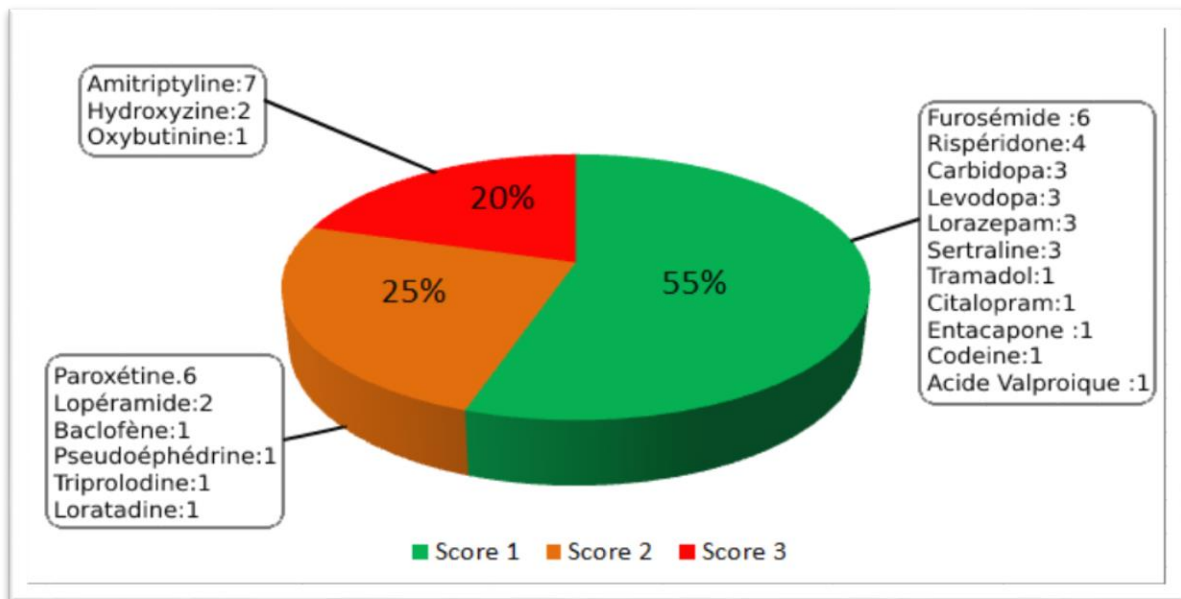


Figure 50 : Répartition de la population selon les médicaments et leur score anticholinergique CIA

7.2.8.3 Répartition des médicaments anticholinergiques par score et classe ATC :

La figure ci-dessous représente la répartition des médicaments de notre population par groupe anatomique principal qui correspond au niveau 1 de la classification ATC. Les médicaments de chaque classe sont regroupés selon la couleur attribuée au score anticholinergique correspondant soit à 1, 2 ou 3 (Voir Figure 51).

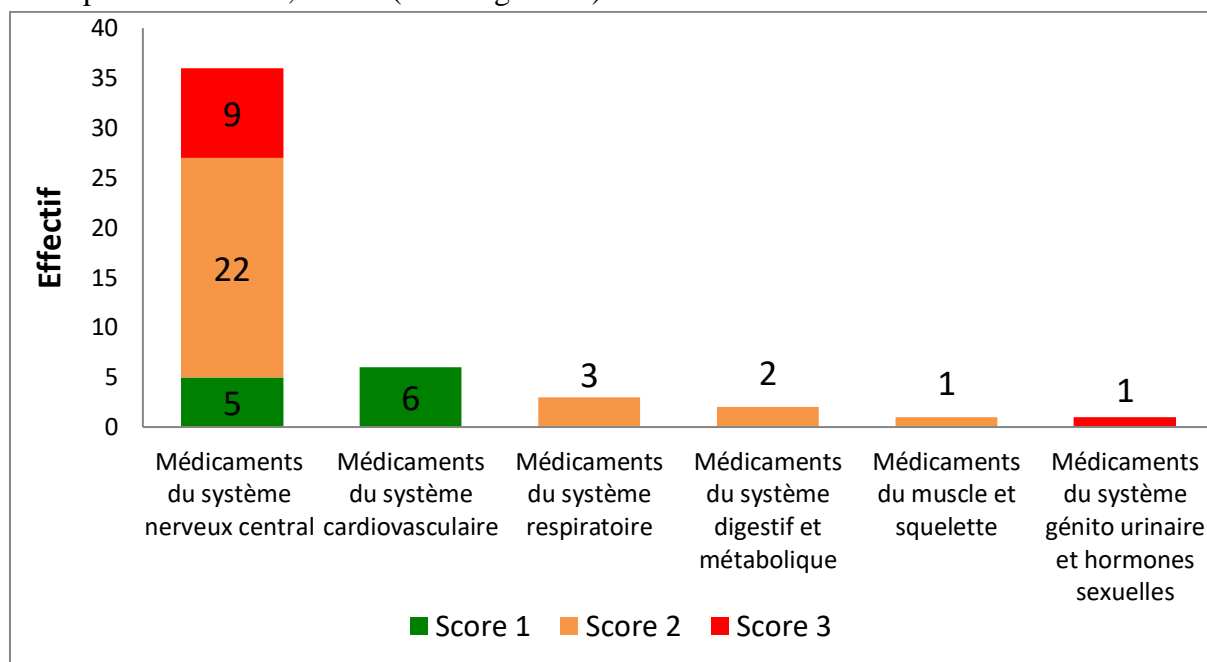


Figure 51 : Répartition de la population selon les scores par classe ATC

8 Objectifs secondaires :

8.1 Facteurs associés à une charge anticholinergique élevée :

8.1.1 Facteurs associés à la variation du score ACB :

Le tableau résume les résultats des tests de corrélation effectués :

Tableau III : Résumé des résultats du Test de Fisher Exact entre les données de l'étude et le score ACB

Variables de l'étude	Score ACB Nul	Score ACB Faible	Score ACB Élevé	p^a	p^b
Genre					
Femme	4	7	5	0.007	0.05
Homme	18	3	3		
Intervalle âge					
Moins de 60 ans	2	1	1	0.356	0.05
61 ans à 70 ans	7	1	0		
71 ans à 80 ans	9	6	3		
Plus de 81 ans	4	2	4		
État civil					
Marié (e)	20	8	4	0.064	0.05
Célibataire	0	0	1		
Veuf (ve)	2	2	3		
Activité professionnelle					
Publique	1	1	1	0.473	0.05
Libérale	4	0	1		
Chômage	8	7	4		
Retraite	9	2	2		
Niveau d'instruction					
Jamais scolarisé	6	7	5	0.271	0.05
Primaire	6	1	0		
Collège	3	1	0		
Secondaire	4	0	2		
Universitaire	3	1	1		
Âge Maladie					
0 à 5 ans	18	8	6	0.318	0.05
5 à 10 ans	3	2	0		
Plus de 10 ans	1	0	2		

Suivi du patient					
Hospitalier	9	6	3	0.633	0.05
Libéral	13	4	5		
Nombre de médicaments					
0-5 médicaments	11	1	2	0.173	0.05
5-10 médicaments	9	6	4		
>10 médicaments	2	3	2		
TrtAchE					
Présence	20	8	5	0.142	0.05
Absence	2	2	3		
EI anticholinergiques					
Présence	14	8	7	0.449	0.05
Absence	8	2	1		
Nombre d'EI anticholinergiques					
Aucun	8	2	1	0.619	0.05
1 à 2 effets	13	7	6		
3 à 4 effets	1	1	1		
Constipation					
Présence	7	3	4	0.668	0.05
Absence	15	7	4		
Xérostomie					
Présence	6	5	4	0.372	0.05
Absence	16	5	4		
Xérophtalmie					
Présence	3	3	2	0.492	0.05
Absence	19	7	6		
Chutes					
Présence	6	3	2	1.000	0.05
Absence	16	7	6		

p^a : seuil de signification des modalités de la variable ; p^b : seuil de signification de la variable (test de Fischer exact)

Le genre était un facteur associé à la variation du score ACB ($p=0,007<0,05$). Le score ACB ne semblait pas être influencé par les autres variables de l'étude ($p > 0,05$).

8.1.2 Facteurs associés à la variation du score CIA :

Le tableau et la figure ci-dessous résume les résultats des tests de corrélation effectués :

Tableau IV : Résumé des résultats du Test de Fisher Exact entre les données de l'étude et le score CIA

Variabiles de l'étude	Score CIA Nul	Score CIA Faible	Score CIA Élevé	p^a	p^b
Genre					
Femme	4	8	4	0.302	0.05
Homme	12	9	3		
Intervalle âge					
Moins de 60 ans	1	2	1	0.23	0.05
61 ans à 70 ans	5	3	0		
71 ans à 80 ans	6	10	2		
Plus de 81 ans	4	2	4		
État civil					
Marié (e)	14	13	5	0.434	0.05
Célibataire	0	0	1		
Veuf (ve)	2	4	1		
Activité professionnelle					
Publique	0	2	1	0.709	0.05
Libérale	3	1	1		
Chômage	7	9	3		
Retraite	6	5	2		
Niveau d'instruction					
Jamais scolarisé	5	9	4	0.053	0.05
Primaire	5	2	0		
Collège	2	2	0		
Secondaire	4	0	2		
Universitaire	0	4	1		
Âge Maladie					
0 à 5 ans	12	15	5	0.199	0.05
5 à 10 ans	3	2	0		
Plus de 10 ans	1	0	2		
Suivi du patient					
Hospitalier	6	9	3	0.768	0.05
Libéral	10	8	4		

Nombre de médicaments					
0-5 médicaments	10	2	2	0.01	0.05
5-10 médicaments	5	12	2		
>10 médicaments	1	3	3		
TrtAchE					
Présence	14	13	6	0.857	0.05
Absence	2	4	1		
EI anticholinergiques					
Présence	11	12	6	0.803	0.05
Absence	5	5	1		
Nombre d'EI anticholinergiques					
Aucun	5	5	1	0.401	0.05
1 à 2 effets	11	9	6		
3 à 4 effets	0	3	0		
Constipation					
Présence	5	6	3	0.910	0.05
Absence	11	11	4		
Xérostomie					
Présence	4	7	4	0.325	0.05
Absence	12	10	3		
Xérophtalmie					
Présence	2	5	1	0.584	0.05
Absence	14	12	6		
Chutes					
Présence	5	5	1	0.803	0.05
Absence	11	12	6		

p^a : seuil de signification des modalités de la variable ; p^b : seuil de signification de la variable (test de Fischer exact)

Le nombre de médicaments pris par le patient était un facteur associé à la variation du score CIA. ($p=0,01<0,05$). Le score CIA ne semblait pas être influencé par les autres variables de l'étude ($p > 0,05$).

8.2 Corrélations entre les deux échelles CIA et ACB :

8.2.1 Corrélation entre les médicaments retrouvés par les deux échelles par classe ATC :

La figure ci-dessous représente la répartition des médicaments selon la classe ATC et le score anticholinergique correspondants.

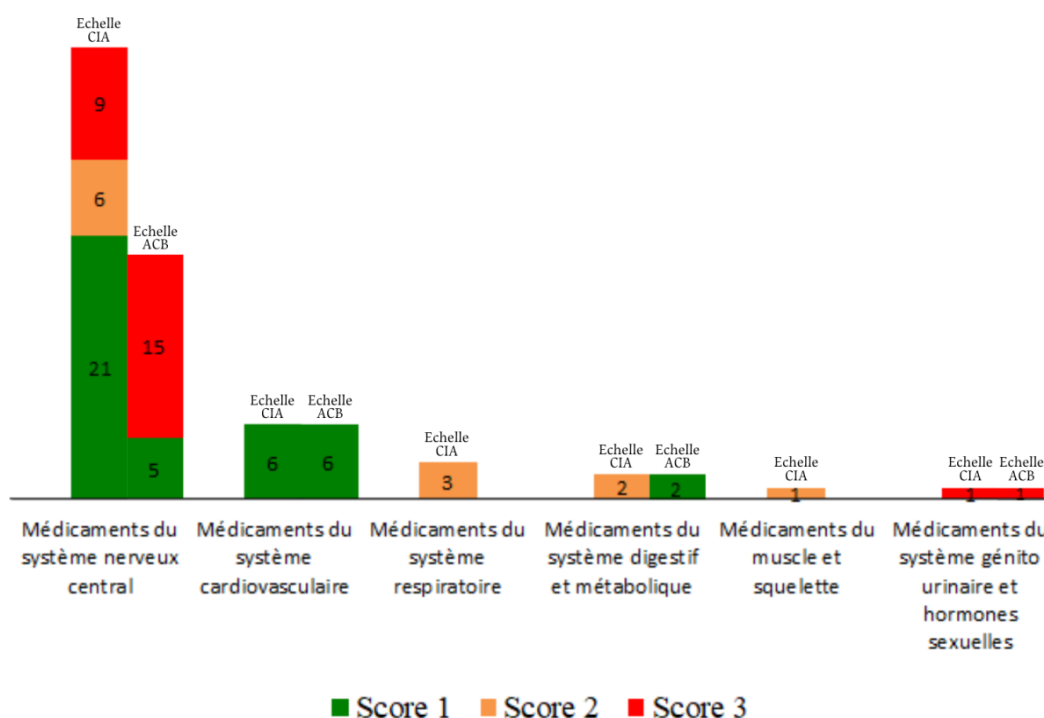


Figure 52 : Répartition des médicaments par classe ATC et score anticholinergique selon les échelles CIA et ACB

De manière globale, l'échelle CIA avait réussi à recenser plus de molécules que l'échelle ACB (49 molécules contre 29).

- Les 2 échelles étaient en accord quant au nombre et au score de médicaments figurant dans les systèmes cardiovasculaire, génito-urinaire, un neuroleptique et un antalgique de la classe du système nerveux central.
- Le Furosémide, scoré 1 par les deux échelles, a été relevé 6 fois dans les prescriptions de nos patients.
- L'Oxybutynine, estimé à fort potentiel anticholinergique par les 2 échelles (score 3), a été relevé une seule fois dans notre population.
- La Risperidone, scoré 1 par les deux échelles, a été relevé 4 fois dans notre population.
- La Codéine, scoré 1 par les deux échelles, a été relevé une fois dans notre population.
- La CIA a réussi à déceler 3 médicaments (Loratadine, Pseudoéphédrine, Triprolidine) dans le système respiratoire, un médicament (Baclofène) dans le système du muscle et du squelette et 16 médicaments du SNC, 3 antiparkinsoniens (3 Levodopa, 3 Carbidopa et 1 Entacapone), deux antidépresseurs (3 Sertraline et 1 Citalopram), un antalgique (1

Tramadol), un antiépileptique (1 acide valproïque) et un anxiolytique (3 Lorazepam), tous n'avaient pas été décelés par l'échelle ACB.

- Dans la classe des médicaments du système nerveux central, l'échelle ACB répertoriait 15 médicaments scorés 3 contre 5 seulement dans l'échelle CIA. Cette différence était due à la Paroxétine relevée 6 fois et scoré 3 par l'échelle ACB et 2 par l'échelle CIA.
- Le Lopéramide était aussi coté différemment : 2 par l'échelle CIA et 1 par l'échelle ACB.

8.2.2 Corrélation entre le nombre de médicaments anticholinergiques retrouvés par les deux échelles :

Le tableau et la figure ci-dessous résume les résultats des tests de corrélation effectués :

Tableau V : Résumé des résultats du test de corrélation entre le nombre de médicaments anticholinergiques pris par le patient, retrouvés par les deux échelles ACB et CIA.

Variables corrélées	R ²	Rho de Spearman	<i>p</i> ^a	<i>p</i> ^b
Nombre de médicaments anticholinergiques ACB pris par le patient X	0.5847	0.805	0.000	0.05
Nombre de médicaments anticholinergiques CIA dans l'ordonnance du patient				

R² : coefficient de détermination ; Rho de Spearman : coefficient de corrélation de Spearman
p^a : seuil de signification des modalités de la variable ; *p*^b : seuil de signification de la variable (test de Spearman)

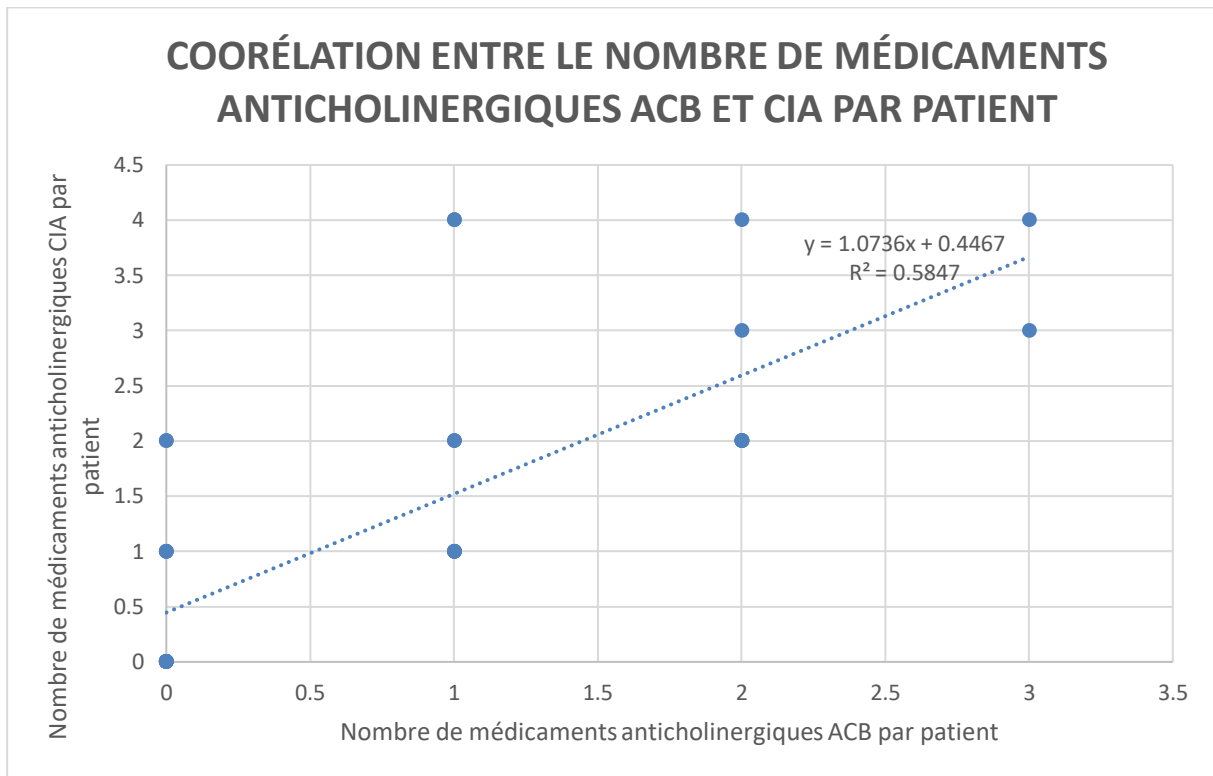


Figure 53 : Représentation graphique de la courbe de régression linéaire entre le nombre de médicaments anticholinergiques pris par le patient, retrouvés par les deux échelles ACB et CIA.

Il existait une corrélation entre le nombre de médicaments anticholinergiques par patient obtenu avec l'échelle ACB et celui obtenu avec l'échelle CIA comme en témoignait les résultats retrouvés : Rho de Spearman = 0.805 - $R^2 = 0.5847$.

8.2.3 Corrélation entre les scores anticholinergiques retrouvés par les deux échelles :

Le tableau et la figure ci-dessous résume les résultats des tests de corrélation effectués :

Tableau VI : Résumé des résultats du test de corrélation entre le score ACB et le score CIA pris par le patient

Variables corrélées	R^2	Rho de Spearman	p^a	p^b
Score ACB X Score CIA	0.7349	0.855	0.000	0.05

R^2 : coefficient de détermination ; Rho de Spearman : coefficient de corrélation de Spearman
 p^a : seuil de signification des modalités de la variable ; p^b : seuil de signification de la variable (test de Spearman)

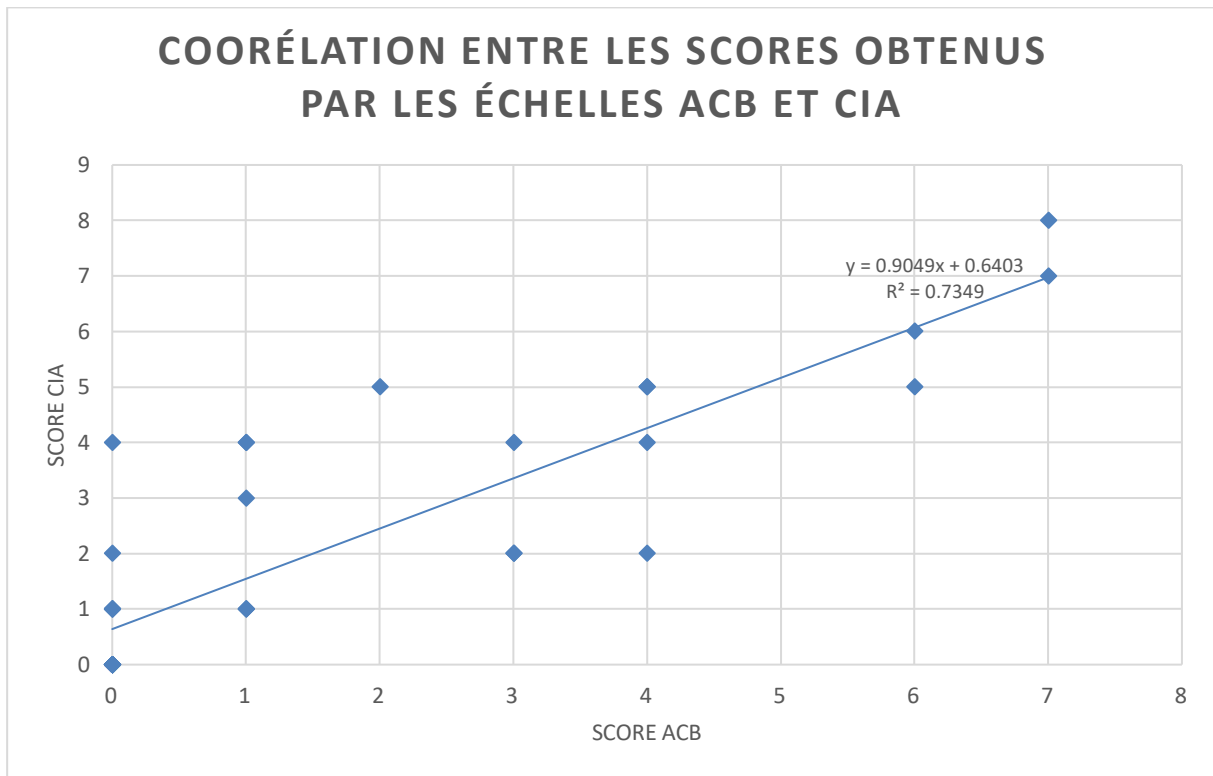


Figure 54 : Représentation graphique de la courbe de régression linéaire entre le score ACB et le score CIA enregistrés par le patient

Il existait une forte corrélation entre les scores obtenus avec l'échelle ACB et ceux obtenus avec l'échelle CIA comme en témoignait les résultats retrouvés (Rho de Spearman = 0.855- $R^2 = 0.7349$).

8.2.4 Corrélation entre la présence du risque anticholinergique par les deux échelles :
Le tableau résume les résultats des tests de corrélation effectués :

Tableau VII : Résumé des résultats du test de corrélation entre la présence d'une charge anticholinergique avec les deux échelles

Variables corrélées	Rho de Spearman	p^a	p^b
Présence d'une charge anticholinergique ACB élevée X			
Présence d'une charge anticholinergique CIA élevée	0.757	0.000	0.05

Il existait une forte corrélation entre la présence d'une charge anticholinergique élevée avec l'échelle ACB et celle obtenue avec l'échelle CIA comme en témoignait les résultats retrouvés (Rho de Spearman = 0.757).

Le tableau croisé résume les concordances et les discordances entre les deux échelles :

Tableau VIII : Tableau croisé résumant les résultats de la présence ou l'absence d'une charge atropinique élevée avec les deux échelles

Tableau croisé		Présence d'une charge anticholinergique ACB élevée		
		Présence	Absence	Total
Présence d'une charge anticholinergique CIA élevée	Présence	6	1	7
	Absence	2	31	33
	Total	8	32	40

Cette corrélation a été confirmée par le tableau croisé qui montre que **37** patients parmi les 40 étaient jugés de la même façon par les deux échelles en termes de présence ou d'absence du risque anticholinergique.

PARTIE 3 : Discussion

Contexte et rappel des objectifs :

Au cours des deux dernières décennies, de nombreuses études épidémiologiques ont mis en exergue une panoplie de facteurs de risque modifiables impliqués dans les démences en général et la MA en particulier, tels que le manque d'activité physique et cognitive, la présence de comorbidités cardiovasculaires et l'exposition aux médicaments anticholinergiques. Bien que la population Alzheimer présente une polymédication marquée, peu d'études ont évalué l'exposition aux médicaments anticholinergiques au sein de cette population (152). L'identification et la caractérisation du risque anticholinergique pourrait permettre à terme de retarder le déclin cognitif et de prolonger l'autonomie des patients (15) (153-155).

Les chiffres et les prévisions de chiffres d'incidence de la Maladie d'Alzheimer et des autres démences en Afrique du Nord pour les prochaines années sont particulièrement préoccupants (156, 157). Nous ne disposons cependant d'aucune donnée sur la prévalence du risque anticholinergique chez la population Alzheimer en Algérie.

Notre étude vise de ce fait, à évaluer la charge anticholinergique au sein de la population Alzheimer de la wilaya de Tlemcen et d'être ainsi l'étude précurseur en Algérie dans ce domaine de recherche.

Points forts et points faibles de l'étude :

Notre étude est la première du genre en Algérie. Cette thématique n'ayant jamais été traitée, nos résultats devraient permettre d'ouvrir la voie à des études beaucoup plus poussées autour de l'usage des anticholinergiques au sein de la population Alzheimer.

L'évaluation de la charge anticholinergique a été réalisée en utilisant deux échelles distinctes, l'échelle ACB et l'échelle CIA. Cette dernière a été utilisée dans sa version la plus récente datant de décembre 2021. Cet usage a été rendu possible grâce à une correspondance fructueuse avec l'un de ses concepteurs (Annexe IX).

La récolte des données a été effectuée grâce à des entretiens directs ou par téléphone avec l'entourage des patients. Nous avons donc pu orienter et expliquer nos questions et ainsi éviter un éventuel biais d'information causé par une mauvaise compréhension de la question. Cela nous a également permis de nous assurer de récolter toutes les données nécessaires à la réalisation de l'étude. Cet aspect distingue notre étude de celles effectuées à travers des bases de données.

Le contexte Covid-19 a néanmoins eu un retentissement direct sur notre processus de recrutement, dû principalement à la réadaptation du fonctionnement des structures hospitalières pour faire face à la pandémie (Fermeture du service de Neurologie), mais aussi à la diminution

du nombre de consultations au niveau des établissements hospitaliers à cause du risque infectieux considérable. Le nombre total des patients recrutés a été de ce fait fortement revu à la baisse et a atteint n=40 patients recrutés. En plus de l'effectif relativement faible, le caractère transversal de notre étude est une faiblesse. Nous avons étudié les médicaments pris par les patients au moment de l'inclusion. Or, ceux-ci peuvent évoluer au cours du temps significativement. À noter également, que nous n'avons pas pris en compte la date à laquelle chaque médicament a été instauré, le recueil de cette donnée aurait été exposé dans notre cas à un conséquent biais de mémorisation.

Notre étude comportait un biais de sélection car le consentement éclairé était un critère d'inclusion au sein de notre population d'étude. La sélection étant donc effectuée sur base de volontariat, la représentativité de l'échantillon par rapport à la population Alzheimer n'a donc pas pu être garantie.

Bien que présentant d'innombrables avantages, la réalisation d'enquêtes à l'aide de questionnaires peut également entraîner un biais de mémorisation si le sujet donne une réponse erronée du fait d'un oubli.

Un biais de déclaration a été décelé durant la réalisation de l'étude. L'enquêteur se situant en face du patient, certains patients semblaient gêner de communiquer les molécules prises en automédication, ce qui a pu causer une sous-évaluation de la charge anticholinergique.

Faute de centre de pharmacovigilance, l'étude d'imputabilité des effets indésirables n'a pu être effectuée. Les effets indésirables anticholinergiques ont donc été assimilés aux manifestations cliniques correspondantes sans prendre en compte le biais de confusion avec les symptômes d'éventuelles pathologies sous-jacentes ou les effets d'autres médicaments pris par le patient.

Résultats généraux :

Sur les 40 patients recrutés pour notre étude, 40 % seulement étaient des femmes. Notre résultat se démarque de bon nombre d'études occidentales et asiatiques où la prédominance féminine se stabilise autour de 60% au sein de la population Alzheimer (18, 158, 159). Au Maroc, une étude portant sur une population souffrant de la MA a retrouvé une très légère prédominance féminine (160), alors qu'en Tunisie, une légère prédominance masculine a été recensée (161). Une tendance inversée est également rapportée dans une étude menée à Sidi-Bel-Abbès (162). Ces résultats retrouvés dans les pays voisins corroborent les nôtres. Cette discordance pourrait être expliquée par le fait que les femmes sont moins enclines à consulter pour ce genre de pathologies dans nos sociétés ou à refuser de participer à ce genre d'études à cause du caractère jugé tabou des maladies neurodégénératives.

Les âges extrêmes oscillaient de 52 à 94 ans. L'âge moyen dans notre population est de 73.72 ans \pm 9.71 ans, ce qui est relativement bas par rapport à la plupart des études rencontrées dans

la littérature (56, 152, 163). En revanche, certaines données de la bibliographie vont dans le sens de nos résultats et retrouvent des moyennes d'âge plus basses (158). Cette tendance, également retrouvée lors de deux études portant sur des populations Alzheimer à Sidi Bel Abbés et au Maroc, semble s'expliquer par la faible espérance de vie moyenne comparée aux pays occidentaux et aux difficultés de déplacement rencontrées par les patients au-delà d'un certain âge (160, 162).

Les 40 patients recrutés étaient sous au moins un traitement spécifique de la MA à l'inclusion ce qui diffère de la tendance rencontrée dans plusieurs études : entre 20 et 30% de patients ne sont sous aucun traitement spécifique de la Maladie d'Alzheimer au moment de leur recrutement (6) (18). En effet, en 2016, après réévaluation de la balance bénéfice-risque de l'ensemble des médicaments anti-Alzheimer par la Commission de la transparence, la Haute autorité de santé (HAS) a finalement reconnu que ces médicaments n'avaient pas de place dans la prise en charge de la MA et a demandé leur déremboursement. La tendance actuelle est de se concentrer sur l'aide à l'organisation du quotidien, le maintien d'activité, l'accompagnement et l'aide de l'entourage (164).

Notre étude rapporte notamment une forte proportion de patients avec au moins un IAChE (82.5%). Ce résultat est significativement haut par rapport à ceux retrouvés lors des études britannique et colombienne, qui rapportent une proportion de 47% (6) (18), mais se rapproche du résultat décrit par une étude suédoise (75.4 %) (165). Parmi ces molécules, le Donépézil et ses associations sont les plus prescrits, suivis de la Mémantine et de la Rivastigmine, résultats que nous avons également retrouvé dans une étude française (159) et qui confirment les similitudes entre les choix de prescription en Algérie et dans l'Hexagone. Notons tout de même une différence importante avec l'étude française, qui rapporte que l'association la plus utilisée est celle de la Mémantine avec un IAChE alors que l'association la plus fréquemment rencontrée dans notre étude est celle de deux IAChE (Donépézil et Rivastigmine). Cette association figure parmi les associations dangereuses à éviter car elle potentialise le risque de des troubles neuropsychiques ; des troubles cardiaques, dont des bradycardies, des malaises et des syncopes, et des troubles de la conduction cardiaque (166).

Le nombre moyen de médicament pris par patient variait de 1 à 16 médicaments, avec une moyenne de 7.13 ± 3.4 . Les différentes études rapportent des chiffres oscillants entre 3 et 6 médicaments en moyenne (6) (159) (167). Ce chiffre plus élevé, que l'intervalle cité peut s'expliquer par la forte consommation algérienne en médicaments due aux habitudes de prescription. Autre hypothèse pouvant justifier cette moyenne élevée, la méthodologie suivie durant notre étude consiste à recenser les molécules prises en automédication en plus de celles

prescrites. Intuitivement, le nombre de médicaments moyen sera donc plus élevé en comparaison aux autres études à partir du moment où celles-ci se limitaient aux molécules prescrites.

Exposition anticholinergique :

Nous avons observé différents résultats selon l'échelle utilisée ; avec la classification ACB 45% des prescriptions contenaient au moins un médicament anticholinergique par rapport à 60% avec l'échelle CIA. La moitié d'entre elles comportaient un seul médicament anticholinergique, l'autre moitié comportait plus de deux anticholinergiques.

Différentes études se sont intéressées aux pourcentages d'exposition anticholinergique chez les patients souffrant de démences et de troubles cognitifs, les résultats variaient de 21% à 69%. Cette différence peut être expliquée par l'utilisation de différentes échelles pour la mesure de la charge anticholinergique, considérant la variabilité des médicaments inclus dans chaque échelle (12, 20, 21, 168).

En effet, une étude espagnole a tenté d'évaluer la charge anticholinergique en utilisant neuf échelles différentes chez la même population de patients souffrant de démences, les résultats variaient de 36.3% à 69.0% (169).

Cependant, parmi ces études, nous avons retrouvé quatre ayant utilisé l'échelle ACB utilisée lors de notre étude, un essai portant sur la population thaïlandaise a retrouvé un pourcentage de 31,6% (20), une autre faite en Colombie a révélé un pourcentage de 22,9% (18). Une troisième étude a retrouvé 27,9% de prescriptions comportant au moins un médicament anticholinergique chez les patients irlandais souffrant d'Alzheimer (21). Une quatrième étude réalisée auprès des patients suédois souffrant de démence retrouve 38,2% d'exposition (19).

Tous ces pourcentages d'exposition sont en dessous du notre, nos patients sont donc plus exposés que ceux de la littérature. Ceci est dû en partie à l'habitude algérienne de consommer beaucoup de médicaments ainsi qu'au nombre important de spécialités contenant des molécules anticholinergiques et/ou sédatives sur le marché algérien, expliquant l'exposition importante de nos patients par rapport à la littérature.

Ce constat est confirmé par la supériorité de notre score ACB moyen qui était de 1,48 par rapport à ceux de la population espagnole 1,08 (22), de la population colombienne 0,51 (18) et de la population suédoise 0,67 (19).

Un score ACB ≥ 2 a été corrélé à un risque de surmortalité et de survenue de troubles cognitifs (19), ils ont été 30% de notre population à franchir ce seuil, contre 24% de la population colombienne et 15,91% de la population irlandaise (18, 21).

Selon l'échelle ACB, ils étaient près d'un tiers à se voir prescrire au moins un médicament anticholinergique scoré 3 au sein de notre population, contre 10,6% de la population irlandaise et 11,6% de la population colombienne, quatre d'entre eux étaient sous deux médicaments anticholinergiques scoré 3, les études irlandaise et colombienne n'en ont dénombré aucun (18, 170) ceci témoigne de la prévalence conséquente des prescriptions de médicaments fortement anticholinergiques (score 3) au sein de notre population.

Concernant la présence d'interaction pharmacodynamique entre les anticholinergiques et les anticholinestérasiques, 39% de notre population y étaient exposées. Le risque étant de réduire l'efficacité de l'anticholinestérasique via l'antagonisme de récepteurs de l'acétylcholine par l'anticholinergique, ce qui minimise l'efficacité clinique de la thérapie et augmente le risque de survenue des effets indésirables. Ce risque est plus élevé que ceux retrouvés dans la population colombienne (7.8%) (18) et dans la population allemande (6,9%) (154). Néanmoins, nos chiffres se rapprochent de deux études menées aux USA 35.4% et 33% (171, 172). Ces variabilités pourraient être associées à une différence de système de santé, l'accès aux médicaments, caractéristiques des patients ou les habitudes de prescription des médecins.

L'étude colombienne est la seule à avoir détaillé la proportion des médicaments consommés par les patients Alzheimer avec l'échelle ACB, parmi eux 80% sont sous un seul médicament anticholinergique contre 50% de notre population, dans la même lignée, ils sont seulement 3,5% à avoir trois médicaments anticholinergiques dans leurs prescriptions contre 11% dans notre étude, confirmant l'exposition importante de notre population (18). Parmi ces médicaments, un seul a été prescrit pour son indication anticholinergique (l'Oxybutynine pour son action antispasmodique), ce qui représente 2% selon l'échelle CIA et 3,5% selon l'échelle ACB de l'ensemble des médicaments anticholinergiques relevés, rejoignant les proportions relevées dans l'étude française où ce type de médicament est très peu retrouvé comparé aux médicaments dont l'effet atropinique est latéral (3,2% pour la classification ADS et 3,3% pour la classification de Duran) (12).

Les antispasmodiques anticholinergiques constituent un traitement efficace de l'hyperactivité vésicale, cependant, leur prescription chez les patients atteints d'Alzheimer doit donc être discutée notamment en fonction de la charge anticholinergique totale. Les molécules à faible passage de la BHE et celles ayant démontré une bonne tolérance dans cette population (Fésotérodine, Solifénacine, Trospium Chloride) sont à privilégier chez ces patients (173). Parmi ces alternatives, seule la Solifénacine existe en Algérie.

Quatre molécules anticholinergiques ont été relevées dans le cadre de l'automédication correspondant à 3 médicaments (2 Lopéramide, 1 Pseudoéphédrine et 1 Triprolidine), ils ont

un poids anticholinergique scoré 2. Ces médicaments sont pris sans l'accord du médecin et peuvent provoquer des effets indésirables ou des interactions avec les traitements anti-Alzheimer en place.

Le Lopéramide fait partie des médicaments « plutôt inapproprié » chez le sujet âgé, outre son effet anticholinergique, des effets cardiaques incluant un allongement de l'intervalle QT et du complexe QRS ainsi que des torsades de pointes ont été rapportés lors de surdosage, mieux vaut privilégier en première intention le racécadotril (TIORFAN®) ou le diosmectite (SMECTA®) (174).

La Pseudoéphédrine, est un sympathomimétique vasoconstricteur. Outre son effet anticholinergique, Il expose à des troubles cardiovasculaires graves voire mortels (poussées hypertensives, accidents vasculaires cérébraux, troubles du rythme cardiaque particulièrement des fibrillations auriculaires), des colites ischémiques et des neuropathies optiques ischémiques, effets indésirables disproportionnés pour un médicament destiné à soulager des troubles bénins et d'évolution rapidement favorable tels que ceux du rhume et dont l'efficacité par voie orale n'est pas solidement démontrée, les lavages de fosses nasales au sérum salé constituent une alternative thérapeutique plus sûre (175).

La Triprolidine est un antihistaminique de première génération, sédatif et anticholinergique, des données expérimentales et humaines ont mis en évidence un risque potentiel de troubles du rythme cardiaque, s'y ajoutent des effets indésirables sédatifs et atropiniques, mieux vaut utiliser des médicaments antihistaminiques H1 de deuxième génération connus depuis longtemps et peu sédatif tels que la Cétirizine et la Loratadine (176).

Dans le même cadre de l'automédication, l'Oxoméazine a été relevée deux fois, elle n'est cotée dans aucune des deux échelles utilisées, ceci peut s'expliquer par le fait que les échelles CIA et ACB reposent principalement sur la liste actualisée de Duran et al. qui est d'origine anglo-saxonne. L'absence de ces médicaments dans la liste actualisée peut donc s'expliquer simplement par une différence des pharmacopées françaises et anglo-saxonnes. Ceci peut mener à une sous-estimation du poids anticholinergique de nos patients.

Pour leurs études, plusieurs auteurs français ont enrichi les échelles par des médicaments ayant des propriétés atropiniques de la liste de M-L Laroche des médicaments potentiellement inappropriés chez les personnes âgées, adaptée à la pratique médicale française, dont l'Oxoméazine qui a été cotée score anticholinergique 3 (146, 177).

La classe ATC la plus représentée dans notre étude concerne les médicaments du système nerveux (69% selon l'échelle ACB et 74% selon l'échelle CIA), Ceci corrobore les résultats de l'étude mesurant la charge anticholinergique chez la population Alzheimer de France, de

Thaïlande, de Colombie, d'Irlande et de la Corée du sud où la classe du SNC était prépondérante au sein des médicaments anticholinergiques relevés (12, 18, 20, 21, 169, 178).

L'Amitriptyline est en tête de liste, 7 de nos patients (17,5%) ont été exposés. Ceci a été retrouvé au sein de la population sud-coréenne où 20,4% des patients Alzheimer y étaient exposés (178). En contraste, les résultats des autres études mettaient au premier plan la Quétiapine, neuroleptique doué de propriétés antidépressives (18, 21)

Dans notre étude, la classe SNC est majoritairement constituée par les antidépresseurs (13 selon l'ACB contre 17 selon la CIA), la différence est surtout due à la Sertraline (3 cas) et au Citalopram (1 cas) qui sont considérés anticholinergiques selon la CIA mais non anticholinergiques selon l'ACB.

Une robuste association a été retrouvée entre l'exposition aux antidépresseurs de score 3 et le risque de survenue de démence (179), l'Amitriptyline ainsi que tous les antidépresseurs tricycliques ne sont pas recommandés chez la population Alzheimer à cause de leurs effets anticholinergiques, elle a été prescrite chez 7 de nos patients.

La Sertraline, l'Escitalopram et le Citalopram sont les mieux chez la population Alzheimer. Les autres inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine dont la Paroxétine sont inhibiteurs du cytochrome P450 2D6 et présentent donc un risque d'interactions médicamenteuses avec les anticholinestérasiques. Trois de nos patients étaient exposés à l'association Paroxétine + IACHÉ.

La Sertraline est plus recommandée à cause des problèmes cardiaques que peuvent engendrer l'Escitalopram et le Citalopram (180).

La Mirtazapine peut être utilisée pour ses propriétés antidépressives chez les patients Alzheimer souffrant d'insomnie afin de limiter l'ajout de benzodiazépine ou d'hypnotique grâce à ses propriétés sédatives. Cela permet de répondre aux comportements « agités » des patients (181). Les neuroleptiques sont représentés par la Risperidone qui a été relevée 4 fois uniquement par l'échelle CIA (score 1), ce qui semble cohérent conformément aux recommandations de la HAS qui bannit l'utilisation des neuroleptiques de première génération chez les patients Alzheimer (163).

Bien que la prescription de la Risperidone soit en accord avec son AMM (Autorisation de mise sur le marché) qui dispose d'une indication pour traiter les troubles psychotiques liés à la maladie d'Alzheimer, cette indication est limitée à 6 semaines, or nous n'avons pas pu avoir de données exhaustives sur les durées de prescription bien que le nombre de nos patients eux ont déclaré des périodes de plusieurs mois qui sont beaucoup plus longues que celles recommandées.

Les anxiolytiques ont été dénombrés 2 fois selon l'ACB contre 5 fois selon la CIA, la différence est due au Lorazépam (3 cas) qui est considéré anticholinergique score 1 selon la CIA mais non anticholinergique selon l'ACB, l'Hydroxyzine (2 cas) est cotée score 3 selon les deux échelles. Les anxiolytiques sédatent beaucoup les patients Alzheimer et rendent encore plus confus ceux présentant des troubles neurocognitifs. D'autant plus que dans cette population, les antidépresseurs et les antipsychotiques potentialisent ces effets. C'est pour cela qu'il faut les moduler et privilégier les benzodiazépines à demi-vie courte dont le seul représentant sur le marché algérien est le Lorazepam. En revanche, les autres molécules notamment l'Hydroxyzine qui est souvent consommée dans le cadre de l'automédication sont à bannir de chez la population Alzheimer à cause de leur fort potentiel anticholinergique (182, 183).

Facteurs corrélés à une charge anticholinergique élevée :

Au sein de notre échantillon, les femmes sont significativement plus exposées à une charge anticholinergique ACB par rapport aux hommes. Cette forte exposition est confirmée dans une étude allemande qui a porté sur plus de 16 millions de personnes issues de la population générale (184). L'étude rapporte ainsi une prévalence plus élevée de la charge anticholinergique (Score ACB \geq 3) au sein de la population féminine dans toutes les tranches d'âges étudiées. Notre résultat est d'autant plus pertinent car il est retrouvé au sein d'une population avec une prédominance masculine (40% de femmes seulement). Aucune corrélation significative avec le genre n'a cependant été retrouvée pour l'évaluation de la charge anticholinergique avec l'échelle CIA. Une étude britannique, qui a utilisé une échelle différente de l'échelle ACB au sein d'une population Alzheimer, n'a pas retrouvé de corrélation avec le genre (6).

L'âge ne semble pas influencer la charge anticholinergique évaluée grâce aux deux échelles dans notre population. Plusieurs études ont cependant retrouvé une charge anticholinergique plus élevée chez les patients plus âgés avec l'échelle ACB (167) (18). La faible taille de notre échantillon pourrait expliquer la discordance de ces résultats. Une étude française, qui a utilisé l'échelle ADS et la liste de Duran n'a retrouvé aucune différence de charge anticholinergique au sein des différentes tranches d'âges (159).

Le nombre de médicaments ne semble pas non plus influencer la charge anticholinergique ACB au sein de notre population d'étude. Ce résultat ne correspond pas aux données de la littérature qui rapportent une charge anticholinergique ACB plus élevée chez les patients prenant plus de médicaments (167). Néanmoins, l'échelle CIA recense une augmentation de la charge anticholinergique avec l'élévation du nombre de médicaments. Un résultat également retrouvé avec les échelles Anticholinergic Burden Score (ABS) (6), ADS et la liste Duran (159). Il est cependant difficile de comparer principalement à cause de la grande hétérogénéité entre les différentes échelles atropiniques (185).

Les valeurs de la charge anticholinergique retrouvées par les deux échelles utilisées ne semblent pas influencer l'apparition d'effets indésirables anticholinergiques. Malgré l'usage d'échelles différentes, une étude française a fait le même constat (159).

Les résultats retrouvés dans notre étude ne sont que des associations or ils permettent uniquement de dire que les patients de sexe féminin et prenant plus de médicaments présentent une charge anticholinergique significativement plus élevée par rapport respectivement aux patients de sexe masculin et ceux prenant moins de médicaments. Aucune causalité ne peut être évoquée à cause de la nature du schéma épidémiologique de notre étude.

Corrélations entre les deux échelles CIA et ACB

Une revue systématique datant de 2015 a montré que l'échelle ACB était la plus fréquemment validée pour l'évaluation des EI anticholinergiques (17). Elle a également été utilisée pour l'évaluation de la charge anticholinergique au sein de la population Alzheimer lors de plusieurs études (167) (18). À notre connaissance, l'échelle CIA n'a jamais été utilisée pour l'évaluation de la charge anticholinergique au sein d'une population Alzheimer.

Il existe une différence entre les moyennes des scores anticholinergiques retrouvées par les deux échelles. La moyenne retrouvée par l'échelle CIA est nettement supérieure à son homologue ACB (1.98 contre 1.48). Cette différence s'explique par le nombre important de molécules que compte l'échelle CIA par rapport à l'échelle ACB (130 molécules contre 88) (23, 145). Il est également à noter que l'échelle ACB date de 2008 et regroupe beaucoup de molécules qui ont été retirées du marché depuis l'échelle CIA présente également l'avantage d'être beaucoup plus adaptée au marché algérien. En effet, cette échelle a été développée pour le marché français qui présente beaucoup de similitudes avec le marché algérien. Tout cela semble être conforté par les moyennes du nombre de médicaments anticholinergiques retrouvés chez les 40 patients (1.23 médicament par patient en moyenne pour l'échelle CIA contre 0.73 pour l'ACB). Cet ensemble de constats pourrait indiquer que l'échelle CIA est plus sensible pour détecter la charge anticholinergique.

Concernant la répartition des molécules anticholinergiques recensées par chaque échelle, certaines différences notables sont à souligner. L'échelle CIA enregistre des médicaments du système respiratoire (Loratadine, Pseudoéphédrine, Triprolidine) et des médicaments du muscle et squelette (Baclofène). Ces molécules ne figurent cependant pas dans l'échelle ACB. L'échelle ACB quant à elle enregistre beaucoup plus de molécules de score 3 par rapport à l'échelle CIA. La Paroxétine se voit attribuer un score de 3 par l'échelle ACB alors que la plupart des autres échelles dont l'échelle CIA lui attribue un score de 2 (146). Ce constat expliquerait donc pourquoi nous avons retrouvé 15 molécules de score 3 avec l'échelle ACB et seulement 9 avec l'échelle CIA.

Malgré ces divergences, Les deux échelles retrouvent le même nombre de médicaments du système cardiovasculaire et incrimine l'Oxybutynine comme étant une molécule à fort potentiel anticholinergique. Les scores anticholinergiques et le nombre de médicaments retrouvés par les deux échelles sont corrélés et l'identification de la présence et l'absence d'un fort risque anticholinergique est quasiment équivalente pour l'échelle ACB et CIA. Trente-sept patients parmi les 40 ont le même statut par rapport aux deux échelles. Neuf patients sont jugés à fort risque anticholinergique par au moins une des deux échelles, six parmi eux sont identifiés par les deux échelles en même temps. Trente et un patients sont jugés à risque faible par les deux échelles en même temps parmi les trente-quatre jugés à faible risque par au moins une des deux échelles.

Nous ne disposons pas du recul nécessaire pour attester de la pertinence de l'usage de l'échelle CIA pour l'évaluation de la charge anticholinergique au sein d'une population Alzheimer, cependant les résultats de corrélation retrouvés permettent de soupçonner une éventuelle possibilité d'élargir le spectre d'utilisation de cette échelle à cette population.

Conclusion et perspectives

Les médicaments présentant des propriétés anticholinergiques sont susceptibles de provoquer un syndrome atropinique. Cliniquement ce syndrome se manifeste par des effets périphériques (mydriase, sécheresse buccale, constipation, rétention urinaire) et des effets centraux (hallucinations, agitation, irritabilité, troubles mnésiques). Une exposition aux anticholinergiques chez un patient Alzheimer est particulièrement délétère car elle est responsable d'une détérioration cognitive et d'une interaction médicamenteuse avec le traitement de la Maladie d'Alzheimer. Cette sensibilité est liée entre autres à l'implication de l'acétylcholine dans la pathogénèse de la Maladie d'Alzheimer ainsi qu'aux modifications des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques liés à l'âge et aux pathologies aiguës et/ou chroniques des patients.

L'objectif principal de notre étude était donc de quantifier la charge anticholinergique au sein de la population Alzheimer de la wilaya de Tlemcen sur une période de six mois s'étalant du 25 octobre 2021 et le 25 avril 2022.

Les résultats de notre étude convergent vers une forte exposition de la population étudiée aux médicaments anticholinergiques. Cette exposition semble beaucoup plus prononcée au sein de la population féminine, ce qui devrait susciter une attention particulière. Les deux échelles utilisées évaluent le pourcentage d'exposition à au moins un médicament anticholinergique à 45% pour l'échelle ACB et à 60% pour l'échelle CIA. Le tiers des patients recrutés présentent un Score ACB ≥ 2 . La présence d'une interaction pharmacodynamique entre les AChE et les médicaments anticholinergiques est retrouvée chez 39% des patients avec l'échelle ACB et chez 58% des patients avec l'échelle CIA. Ces chiffres sont supérieurs aux tendances citées dans la littérature.

La forte exposition aux anticholinergiques est intimement liée aux habitudes quantitatives et qualitatives des prescripteurs. La polymédication est un facteur associé à une charge anticholinergique plus importante. La prescription des antidépresseurs en général et des tricycliques en particulier est fortement incriminée. L'Amitriptyline et la Paroxétine sont des molécules à fort risque anticholinergique, leur prescription devrait faire l'objet d'une réflexion plus approfondie sur leur balance bénéfice-risque. Il est à noter également l'absence de prescription de molécules antipsychotiques de première génération au sein de la population étudiée. La Risperidone représente une alternative de choix, et paraît être préférée à juste titre par les prescripteurs. L'automédication semble être également impliquée directement dans l'augmentation du risque anticholinergique. Les patients ainsi que leur entourage doivent être sensibilisés quant aux risques engendrés par cette pratique.

Une collaboration entre les professionnels de la santé est de ce fait une nécessité pour réduire le risque anticholinergique. Dans cette perspective, des campagnes d'informations et de formation continue doivent être mises en place pour sensibiliser les prescripteurs aux dangers d'une exposition anticholinergique au sein de la population Alzheimer. L'éducation thérapeutique par les pharmaciens d'officine auprès des patients autour des dangers de l'automédication doit également permettre de réduire les mésusages médicamenteux. La notification et la déclaration des effets indésirables anticholinergiques auprès du centre national de pharmacovigilance doit être de mise aux niveaux des pharmacies d'officine compte tenu de leur proximité avec les patients.

Les échelles d'évaluation des effets anticholinergiques présentent une forte hétérogénéité. Ce qui amplifie la nécessité d'offrir des outils adaptés aux traitements disponibles dans chaque pays afin de rendre l'évaluation efficiente. De ce fait, la construction d'une échelle anticholinergique algérienne serait souhaitable, pour affiner l'évaluation du risque anticholinergique. Des études longitudinales doivent également être envisagées pour évaluer l'impact de la réduction de la charge anticholinergique par intervention pharmaceutique. Cela permettra d'établir concrètement la pertinence de l'action pharmaceutique sur le risque anticholinergique au sein de la population Alzheimer.

Bibliographie

1. Fradet G, Legac X, Charlois T, Ponge T, Cottin S. [Iatrogenic drug-induced diseases, requiring hospitalization, in patients over 65 years of age. 1-year retrospective study in an internal medicine department]. *La Revue de médecine interne*. 1996;17(6):456-60.
2. Zerah L, Bihan K, Kohler S, Mariani LL. Iatrogenesis and neurological manifestations in the elderly. *Revue neurologique*. 2020;176(9):710-23.
3. Lee PG, Cigolle C, Blaum C. The co-occurrence of chronic diseases and geriatric syndromes: the health and retirement study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2009;57(3):511-6.
4. Jean-Bart E, Faure R, Omrani S, Guilli T, Roubaud C, Krolak-Salmon P, et al. [Role of clinical pharmacist in the therapeutical optimization in geriatric outpatient hospital]. *Annales pharmaceutiques françaises*. 2014;72(3):184-93.
5. 2021 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2021;17(3):327-406.
6. Fox C, Livingston G, Maidment ID, Coulton S, Smithard DG, Boustani M, et al. The impact of anticholinergic burden in Alzheimer's dementia-the LASER-AD study. *Age and ageing*. 2011;40(6):730-5.
7. Lisibach A, Benelli V, Ceppi MG, Waldner-Knogler K, Csajka C, Lutters M. Quality of anticholinergic burden scales and their impact on clinical outcomes: a systematic review. *European journal of clinical pharmacology*. 2021;77(2):147-62.
8. Javelot H, Meyer G, Becker G, Post G, Runge V, Pospieszynski P, et al. Les échelles anticholinergiques : usage en psychiatrie et mise à jour de l'échelle d'imprégnation anticholinergique. *L'Encéphale*. 2021.
9. Nery RT, Reis AMM. Development of a Brazilian anticholinergic activity drug scale. *Einstein (Sao Paulo, Brazil)*. 2019;17(2):eAO4435.
10. Soysal T, Akın S, Durmuş N, Gökçekuyu BM, Özer FF, Zararsız GE. Comparison of Anticholinergic Burden Measured with Three Different Anticholinergic Risk Scales and Association with Cognitive and Physical Functions in Older Adults. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2021;96:104451.
11. López-Álvarez J, Sevilla-Llewellyn-Jones J, Agüera-Ortiz L. Anticholinergic Drugs in Geriatric Psychopharmacology. *Frontiers in neuroscience*. 2019;13:1309.
12. Rouanet S. Médicaments atropiniques au cours de la Maladie d'Alzheimer : une étude dans la base Midi-Pyrénées de pharmacovigilance [Thèse en vue de l'obtention du diplôme d'état de docteur en Pharmacie]. Toulouse: Université Toulouse III : Paul Sabatier 2014.
13. OMEDIT Poitou-Charente. Adapter la prescription et l'administration des médicaments à la personne âgée [Internet]. 2016 [cited 27 mars 2022]. Available from: https://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/system/files/2018-07/Livret%20G%C3%A9riamed%20%28Omedit%20Poitou-Charentes%29_v2016.pdf.
14. Laroche ML, Bouthier F, Merle L, Charmes JP. [Potentially inappropriate medications in the elderly: a list adapted to French medical practice]. *La Revue de médecine interne*. 2009;30(7):592-601.
15. Carrière I, Fourrier-Reglat A, Dartigues JF, Rouaud O, Pasquier F, Ritchie K, et al. Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population: the 3-city study. *Archives of internal medicine*. 2009;169(14):1317-24.
16. Brusaferrero M. Effets à long terme d'une exposition anticholinergique sur les performances cognitives d'une population âgée en bonne santé. Étude Proof. [Thèse d'exercice en Médecine]. Lyon: Université Claude Bernard Lyon 1; 2016.
17. Salahudeen MS, Duffull SB, Nishtala PS. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. *BMC geriatrics*. 2015;15:31.
18. Valladales-Restrepo LF, Duran-Lengua M, Machado-Alba JE. Potentially inappropriate prescriptions of anticholinergics drugs in Alzheimer's disease patients. *Geriatrics & gerontology international*. 2019;19(9):913-7.
19. Tan ECK, Eriksdotter M, Garcia-Ptacek S, Fastbom J, Johnell K. Anticholinergic Burden and Risk of Stroke and Death in People with Different Types of Dementia. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2018;65(2):589-96.

20. Jenraumjit R, Chinwong S, Chinwong D, Kanjanarach T, Kshetradat T, Wongpakaran T, et al. Anticholinergics and benzodiazepines on cognitive impairment among elderly with Alzheimer's disease: a 1 year follow-up study. *BMC research notes*. 2020;13(1):4.
21. Dyer AH, Murphy C, Segurado R, Lawlor B, Kennelly SP. 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*. 2020;75(5):987-94.
22. Ramos H, Moreno L, Pérez-Tur J, Cháfer-Pericás C, García-Lluch G, Pardo J. CRIDECO Anticholinergic Load Scale: An Updated Anticholinergic Burden Scale. Comparison with the ACB Scale in Spanish Individuals with Subjective Memory Complaints. *Journal of personalized medicine*. 2022;12(2).
23. Briet J, Javelot H, Heitzmann E, Weiner L, Lameira C, D'Athis P, et al. The anticholinergic impregnation scale: Towards the elaboration of a scale adapted to prescriptions in French psychiatric settings. *Thérapie*. 2017;72(4):427-37.
24. OMEDIT Pays de la Loire. Médicaments anticholinergiques : Fiche de sensibilisation et de calculateur de charge atropinique-omedit [Internet]. 2021 [cited 27 mars 2022]. Available from: <https://www.omedit-paysdelaloire.fr/deux-outils-sur-les-medicaments-anticholinergiques-une-fiche-de-sensibilisation-et-un-calculateur-de-charge-anticholinergique/>.
25. Wolfe MS. *Developing therapeutics for Alzheimer's disease : Progress and Challenges*. 1ère ed. Boston: Elsevier; 2016. 656 p.
26. *Traité de Chimie Thérapeutique : Médicaments actifs sur le système nerveux central*. 1ère ed. Paris: Lavoisier; 2011. 1940 p.
27. Arun J, Kaushik M. *Alzheimer's Disease Diagnosis and Treatment Guide*. 1ère ed. Suisse: Springer; 2020. 107 p.
28. Memo-Info.ch. L'histoire de l'Alzheimer [Internet]. 2016 [cited 27 mars 2022]. Available from: <https://memo-info.ch/fr/news/lhistoire-de-lalzheimer-110-ans-se-sont-ecoules-depuis-le-premier-cas-diagnostique/>.
29. Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochemical and biophysical research communications*. 1984;120(3):885-90.
30. Goedert M, Wischik CM, Crowther RA, Walker JE, Klug A. Cloning and sequencing of the cDNA encoding a core protein of the paired helical filament of Alzheimer disease: identification as the microtubule-associated protein tau. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1988;85(11):4051-5.
31. Paradis A. *Les essais cliniques dans la maladie d'Alzheimer : Etat des lieux, enjeux et pistes d'amélioration* [Thèse en vue de l'obtention du diplôme d'état de docteur en Pharmacie]. Nancy: Université de Lorraine 2014.
32. Degandt A. *La Maladie d'Alzheimer et ses thérapeutiques* [Thèse en vue de l'obtention du diplôme d'état de docteur en Pharmacie]. Lille: Université de Lille 2019.
33. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *European journal of neurology*. 2018;25(1):59-70.
34. Grandjean S. *Prise en charge de la Maladie d'Alzheimer a l'officine* [Thèse en vue de l'obtention du diplôme d'état de docteur en Pharmacie]. Marseille: Université d'Aix-Marseille; 2018.
35. Budson AE, Solomon PR. *Memory Loss, Alzheimer's Disease, and Dementia : A Practical Guide for Clinicians*. 2ème ed. Chicago: Elsevier; 2015. 283 p.
36. Algérie Press Service. *Maladie d'Alzheimer: près de 200.000 cas recensés à l'échelle nationale* [Internet]. [cited 27 mars 2022]. Available from: <https://www.aps.dz/sante-science-technologie/75911-maladie-d-alzheimer-pres-de-200-000-cas-recenses-a-l-echelle-nationale>.
37. Moreau A. *Les effets indésirables des traitements médicamenteux spécifiques des troubles cognitifs de la démence type Alzheimer* [Thèse en vue de l'obtention du diplôme d'état de docteur en Pharmacie]. Nancy: Université Henri Poincaré Nancy 1; 2008.
38. Nahed A. *Maladie d'Alzheimer et immunothérapie* [Thèse en vue de l'obtention du diplôme d'état de docteur en Pharmacie]. Lille: Université de Lille 2; 2017.

39. Xu W, Tan L, Wang HF, Jiang T, Tan MS, Tan L, et al. Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2015;86(12):1299-306.
40. Project Brain Light What is Alzheimer's Disease and How Are Scientists Trying to Fight it? [Internet]. 2021 [cited 27 mars 2022]. Available from: <https://www.projectbrainlight.org/blog/alzheimers-disease>.
41. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2019;67(4):674-94.
42. Vasseur M. Thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses de la Maladie d'Alzheimer : une « umbrella review » [Thèse en vue de l'obtention du diplôme d'état de docteur en Pharmacie]. Lille: Université Lille 2 2019.
43. Haute Autorité de Santé. Tests de repérage d'un trouble cognitif en médecine générale [Internet]. 2018 [cited 12 avril 2022]. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-05/fiche_5_tests_reperage_mg.pdf.
44. Athar T, Al Balushi K, Khan SA. Recent advances on drug development and emerging therapeutic agents for Alzheimer's disease. *Molecular biology reports*. 2021;48(7):5629-45.
45. Pharmacomedicale.Org Médicaments de la Maladie d'Alzheimer : Les points essentiels [Internet]. 2019 [cited 27 mars 2022]. Available from: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/stimulants-de-la-cognition-les-points-essentiels>.
46. Rojanasthien N, Aunmuang S, Hanprasertpong N, Roongapinun S, Teekachunhatean S. Bioequivalence study of donepezil hydrochloride tablets in healthy male volunteers. *ISRN pharmacology*. 2012;2012:527679.
47. Mannens GS, Snel CA, Hendrickx J, Verhaeghe T, Le Jeune L, Bode W, et al. The metabolism and excretion of galantamine in rats, dogs, and humans. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 2002;30(5):553-63.
48. Jain KK. Evaluation of memantine for neuroprotection in dementia. *Expert opinion on investigational drugs*. 2000;9(6):1397-406.
49. Parsons CG, Danysz W, Quack G. Memantine is a clinically well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist--a review of preclinical data. *Neuropharmacology*. 1999;38(6):735-67.
50. Danysz W, Parsons CG. The NMDA receptor antagonist memantine as a symptomatological and neuroprotective treatment for Alzheimer's disease: preclinical evidence. *International journal of geriatric psychiatry*. 2003;18(Suppl 1):S23-32.
51. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *Jama*. 2004;291(3):317-24.
52. Cummings JL, Tong G, Ballard C. Treatment Combinations for Alzheimer's Disease: Current and Future Pharmacotherapy Options. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2019;67(3):779-94.
53. Tan CC, Yu JT, Wang HF, Tan MS, Meng XF, Wang C, et al. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, rivastigmine, and memantine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2014;41(2):615-31.
54. Tsoi KK, Chan JY, Chan FC, Hirai HW, Kwok TC, Wong SY. Monotherapy Is Good Enough for Patients with Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease: A Network Meta-analysis of 76 Randomized Controlled Trials. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2019;105(1):121-30.
55. Santoro A, Siviero P, Minicuci N, Bellavista E, Mishto M, Olivieri F, et al. Effects of donepezil, galantamine and rivastigmine in 938 Italian patients with Alzheimer's disease: a prospective, observational study. *CNS drugs*. 2010;24(2):163-76.
56. Invernizzi C. Equipe mobile de la Maladie d'Alzheimer : une analyse descriptive des preconisations médicamenteuses [Thèse en vue de l'obtention du diplôme d'état de docteur en Pharmacie]. Lyon: Université Claude Bernard Lyon 1; 2021.
57. Gustafsson M, Sandman PO, Karlsson S, Gustafson Y, Lövheim H. Association between behavioral and psychological symptoms and psychotropic drug use among old people with cognitive impairment living in geriatric care settings. *International psychogeriatrics*. 2013;25(9):1415-23.

58. Campbell NL, Perkins AJ, Gao S, Skaar TC, Li L, Hendrie HC, et al. Adherence and Tolerability of Alzheimer's Disease Medications: A Pragmatic Randomized Trial. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2017;65(7):1497-504.
59. Haute Autorité de Santé. Place des médicaments du traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer [Internet]. Paris: Haute Autorité de Santé; 2012 [cited 23 mars 2022]. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-03/questions_alzheimer_fiche_bum_mars_2012.pdf.
60. Médicaments de la maladie d'Alzheimer : enfin non remboursables en France ! Paris: Revue Prescrire; 2018 [cited 26 mars 2022]. Available from: <https://www.prescrire.org/Fr/3/31/55116/0/NewsDetails.aspx>.
61. Defilippi JL, Crismon ML. Drug interactions with cholinesterase inhibitors. *Drugs & aging*. 2003;20(6):437-44.
62. Vital Durand D, Le Jeune C. Guide pratique des médicaments Dorosz 35ème ed. Paris: Maloine; 2015. 1940 p.
63. Bakota L, Brandt R. Tau Biology and Tau-Directed Therapies for Alzheimer's Disease. *Drugs*. 2016;76(3):301-13.
64. Bomasang-Layno E, Bronsther R. Diagnosis and Treatment of Alzheimer's Disease:: An Update. *Delaware journal of public health*. 2021;7(4):74-85.
65. Bejanin A, Schonhaut DR, La Joie R, Kramer JH, Baker SL, Sosa N, et al. Tau pathology and neurodegeneration contribute to cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Brain : a journal of neurology*. 2017;140(12):3286-300.
66. Plotkin SS, Cashman NR. Passive immunotherapies targeting A β and tau in Alzheimer's disease. *Neurobiology of disease*. 2020;144:105010.
67. Yang P, Sun F. Aducanumab: The first targeted Alzheimer's therapy. *Drug discoveries & therapeutics*. 2021;15(3):166-8.
68. Lozupone M, Solfrizzi V, D'Urso F, Di Gioia I, Sardone R, Dibello V, et al. Anti-amyloid- β protein agents for the treatment of Alzheimer's disease: an update on emerging drugs. *Expert opinion on emerging drugs*. 2020;25(3):319-35.
69. Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO molecular medicine*. 2016;8(6):595-608.
70. Holmes C, Boche D, Wilkinson D, Yadegarfar G, Hopkins V, Bayer A, et al. Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet (London, England)*. 2008;372(9634):216-23.
71. Imbimbo BP, Watling M. Investigational BACE inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert opinion on investigational drugs*. 2019;28(11):967-75.
72. Vaz M, Silvestre S. Alzheimer's disease: Recent treatment strategies. *European journal of pharmacology*. 2020;887:173554.
73. Townsend M, Cleary JP, Mehta T, Hofmeister J, Lesne S, O'Hare E, et al. Orally available compound prevents deficits in memory caused by the Alzheimer amyloid-beta oligomers. *Annals of neurology*. 2006;60(6):668-76.
74. Salloway S, Sperling R, Keren R, Porsteinsson AP, van Dyck CH, Tariot PN, et al. A phase 2 randomized trial of ELND005, scyllo-inositol, in mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology*. 2011;77(13):1253-62.
75. Loera-Valencia R, Cedazo-Minguez A, Kenigsberg PA, Page G, Duarte AI, Giusti P, et al. Current and emerging avenues for Alzheimer's disease drug targets. *Journal of internal medicine*. 2019;286(4):398-437.
76. Congdon EE, Wu JW, Myeku N, Figueroa YH, Herman M, Marinec PS, et al. Methylthioninium chloride (methylene blue) induces autophagy and attenuates tauopathy in vitro and in vivo. *Autophagy*. 2012;8(4):609-22.
77. Hu S, Maiti P, Ma Q, Zuo X, Jones MR, Cole GM, et al. Clinical development of curcumin in neurodegenerative disease. *Expert review of neurotherapeutics*. 2015;15(6):629-37.
78. Butler D, Bendiske J, Michaelis ML, Karanian DA, Bahr BA. Microtubule-stabilizing agent prevents protein accumulation-induced loss of synaptic markers. *European journal of pharmacology*. 2007;562(1-2):20-7.

79. Novak P, Schmidt R, Kontsekova E, Zilka N, Kovacech B, Skrabana R, et al. Safety and immunogenicity of the tau vaccine AADvac1 in patients with Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *The Lancet Neurology*. 2017;16(2):123-34.
80. Novak P, Schmidt R, Kontsekova E, Kovacech B, Smolek T, Katina S, et al. FUNDAMANT: an interventional 72-week phase 1 follow-up study of AADvac1, an active immunotherapy against tau protein pathology in Alzheimer's disease. *Alzheimer's research & therapy*. 2018;10(1):108.
81. Congdon EE, Sigurdsson EM. Tau-targeting therapies for Alzheimer disease. *Nature reviews Neurology*. 2018;14(7):399-415.
82. Gu J, Congdon EE, Sigurdsson EM. Two novel Tau antibodies targeting the 396/404 region are primarily taken up by neurons and reduce Tau protein pathology. *The Journal of biological chemistry*. 2013;288(46):33081-95.
83. Congdon EE, Gu J, Sait HB, Sigurdsson EM. Antibody uptake into neurons occurs primarily via clathrin-dependent Fcγ receptor endocytosis and is a prerequisite for acute tau protein clearance. *The Journal of biological chemistry*. 2013;288(49):35452-65.
84. Littlejohns TJ, Henley WE, Lang IA, Annweiler C, Beauchet O, Chaves PH, et al. Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Neurology*. 2014;83(10):920-8.
85. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, Klauber MR, Schafer K, Grundman M, et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *The New England journal of medicine*. 1997;336(17):1216-22.
86. Dysken MW, Sano M, Asthana S, Vertrees JE, Pallaki M, Llorente M, et al. Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease: the TEAM-AD VA cooperative randomized trial. *Jama*. 2014;311(1):33-44.
87. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, Bennett D, Doody R, Ferris S, et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *The New England journal of medicine*. 2005;352(23):2379-88.
88. Aisen PS, Schneider LS, Sano M, Diaz-Arrastia R, van Dyck CH, Weiner MF, et al. High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *Jama*. 2008;300(15):1774-83.
89. Clarke R, Bennett D, Parish S, Lewington S, Skeaff M, Eussen SJ, et al. Effects of homocysteine lowering with B vitamins on cognitive aging: meta-analysis of 11 trials with cognitive data on 22,000 individuals. *The American journal of clinical nutrition*. 2014;100(2):657-66.
90. Tan MS, Yu JT, Tan CC, Wang HF, Meng XF, Wang C, et al. Efficacy and adverse effects of ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2015;43(2):589-603.
91. Schaefer EJ, Bongard V, Beiser AS, Lamon-Fava S, Robins SJ, Au R, et al. Plasma phosphatidylcholine docosahexaenoic acid content and risk of dementia and Alzheimer disease: the Framingham Heart Study. *Archives of neurology*. 2006;63(11):1545-50.
92. Daiello LA, Gongvatana A, Dunsiger S, Cohen RA, Ott BR. Association of fish oil supplement use with preservation of brain volume and cognitive function. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2015;11(2):226-35.
93. Amieva H, Belliard S, Salmon E. Les démences: Aspects cliniques, neuropsychologiques, physiopathologiques et thérapeutiques. Paris: De Boeck Solal; 2014. 220 p.
94. Bunn F, Burn AM, Goodman C, Rait G, Norton S, Robinson L, et al. Comorbidity and dementia: a scoping review of the literature. *BMC medicine*. 2014;12:192.
95. Melis RJ, Marengoni A, Rizzuto D, Teerenstra S, Kivipelto M, Angleman SB, et al. The influence of multimorbidity on clinical progression of dementia in a population-based cohort. *PloS one*. 2013;8(12):e84014.
96. Solomon A, Dobranici L, Kåreholt I, Tudose C, Lăzărescu M. Comorbidity and the rate of cognitive decline in patients with Alzheimer dementia. *International journal of geriatric psychiatry*. 2011;26(12):1244-51.
97. Valenti R, Pantoni L, Markus HS. Treatment of vascular risk factors in patients with a diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review. *BMC medicine*. 2014;12:160.

98. Amano N, Inuzuka S, Ogihara T. Behavioral and psychological symptoms of dementia and medical treatment. *Psychogeriatrics : the official journal of the Japanese Psychogeriatric Society*. 2009;9(2):45-9.
99. Fernández M, Gobartt AL, Balañá M. Behavioural symptoms in patients with Alzheimer's disease and their association with cognitive impairment. *BMC neurology*. 2010;10:87.
100. Vik-Mo AO, Giil LM, Borda MG, Ballard C, Aarsland D. The individual course of neuropsychiatric symptoms in people with Alzheimer's and Lewy body dementia: 12-year longitudinal cohort study. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2020;216(1):43-8.
101. Consensus statement on improving the quality of mental health care in U.S. nursing homes: management of depression and behavioral symptoms associated with dementia. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2003;51(9):1287-98.
102. Molinari V, Chiriboga D, Branch LG, Cho S, Turner K, Guo J, et al. Provision of psychopharmacological services in nursing homes. *The journals of gerontology Series B, Psychological sciences and social sciences*. 2010;65b(1):57-60.
103. Lyketsos CG, Sheppard JM, Steele CD, Kopunek S, Steinberg M, Baker AS, et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of sertraline in the treatment of depression complicating Alzheimer's disease: initial results from the Depression in Alzheimer's Disease study. *The American journal of psychiatry*. 2000;157(10):1686-9.
104. Suh DC, Arcona S, Thomas SK, Powers C, Rabinowicz AL, Shin H, et al. Risk of antipsychotic drug use in patients with Alzheimer's disease treated with rivastigmine. *Drugs & aging*. 2004;21(6):395-403.
105. De Deyn PP, Rabheru K, Rasmussen A, Bocksberger JP, Dautzenberg PL, Eriksson S, et al. A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. *Neurology*. 1999;53(5):946-55.
106. Clark WS, Street JS, Feldman PD, Breier A. The effects of olanzapine in reducing the emergence of psychosis among nursing home patients with Alzheimer's disease. *The Journal of clinical psychiatry*. 2001;62(1):34-40.
107. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit RISPERDAL 1 mg [Internet]. 2013 [cited 12 avril 2022]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0230567.htm>.
108. Yunusa I, Alsumali A, Garba AE, Regestein QR, Eguale T. Assessment of Reported Comparative Effectiveness and Safety of Atypical Antipsychotics in the Treatment of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A Network Meta-analysis. *JAMA network open*. 2019;2(3):e190828.
109. Kales HC, Gitlin LN, Lyketsos CG. Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia. *BMJ (Clinical research ed)*. 2015;350:h369.
110. Preuss UW, Wong JW, Koller G. Treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: a systematic review. *Psychiatria polska*. 2016;50(4):679-715.
111. Magierski R, Sobow T, Schwertner E, Religa D. Pharmacotherapy of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: State of the Art and Future Progress. *Frontiers in pharmacology*. 2020;11:1168.
112. Grossberg GT, Kohegyi E, Mergel V, Josiassen MK, Meulien D, Hobart M, et al. Efficacy and Safety of Brexpiprazole for the Treatment of Agitation in Alzheimer's Dementia: Two 12-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. 2020;28(4):383-400.
113. Wang LY, Shofer JB, Rohde K, Hart KL, Hoff DJ, McFall YH, et al. Prazosin for the treatment of behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease with agitation and aggression. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. 2009;17(9):744-51.
114. Blackman J, Swirski M, Clynes J, Harding S, Leng Y, Coulthard E. Pharmacological and non-pharmacological interventions to enhance sleep in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: A systematic review. *Journal of sleep research*. 2021;30(4):e13229.
115. Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology*. 1999;53(9):1937-42.
116. Connolly A, Campbell S, Gaehl E, Iliffe S, Drake R, Morris J, et al. Under-provision of medical care for vascular diseases for people with dementia in primary care: a cross-sectional review. *The*

- British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners. 2013;63(607):e88-96.
117. Marfany A, Sierra C, Camafort M, Doménech M, Coca A. High blood pressure, Alzheimer disease and antihypertensive treatment. *Panminerva medica*. 2018;60(1):8-16.
 118. Boccardi V, Murasecco I, Mecocci P. Diabetes drugs in the fight against Alzheimer's disease. *Ageing research reviews*. 2019;54:100936.
 119. Reitz C. Dyslipidemia and the risk of Alzheimer's disease. *Current atherosclerosis reports*. 2013;15(3):307.
 120. Pickering G, Eschalier A, Dubray C. Pain and Alzheimer's disease. *Gerontology*. 2000;46(5):235-41.
 121. Husebo BS, Achterberg W, Flo E. Identifying and Managing Pain in People with Alzheimer's Disease and Other Types of Dementia: A Systematic Review. *CNS drugs*. 2016;30(6):481-97.
 122. Beghi E, Beghi M. Epilepsy, antiepileptic drugs and dementia. *Current opinion in neurology*. 2020;33(2):191-7.
 123. Katzung GB, Masters BS, Trevor JA. *Basic and Clinical Pharmacology*. 12ème ed. New York: McGraw-Hill. 1245 p.
 124. Landry Y, Gies JP, Sick E, Niederhoffer N. *Pharmacologie des cibles à la thérapeutique : cours et fiches thérapeutiques*. 4ème ed. Paris: Dunod; 2019. 512 p.
 125. Whalen K. *Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology*. 7ème ed. États-Unis: Lippincott Williams and Wilkins; 2018. 576 p.
 126. Tripathi KD. *Essentials of Medical Pharmacology*. 6ème ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2008. 940 p.
 127. Briet J. *Coefficient d'Imprégnation Anticholinergique : Mise au point d'un nouveau score et application en population psychiatrique*. [Thèse en vue de l'obtention du diplôme d'état de docteur en Pharmacie]. Dijon: UFR Sciences de santé; 2015.
 128. Felman A. Everything you need to know about nicotine [Internet]. 2018 [cited 12 Mai 2022]. Available from: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/240820#:~:text=Fast%20facts%20on%20nicotine&text=Nicotine%20is%20at%20least%20as,one%20billion%20tobacco%20smokers%20worldwide>.
 129. Tharaud L. *L'ordonnance potentiellement non adaptée chez la personne âgée aux antécédents cardiovasculaires* [Thèse en vue de l'obtention du diplôme d'état de docteur en Pharmacie]. Amiens: Université de Picardie Jules Verne.
 130. *Ministre de la Santé de la République algérienne démocratique et populaire. Nomenclature Nationale au 16 juillet 2020* [Internet]. [cited 12 mai 2022]. Available from: <https://www.sante.gov.dz/nomenclature-au-16-juillet-2020.html>.
 131. Hennessy JB. *Xérostomie* [Internet]. 2022 [cited 12 Mai 2022]. Available from: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-dentaires/sympt%C3%B4mes-des-pathologies-dentaires-et-buccales/x%C3%A9rostomie>.
 132. Peyrière H, Roux C, Ferard C, Deleau N, Kreft-Jais C, Hillaire-Buys D, et al. Antipsychotics-induced ischaemic colitis and gastrointestinal necrosis: a review of the French pharmacovigilance database. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2009;18(10):948-55.
 133. Nishtala PS, Salahudeen MS, Hilmer SN. Anticholinergics: theoretical and clinical overview. *Expert opinion on drug safety*. 2016;15(6):753-68.
 134. *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Definition & Facts of Urinary Retention* [Internet]. [cited 12 Mai 2022]. Available from: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/urologic-diseases/urinary-retention/definition-facts>.
 135. Qarro A, Asseban M, Bazine K, Najoui M, Samir J, Ouhbi Y, et al. Anticholinergiques et hyperactivité vésicale. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada*. 2014;8(1-2):E36-43.
 136. Kidd AC, Musonda P, Soiza RL, Butchart C, Lunt CJ, Pai Y, et al. The relationship between total anticholinergic burden (ACB) and early in-patient hospital mortality and length of stay in the oldest old aged 90 years and over admitted with an acute illness. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2014;59(1):155-61.

137. Naja M, Zmudka J, Hannat S, Liabeuf S, Serot JM, Jouanny P. In geriatric patients, delirium symptoms are related to the anticholinergic burden. *Geriatrics & gerontology international*. 2016;16(4):424-31.
138. Cai X, Campbell N, Khan B, Callahan C, Boustani M. Long-term anticholinergic use and the aging brain. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2013;9(4):377-85.
139. Malfoy K, Blanchon MA, Lyonnet A, Gonthier R. Impact sur les fonctions cognitives des anticholinergiques prescrits chez les patients âgés de plus de 65 ans pour hyperactivité vésicale. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie*. 2008;8(47):6-15.
140. Salahudeen MS, Nishtala PS. Examination and Estimation of Anticholinergic Burden: Current Trends and Implications for Future Research. *Drugs & aging*. 2016;33(5):305-13.
141. Mebarki S, Trivalle C. Échelles d'évaluation de l'effet anticholinergique des médicaments. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie*. 2012;12(69):131-8.
142. Rudd KM, Raehl CL, Bond CA, Abbruscato TJ, Stenhouse AC. Methods for assessing drug-related anticholinergic activity. *Pharmacotherapy*. 2005;25(11):1592-601.
143. Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Archives of internal medicine*. 2008;168(5):508-13.
144. 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. *Journal of clinical pharmacology*. 2006;46(12):1481-6.
145. Boustani M, Campbell N, Munger S, Maidment I, Fox C. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. 2008.
146. Retailleau E. La charge atropinique des ordonnances [Thèse en vue de l'obtention du diplôme d'état de docteur en Pharmacie]. Toulouse: Université Toulouse III Paul Sabatier 2013.
147. Tune L, Carr S, Hoag E, Cooper T. Anticholinergic effects of drugs commonly prescribed for the elderly: potential means for assessing risk of delirium. *The American journal of psychiatry*. 1992;149(10):1393-4.
148. Baratay B. Exposition médicamenteuse anticholinergique et sédatrice chez les personnes âgées prises en charge par les équipes mobiles de la région Rhône-Alpes [Thèse en vue de l'obtention du diplôme d'état de docteur en Pharmacie]. Lyon: Université Claude Bernard Lyon 1; 2016.
149. de Germay S, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL, Montastruc F. Atropinic burden and anticholinergic drugs: Interest and application in clinical practice in the elderly. *Thérapie*. 2021;76(6):665-73.
150. Cancelli I, Gigli GL, Piani A, Zanchettin B, Janes F, Rinaldi A, et al. Drugs with anticholinergic properties as a risk factor for cognitive impairment in elderly people: a population-based study. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2008;28(6):654-9.
151. Grading table of Spearman correlation coefficient [Internet]. 2019 [cited 18 mai 2022]. Available from: https://www.researchgate.net/figure/Grading-table-of-Spearman-correlation-coefficient-r_tbl2_331096265.
152. Campbell NL, Boustani MA, Lane KA, Gao S, Hendrie H, Khan BA, et al. Use of anticholinergics and the risk of cognitive impairment in an African American population. *Neurology*. 2010;75(2):152-9.
153. Joung KI, Kim S, Cho YH, Cho SI. Association of Anticholinergic Use with Incidence of Alzheimer's Disease: Population-based Cohort Study. *Scientific reports*. 2019;9(1):6802.
154. Pfistermeister B, Tümena T, Gaßmann KG, Maas R, Fromm MF. Anticholinergic burden and cognitive function in a large German cohort of hospitalized geriatric patients. *PloS one*. 2017;12(2):e0171353.
155. Jaïdi Y, Guilloteau A, Nonnonhou V, Bertholon LA, Badr S, Morrone I, et al. Threshold for a Reduction in Anticholinergic Burden to Decrease Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2019;20(2):159-64.e3.
156. Rizzi L, Rosset I, Roriz-Cruz M. Global epidemiology of dementia: Alzheimer's and vascular types. *BioMed research international*. 2014;2014:908915.
157. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet (London, England)*. 2005;366(9503):2112-7.

158. Gray SL, Anderson ML, Dublin S, Hanlon JT, Hubbard R, Walker R, et al. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA internal medicine*. 2015;175(3):401-7.
159. Montastruc F, Rouanet S, Gardette V, Rousseau V, Bagheri H, Montastruc JL. Atropinic burden of prescriptions forms in patients with Alzheimer disease: a cross-sectional study in a French Pharmacovigilance Database. *European journal of clinical pharmacology*. 2015;71(7):891-5.
160. Bennani M. *Maladie d'Alzheimer et autres démences : Expérience du centre mémoire de Rabat à travers 349 cas* [Thèse en vue de l'obtention du diplôme de docteur en Médecine]. Rabat: Université Mohammed V; 2010.
161. Cheour M, Khaloui M, Aboub H, Kooba S, Hsairi A, editors. *Étude descriptive et analytique de patients atteints de démence consultant à l'hôpital psychiatrique en Tunisie* 2006.
162. Chami M. Fardeau des aidants des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées à Sidi Bel-Abbès. *La Revue Médicale de l'HMRUO*. 2006;5(3):777-82.
163. Enguerrand G. *Iatrogénie des neuroleptiques chez le patient Alzheimer : état des lieux dans des établissements hospitaliers et EHPAD de l'Ouest Vosgien* [Thèse d'exercice de pharmacie]. Nancy: Université de Lorraine; 2018.
164. Haute Autorité de Santé. *Guide parcours de soins des patients présentant un trouble neurocognitif associé à la maladie d'Alzheimer ou à une maladie apparentée* [Internet]. 2018 [cited 1 juin 2022]. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-05/parcours_de_soins_alzheimer.pdf.
165. Fereshtehnejad SM, Johnell K, Eriksdotter M. Anti-dementia drugs and co-medication among patients with Alzheimer's disease : investigating real-world drug use in clinical practice using the Swedish Dementia Quality Registry (SveDem). *Drugs & aging*. 2014;31(3):215-24.
166. *Revue Prescrire*. Médicaments de la maladie d'Alzheimer [Internet]. 2016 [Available from: <https://www.prescrire.org/fr/3/31/52394/0/NewsDetails.aspx>].
167. Green AR, Oh E, Hilson L, Tian J, Boyd CM. Anticholinergic Burden in Older Adults with Mild Cognitive Impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2016;64(12):e313-e4.
168. Cross AJ, George J, Woodward MC, Ames D, Brodaty H, Wolfe R, et al. Potentially Inappropriate Medication, Anticholinergic Burden, and Mortality in People Attending Memory Clinics. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2017;60(2):349-58.
169. Turró-Garriga O, Calvó-Perxas L, Vilalta-Franch J, Blanco-Silvente L, Castells X, Capellà D, et al. Measuring anticholinergic exposure in patients with dementia: A comparative study of nine anticholinergic risk scales. *International journal of geriatric psychiatry*. 2018;33(5):710-7.
170. Vaughan RM, Flynn R, Greene N. Anticholinergic burden of patients with dementia attending a Psychiatry of Later Life service. *Irish journal of psychological medicine*. 2022;39(1):39-44.
171. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Chrischilles EA. The concurrent use of anticholinergics and cholinesterase inhibitors: rare event or common practice? *Journal of the American Geriatrics Society*. 2004;52(12):2082-7.
172. Modi A, Weiner M, Craig BA, Sands LP, Rosenman MB, Thomas J, 3rd. Concomitant use of anticholinergics with acetylcholinesterase inhibitors in Medicaid recipients with dementia and residing in nursing homes. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2009;57(7):1238-44.
173. Kerdraon J, Robain G, Jeandel C, Mongiat Artus P, Gamé X, Fatton B, et al. Traitement anticholinergique de l'hyperactivité vésicale de la personne âgée et ses impacts sur la cognition. *Revue de la littérature. Progrès en Urologie*. 2014;24(11):672-81.
174. Haute Autorité de Santé. *Prévenir la iatrogénie et améliorer la prescription médicamenteuse chez le sujet âgé* [Internet]. 2012 [cited 1 juin 2022]. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-08/2.1_has_intro_pleniere_pmsa_2012_vf.pdf.
175. *Décongestionnants vasoconstricteurs en ORL : réévaluation par la Commission de la transparence*. *Revue Prescrire*. 2012;32(342):263-4.
176. "Consommation réflexe = danger" *Revue Prescrire*. 2008;28(294):III de couverture.
177. Andre L, Gallini A, Montastruc F, Coley N, Montastruc JL, Vellas B, 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. *British journal of clinical pharmacology*. 2019;85(1):71-99.

178. Joung KI, Shin JY, Kim S, Cho SI. Anticholinergic Use Among the Elderly With Alzheimer Disease in South Korea: A Population-based Study. *Alzheimer disease and associated disorders*. 2020;34(3):238-43.
179. Richardson K, Fox C, Maidment I, Steel N, Loke YK, Arthur A, et al. Anticholinergic drugs and risk of dementia: case-control study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2018;361:k1315.
180. Aga VM. When and How to Treat Agitation in Alzheimer's Disease Dementia With Citalopram and Escitalopram. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. 2019;27(10):1099-107.
181. Orgeta V, Tabet N, Nilforooshan R, Howard R. Efficacy of Antidepressants for Depression in Alzheimer's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2017;58(3):725-33.
182. Trouble anxiété généralisée (névrose d'angoisse) [Internet]. 2006 [cited 1 Juin 2022]. Available from: https://www.em-consulte.com/complement/471241/demo/dossier/html/SPE41_P411.html.
183. Paille F, Maheur-Bosser A. Benzodiazépines et personnes âgées. *NPG Neurologie - Psychiatrie -Gériatrie*. 2016;16(95):246-57.
184. Reinold J, Braitmaier M, Riedel O, Haug U. Anticholinergic burden: First comprehensive analysis using claims data shows large variation by age and sex. *PloS one*. 2021;16(6):e0253336.
185. Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Hernandez R, Peral J, Medrano J. Expert-based drug lists to measure anticholinergic burden: similar names, different results. *Psychogeriatrics : the official journal of the Japanese Psychogeriatric Society*. 2013;13(1):17-24.
186. DSM-5 Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux. Paris: Elsevier. 1275 p.
187. Derouesne C, Poitreneau J, Hugonot L, Kalafat M, Dubois B, Laurent B. [Mini-Mental State Examination:a useful method for the evaluation of the cognitive status of patients by the clinician. Consensual French version]. *Presse medicale (Paris, France : 1983)*. 1999;28(21):1141-8.

Annexe I : Critères diagnostiques des troubles neurocognitifs majeurs ou légers dus à la Maladie d'Alzheimer DSM-V (186)

Trouble neurocognitif majeur ou léger dû à la maladie d'Alzheimer

Critères diagnostiques

- A. Les critères d'un trouble neurocognitif majeur ou léger sont remplis.
- B. Il y a un début insidieux et une progression graduelle d'une altération dans un ou plusieurs domaines cognitifs (pour le trouble neurocognitif majeur, au moins deux domaines doivent être altérés).
- C. Les critères de maladie d'Alzheimer soit probable, soit possible, sont remplis comme suit :

Pour le trouble neurocognitif majeur :

Une maladie d'Alzheimer probable est diagnostiquée si l'un des éléments suivants est présent ; sinon **une maladie d'Alzheimer possible** sera le diagnostic retenu.

- 1. Mutation génétique responsable de la maladie d'Alzheimer mise en évidence par les antécédents familiaux ou par un test génétique.
- 2. Les trois critères suivants sont présents :
 - a. Présence évidente d'un déclin se manifestant dans la mémoire et l'apprentissage et dans au moins un autre domaine cognitif (d'après une anamnèse détaillée ou une série de tests neuropsychologiques).

b. Déclin constant, progressif et graduel des fonctions cognitives sans plateaux prolongés.

c. Absence d'étiologies mixtes (c.-à-d. absence d'une autre maladie neurodégénérative ou cérébrovasculaire, ou d'une autre maladie mentale, neurologique ou systémique ou de toute autre affection pouvant contribuer au déclin cognitif).

Pour le trouble neurocognitif léger :

Une maladie d'Alzheimer probable est diagnostiquée si une mutation génétique responsable de la maladie d'Alzheimer est mise en évidence par les antécédents familiaux ou par un test génétique.

Une maladie d'Alzheimer possible est diagnostiquée si aucune mutation génétique responsable de la maladie d'Alzheimer n'est mise en évidence par les antécédents familiaux ou par un test génétique et si les trois critères suivants sont présents :

- 1. Présence évidente d'un déclin de la mémoire et de l'apprentissage.
- 2. Déclin constant, progressif et graduel des fonctions cognitives sans plateaux prolongés.
- 3. Absence d'étiologies mixtes (c.-à-d. absence d'une autre maladie neurodégénérative ou cérébrovasculaire, ou d'une autre maladie neurologique ou systémique, ou de toute autre affection pouvant contribuer au déclin cognitif).

- D. La perturbation ne peut pas être mieux expliquée par une maladie cérébrovasculaire, une autre maladie neurodégénérative, les effets d'une substance ou un autre trouble mental, neurologique ou systémique.

Note de codage : Pour un trouble neurocognitif majeur probable dû à la maladie d'Alzheimer, avec perturbation du comportement, coder d'abord **331.0 (G30.9)** maladie d'Alzheimer, puis **294.11 (F02.81)** trouble neurocognitif majeur dû à la maladie d'Alzheimer. Pour un trouble neurocognitif majeur probable dû à la maladie d'Alzheimer, sans perturbation du comportement, coder d'abord **331.0 (G30.9)** maladie d'Alzheimer, puis **294.10 (F02.80)** trouble neurocognitif majeur dû à la maladie d'Alzheimer, sans perturbation du comportement.

Pour un trouble neurocognitif majeur possible dû à la maladie d'Alzheimer, coder **331.9 (G31.9)** trouble neurocognitif majeur possible dû à la maladie d'Alzheimer. (**N.B. :** Ne pas utiliser le code additionnel pour la maladie d'Alzheimer. Une perturbation du comportement ne peut pas être codée mais doit cependant être indiquée par écrit.)

Pour un trouble neurocognitif léger dû à la maladie d'Alzheimer, coder **331.83 (G31.84)**. (**N.B. :** Ne pas utiliser le code additionnel pour la maladie d'Alzheimer. Une perturbation du comportement ne peut pas être codée mais doit cependant être indiquée par écrit.)

Annexe II : Critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer, NINCDS-ADRDA (164)

1. Critères de maladie d'Alzheimer probable :

- syndrome démentiel établi sur des bases cliniques et documenté par le *Mini-Mental State Examination*, le *Blessed Dementia Scale* ou tout autre test équivalent et confirmé par des preuves neuropsychologiques
- déficit d'au moins deux fonctions cognitives
- altérations progressives de la mémoire et des autres fonctions cognitives
- absence de trouble de conscience
- survenue entre 40 et 90 ans, le plus souvent au-delà de 65 ans
- en l'absence de désordres systémiques ou d'une autre maladie cérébrale pouvant rendre compte par eux-mêmes, des déficits mnésiques et cognitifs progressifs

2. Ce diagnostic de maladie d'Alzheimer probable est renforcé par :

- la détérioration progressive des fonctions telles que le langage (aphasie), les habilités motrices (apraxie) et perceptives (agnosie)
- la perturbation des activités de la vie quotidienne et la présence de troubles du comportement
- une histoire familiale de troubles similaires surtout si confirmés histologiquement
- le résultat aux examens standards suivants :
- normalité du liquide céphalo-rachidien
- EEG normal ou siège de perturbations non spécifiques comme la présence d'ondes lentes
- présence d'atrophie cérébrale d'aggravation progressive

3. Autres caractéristiques cliniques compatibles avec le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable

après exclusion d'autres causes :

- période de plateaux au cours de l'évolution
- présence de symptômes tels que dépression, insomnie, incontinence, idées délirantes, illusions,

hallucinations, réactions de catastrophe, désordres sexuels et perte de poids. Des anomalies neurologiques sont possibles surtout aux stades évolués de la maladie, notamment des signes moteurs tels qu'une hypertonie, des myoclonies ou des troubles de la marche.

- crises comitiales aux stades tardifs
- scanner cérébral normal pour l'âge

4. Signes rendant le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable incertain ou improbable :

- début brutal
- déficit neurologique focal tel que hémiparésie, hypoesthésie, déficit du champ visuel, incoordination

motrice à un stade précoce

- crises convulsives ou troubles de la marche en tout début de maladie

5. Le diagnostic clinique de la maladie d'Alzheimer possible :

- peut être porté sur la base du syndrome démentiel, en l'absence d'autre désordre neurologique, psychiatrique ou systémique susceptible de causer une démence, en présence de variante dans la survenue, la présentation ou le cours de la maladie ;
- peut être porté en présence d'une seconde maladie systémique ou cérébrale susceptible de produire un syndrome démentiel mais qui n'est pas considérée comme la cause de cette démence ;
- et pourrait être utilisé en recherche clinique quand un déficit cognitif sévère progressif est identifié en

l'absence d'autre cause identifiable.

6. Les critères pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer certaine sont :

- les critères cliniques de la maladie d'Alzheimer probable ;
- et la preuve histologique apportée par la biopsie ou l'autopsie.

Annexe III : Mini-Mental State Examination dans sa version consensuelle établie par le groupe de recherche et d'évaluation des outils cognitifs (GRECO) (187)

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.

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

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

6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?
(si l'examen est réalisé en cabinet, demander le nom du cabinet médical ou de la rue où il se trouve)
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?
9. Dans quelle région est situé ce département ?
10. À 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 redemanderai tout à l'heure.

11. Cigare
12. Fleur
13. Porte

Répétez 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 ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander : voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers : EDNOM. Le score correspond au nombre de lettres dans la bonne position. (Ce chiffre ne doit pas figurer dans le score global.)

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
20. Fleur
21. Porte

Langage

22. Montrer un crayon. Quel est le nom de cet objet ?
23. Montrer votre montre. Quel est le nom de cet objet ?
24. Écoutez bien et répétez après moi : "Pas de mais, de si, ni de et"
25. 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 :

Prenez cette feuille de papier avec la main droite

26. Pliez-la en deux

27. Et jetez-la par terre

28. Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères : "Fermez les yeux" et dire au sujet : Faites ce qui est écrit

29. Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant : Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. Cette phrase doit être écrite spontanément. Elle doit contenir un sujet, un verbe, et avoir un Sens.

Praxies

constructives

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

Compter 1 point pour chaque bonne réponse.

SCORE GLOBAL/30 (les seuils pathologiques dépendent du niveau sociocul

Annexe IV : Questionnaire d'évaluation de la charge atropinique

Données Sociodémographiques

Nom et Prénom :	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> F	Âge :		
État civil:	<input type="checkbox"/> Marié	<input type="checkbox"/> Célibataire	<input type="checkbox"/> Veuf (ve)	<input type="checkbox"/> Divorcé	
Activité professionnelle :	<input type="checkbox"/> Libérale	<input type="checkbox"/> Publique	<input type="checkbox"/> Retraité	<input type="checkbox"/> Chômage	
Niveau d'instruction :	<input type="checkbox"/> Jamais scolarisé	<input type="checkbox"/> Primaire	<input type="checkbox"/> Moyen	<input type="checkbox"/> Secondaire	<input type="checkbox"/> Universitaire
Numéro de téléphone du garde malade :				

Données cliniques et antécédents médicaux

Antécédents familiaux :	<input type="checkbox"/> Médicaux :	<input type="checkbox"/> Chirurgicaux :
Antécédents personnels :	<input type="checkbox"/> Médicaux :	<input type="checkbox"/> Chirurgicaux :
Antécédents psychiatriques:	<input type="checkbox"/> Personnels :	<input type="checkbox"/> Familiaux :
Antécédents d'hospitalisation:		

Date de diagnostic de la maladie d'Alzheimer :

Score MMSE (ou autre outil de suivi du patient) :

Données thérapeutiques :

Date de début du traitement de la maladie d'Alzheimer :

Liste des médicaments utilisés :

DCI et spécialités	Posologies	Historique

Prise régulière du traitement : Oui Non

Traitement chronique :

Pathologie	DCI et posologie

Automédication :

Symptômes :	DCI et posologies

Iatrogénie et effets indésirables :

Effets périphériques :

Présence de la constipation :	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Si oui, nombre de fois :		
Présence de sécheresse buccale :	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Présence de sécheresse oculaire :	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non

Effets centraux :

Chutes :	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Si oui, nombre de fois :		
Hospitalisations dans l'année précédente :	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Si oui, nombre de fois :		

Annexe V : Échelle ARS (129, 143)

Table 4. Anticholinergic Risk Scale^a

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

Annexe VI : Échelle ADS (129, 144)

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
Chlordiazépoxide	Gentamicine	Sertraline
Chlorthalidone	Hydralazine	Témazépam
Clindamycine	Hydrocortisone	Théophylline
Clonazépam	Isosorbide	Thiothixène
Chlorazépate	Lopéramide	Tramadol
Codéine	Lorazépam	Triamcinolone
Cortisone	Méthylprednisolone	Triatérene
Cyclosporine	Midazolam	Triazolam
Dexaméthasone	Morphine	Vancomycine
Diazépam	Nifédipine	Warfarine
Digoxine	Nizatidine	
Diltiazem	Olanzapine	
Niveau 2 : effet anticholinergique habituellement observé à dose élevée		
Carbamazépine	Disopyramide	Oxcarbazépine
Cimétidine	Loxapine	Pimozide
Cyclobenzaprine	Mépidine	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	Toltérodone
Clomipramine	Méclizine	Trihexyphénidyl
Clozapine	Nortriptyline	Trimipramine
Désipramine	Orphénadrine	

Annexe VII : Échelle ACB (145)

Table 1. Anticholinergic Cognitive Burden scoring of drugs.

Score 1	Score 2	Score 3
Alimemazine	Amantadine*	Amitriptyline* [‡]
Alverine	Belladone alkaloids	Amoxapine
Alprazolam [‡]	Carbamazepine [‡]	Atropine* [‡]
Atenolol	Cyclobenzaprine* [‡]	Benztropine* [‡]
Brompheniramine maleate	Cyproheptadine [‡]	Brompheniramine [‡]
Bupropion hydrochloride	Empracet	Carbinoxamine [‡]
Captopril [‡]	Loxapine [‡]	Chlorpheniramine* [‡]
Chlorthalidone [‡]	Meperidine [‡]	Chlorpromazine* [‡]
Cimetidine hydrochloride	Methotrimeprazine [‡]	Clemastine [‡]
Ranitidine*	Molindone [‡]	Clomipramine [‡]
Clorazepate [‡]	Oxcarbazepine [‡]	Clozapine [‡]
Codeine [‡]	Pethidine hydrochloride	Darifenacin [‡]
Colchicine	Pimozide [‡]	Desipramine [‡]
Coumadin		Dicyclomine* [‡]
Diazepam [‡]		Dimenhydrinate [‡]
Digoxin [‡]		Diphenhydramine* [‡]
Dipyridamole [‡]		Doxepin [‡]
Disopyramide phosphate		Flavoxate [‡]
Fentanyl [‡]		Hydroxyzine* [‡]
Furosemide [‡]		Hyoscyamine* [‡]
Fluvoxamine [‡]		Imipramine* [‡]
Haloperidol*		Meclizine* [‡]
Hydralazine [‡]		Nortriptyline [‡]
Hydrocortisone [‡]		Olanzapine
Isosorbide [‡]		Orphenadrine [‡]
Loperamide [‡]		Oxybutynin* [‡]
Metoprolol		Paroxetine
Morphine [‡]		Perphenazine*
Nifedipine [‡]		Procyclidine [‡]
Prednisone [‡]		Promazine
Quinidine		Promethazine* [‡]
Risperidone*		Propentheline [‡]
Theophylline [‡]		Pyrilamine [‡]
Trazodone*		Quetiapine
Triamterene [‡]		Scopolamine [‡]
		Thioridazine* [‡]
		Tolterodine [‡]
		Trifluoperazine*
		Trihexyphenidyl* [‡]
		Trimipramine [‡]

Annexe VIII : Échelle CIA (23)

Score 1 (faible)		
Acide Valproïque	Diltiazem	Nifedipine
Alimemazine	Divalproate de sodium	Nizatidine
Alprazolam	Domperidone	Oxazepam
Alverine	Duloxetine	Oxycodone
Ampicilline	Entacapone	Phenelzine
Atenolol	Famotidine	Piperacilline
Azathioprine	Fentanyl	Pipotiazine
Bromocriptine	Fluoxetine	Pramipexole
Bupropion	Fluvoxamine	Prednisone
Captopril	Furosemide	Prednisolone
Carbidopa	Gentamicine	Proprietaryzine
Cefoxitine	Haloperidol	Quinidine
Chlordiazepoxide	Hydrocortisone	Ranitidine
Chlorthalidone	Isosorbide	Risperidone
Ciclosporine	Levodopa	Selegiline
Citalopram	Lithium	Sertraline
Clindamycine	Lorazepam	Temazepam
Clonazepam	Methocarbamol	Theophylline
Clorzepate	Methylprednisolone	Tramadol
Codeine	Metoclopramide	Trazodone
Colchicine	Metoprolol	Triamcinolone
Dexamethasone	Midazolam	Triamterene
Diazepam	Mirtazapine	Vancomycine
Digoxine	Morphine	Warfarine

Score 2 (modéré)

Amantadine
Baclofene
Carbamazepine
Cetirizine
Cimetidine
Disopyramide
Dosulepine
Doxylamine
Fexofenadine
Levomepromazine
Loperamide
Loratadine
Loxapine
Methadone
Olanzapine
Oxcarbazepine
Paroxetine
Pethidine
Pimozide
Pseudoephedrine
Quetiapine
Triprolidine

Score 3 (fort)

Amitriptyline	Hydroxyzine
Amoxapine	Imipramine
Atropine	Ipratropium
Biperidene	Maprotiline
Brompheniramine	Meclozine
Chlorpheniramine	Mequitazine
Chlorpromazine	Nortriptyline
Clomipramine	Oxybutynine
Clozapine	Perphenazine
Cyamemazine	Prochlorperazine
Cyproheptadine	Scopolamine
Desloratadine	Solifenacine
Dexchlorpheniramine	Tizanidine
Dimenhydrinate	Tolterodine
Diphenhydramine	Trihexyphenidyle
Doxepine	Trimipramine
Flavoxate	Tropatepine
Fluphenazine	Trospium

Annexe IX : Échange de courriel avec le coconcepteur de l'échelle CIA



Hocine Labbas <haolabbas@gmail.com>

dim. 10 oct. 2021 22:08



À herve.javelot ▾

Bonjour,

Nous, Arslane Benaïssa et moi-même Hocine Labbas, sommes actuellement internes en Pharmacie au CHU de Tlemcen en Algérie, nous travaillons sur notre mémoire de fin d'étude qui porte sur la quantification de la charge atropinique chez des patients souffrant de la Maladie d'Alzheimer.

Nous nous permettons de vous solliciter par rapport à votre publication : L'échelle d'imprégnation anticholinergique : vers l'élaboration d'une échelle adaptée aux prescriptions en milieu psychiatrique.

Nous nous sommes demandé s'il était judicieux d'utiliser le coefficient d'imprégnation anticholinergique chez une population souffrant de la Maladie d'Alzheimer.

Donc, nous aimerions avoir votre avis, en tant que concepteurs de cette échelle, sur son éventuelle transposabilité à la Maladie d'Alzheimer.

Veuillez agréer nos respects et nos salutations les plus distinguées.



Javelot Herve <herve.javelot@ch-epsan.fr>

📧 lun. 11 oct. 2021 08:32



À moi ▾

Bonjour à tous les 2,

Merci pour votre intérêt dans notre travail.

Vous trouverez ci-joint une version mise à jour de cet article qui a été accepté récemment dans l'Encéphale et qui sera publiée très prochainement.

Vous pouvez utiliser cette nouvelle version surtout parce qu'elle vous permettra de différencier les substances passant la BHE et celles qui ne la passent pas (important donc pour ce que l'on en sait pour évaluer les conséquences centrales).

Bon courage pour votre travail.

Bien cordialement,

Hervé JAVELOT

Résumé

La charge anticholinergique représente un facteur de risque modifiable au sein de la population Alzheimer. L'évaluation de cette charge se fait à l'aide d'échelles anticholinergiques. Aucune étude en Algérie n'a traité cette problématique. Un état des lieux de l'exposition des patients permettrait d'améliorer leur prise en charge. L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la charge anticholinergique au sein de la population Alzheimer de la Wilaya de Tlemcen à l'aide de deux échelles anticholinergiques. Quarante patients Alzheimer ont été recrutés au niveau de la Wilaya de Tlemcen durant une période de 6 mois dans le cadre d'une étude transversale à visée analytique de la charge anticholinergique. Les données ont été recueillies par un questionnaire d'évaluation de la charge atropinique réalisé auprès de l'entourage des patients. Deux scores anticholinergiques ont été attribués à chaque patient, établis à l'aide des échelles ACB et CIA. La population recrutée était à prédominance masculine (60%). La charge anticholinergique retrouvée au sein de la population féminine était plus élevée. L'exposition à au moins un médicament anticholinergique était évaluée à 45% pour l'échelle ACB et à 60% pour l'échelle CIA. La polymédication et l'automédication augmentaient le risque de retrouver une charge anticholinergique plus élevée. L'Amitriptyline et la Paroxétine représentaient des molécules exposant les patients à un fort risque anticholinergique. La population étudiée était exposée à un risque anticholinergique comparable aux données de la littérature. L'élaboration d'une échelle anticholinergique algérienne et la mise en place d'études à grandes échelles s'imposent pour permettre une intervention pharmaceutique efficace face à l'exposition aux anticholinergiques.

Mots clés: Charge anticholinergique, Alzheimer, Score, Risque, Intervention pharmaceutique.

Abstract

The anticholinergic load represents a modifiable risk factor within the Alzheimer population. The assessment of this load is done thanks to anticholinergic scales. No studies on this problematic have been conducted in Algeria to date. A state of play concerning the exposure of patients would allow the improvement of their care. The principal objective of the study was to assess the anticholinergic load within the Alzheimer population in the Wilaya of Tlemcen using two anticholinergic scales. Forty Alzheimer patients were enrolled in the wilaya of Tlemcen during 6 months as part of a transversal study for an analytical purpose of the anticholinergic load. Data were collected via an evaluation questionnaire on the atropinic load carried out by the patients' relatives. Two anticholinergic scores were attributed to each patient using the scales ACB and AIS. The enrolled population was mostly masculine (60%). The anticholinergic load in the feminine population was higher. The exposure to at least one anticholinergic drug was evaluated at 45% for the ACB and 60% for the AIS. Polypharmacy and automedication increased the risk of finding a higher anticholinergic burden. Amitriptyline and Paroxetine represented the molecules exposing the patients to higher anticholinergic risk. The studied population was exposed to an anticholinergic risk comparable to that found in literature data. Elaborating an algerian anticholinergic scale and setting up large scale studies have to be made in an effort to allow an efficient pharmaceutical intervention facing the increasing exposure to anticholinergics.

Keywords: Anticholinergic load, Alzheimer, Score, Risk, Pharmaceutical intervention.

المخلص

العبء ضد الكولينري يشكل عامل خطر متغير لمرضى الزهايمر. تقييم هذا العبء يعتمد على مقاييس ضد كولينرية. لا وجود لدراسة جزائرية طرحت هاته الإشكالية من قبل. إن القيام بدراسة الحالة الراهنة لتعرض المرضى لهذا العبء سيسمح بتحسين ظروف رعايتهم. إن الهدف الرئيسي من هاته الدراسة هو تقييم العبء ضد الكولينري لمرضى الزهايمر في ولاية تلمسان باستعمال مقاييس ضد كولينريين. أربعون مريض زهايمر تم تسجيلهم في ولاية تلمسان في مدة 6 أشهر باستعمال المقاييس ضد الكولينريين من خلال استقصاء مقطعي بأعراض تحليلية للعبء ضد الكولينري. تم جمع البيانات عبر أقارب المرضى من خلال استبيان تقييمي للعبء ضد الكولينري. تم نسب علامتين ضد كولينريتين لكل مريض باستعمال نسبة التعرض لمضاد كولين واحد على الأقل قدرت ب 45% للمقياس ACB و 60% للمقياس CIA. كثرة استعمال الأدوية و التطبيب الذاتي ساهمتا في زيادة خطر ارتفاع العبء ضد الكولينري. الأميتريبتيبلين والباروكسيتين يمثلان الأدوية التي عرضت المرضى لعبء ضد كولينري مرتفع. التعرض للعبء ضد الكولينري في شريحة السكان المدروسة يعد مماثلا للبيانات المتاحة. إن إنجاز مقياس جزائري وإقامة دراسات ذات نطاق أكبر سيسمح بالقيام بإجراءات صيدلانية فعالة في مواجهة التعرض للعبء ضد الكولينري.

كلمات مفتاحية: عبء ضد الكولينري، الزهايمر، علامة، إجراءات صيدلانية.