FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA NOVEMBRE 2024

Focus

Les anticholinergiques font-ils perdre la mémoire ?

Il existe des données suggérant que l'utilisation prolongée de médicaments anticholinergiques est associée à une perte de cognition. Quelle est la solidité de ces données ? Et réduire ou arrêter leur utilisation peut-il améliorer ou préserver la cognition? Trois revues Cochrane ont examiné ces questions.

Messages clés

- Selon certaines données, un traitement prolongé par des anticholinergiques chez des personnes âgées en bonne santé cognitive fait plus que doubler le risque de déclin cognitif ou de démence ; le degré de certitude des données est faible. Aucune conclusion ne peut être tirée sur l'effet d'un traitement prolongé par anticholinergiques chez les personnes âgées dont la cognition est déjà réduite.
- Il n'a pas été prouvé que réduire ou arrêter (*deprescribing*) les anticholinergiques peut améliorer ou préserver la cognition chez les personnes âgées.
- Malgré les nombreuses incertitudes, les sources consultées recommandent de limiter l'usage des anticholinergiques chez les personnes âgées, de communiquer de manière transparente au sujet des avantages et des inconvénients au début du traitement par anticholinergiques et de procéder régulièrement à une revue de la médication, en particulier en cas d'inquiétudes quant aux fonctions cognitives. Le médecin peut essayer d'arrêter un anticholinergique non-nécessaire, de préférence lentement pour éviter les symptômes de sevrage.

Effets indésirables anticholinergiques et lien entre le système cholinergique et le déclin cognitif

Les médicaments anticholinergiques inhibent l'action de l'acétylcholine, un neurotransmetteur, en se liant aux récepteurs cholinergiques, également appelés récepteurs muscariniques. Il peut s'ensuivre des effets souhaitables (voir tableau 1 pour les médicaments utilisés en raison de leur action anticholinergique), mais aussi indésirables, qui se manifestent au niveau de divers systèmes d'organes.

- **Effets indésirables périphériques aigus :**
  - sécheresse buccale (avec, à long terme, un risque accru de caries dentaires)
  - sécheresse oculaire, mydriase, troubles de l'accommodation
  - réduction de la sécrétion de sueur
  - nausées et vomissements, constipation
  - tachycardie
  - rétention urinaire
  - dans de rares cas, tachycardie et arythmies
- **Effets indésirables centraux aigus :**
  - problèmes de concentration, sédation
  - agitation, hallucinations
  - délire

Ces effets dépendent de la dose et sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement.

Cet article se penche sur les effets indésirables sur la mémoire et la cognition en cas de traitement de longue durée par anticholinergiques.

Un lien entre le système cholinergique et la maladie d'Alzheimer est établi depuis longtemps.

- Chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, la quantité d'acétylcholine dans le cerveau est réduite, ce qui est considéré comme une conséquence de la maladie.

  Les patients atteints de la maladie d'Alzheimer présentent notamment des lésions des neurones cholinergiques au niveau du noyau basal de Meynert et de l'hippocampe, une diminution du taux d'acétyltransférase (une enzyme qui intervient dans la production d'acétylcholine) et une diminution de la captation de la choline (également importante lors de la production d'acétylcholine).

- Des inhibiteurs de la cholinestérase sont utilisés chez certains patients atteints de la maladie d'Alzheimer : donépézil, galantamine, rivastigmine. Ces médicaments inhibent la dégradation de l'acétylcholine et augmentent ainsi la quantité d'acétylcholine dans le cerveau. L'effet positif sur la cognition est modeste et temporaire. En outre, il n'est pas possible de prédire quels patients répondront au traitement (voir Répertoire, 10.11.1.).

Pourquoi se concentrer sur les personnes âgées ?

- Les personnes âgées sont **plus sensibles** aux effets anticholinergiques que les plus jeunes.

  Les médicaments sont éliminés plus lentement en raison de la diminution de la fonction rénale (et hépatique), ce qui entraîne des concentrations plasmatiques plus élevées. Les médicaments atteignent plus rapidement le cerveau en raison de l'augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique. De plus, la neurotransmission cholinergique dans le cerveau est réduite chez les personnes âgées.

- Plusieurs médicaments fréquemment utilisés chez les personnes âgées possèdent des propriétés anticholinergiques.
- La polymédication, la multimorbidité et la vulnérabilité (*frailty*) posent principalement un problème chez les personnes âgées.
- L'incidence de base des troubles cognitifs légers et de la démence est également plus élevée chez les personnes âgées.

Médicaments anticholinergiques puissants

- Le **tableau 1** présente une sélection de **(groupes de) médicaments avec une action anticholinergique puissante, qui traversent la barrière hémato-encéphalique et peuvent ainsi exercer des effets anticholinergiques centraux.** Certains médicaments sont spécifiquement utilisés en raison de leurs propriétés anticholinergiques, d'autres ne sont pas utilisés pour ces propriétés, mais possèdent des effets anticholinergiques indésirables.
- **Comment les avons-nous sélectionnés ?** Nous avons sélectionné les médicaments *high potency* dans l'article de Duran et al (2013)[1] et les avons confrontés à Martindale[2], à l'outil GheOP³S (version 2 ; tableau A)[3] et à l'échelle *Anticholinergic Cognitive Burden* (ACB)[4]. L'échelle ACB est une échelle du risque qui liste des anticholinergiques. Un score est attribué à chaque médicament : 1 (anticholinergique faible), 2 (anticholinergique modéré) ou 3 (anticholinergique puissant). Dans la pratique, de telles échelles du risque sont peu utilisées, mais elles sont appliquées dans les études cliniques sur le risque des anticholinergiques au niveau de la mémoire. Elles permettent de mesurer la **« charge anticholinergique »**, c'est-à-dire l'exposition cumulée aux anticholinergiques d'un patient donné.
- **N.B. :**
  - La **butylhyoscine (butylscopolamine)** est un anticholinergique qui possède des effets anticholinergiques périphériques, mais très rarement des effets centraux car elle traverse à peine la barrière hémato-encéphalique (RCP, Kompas, Martindale).
  - Les **anticholinergiques inhalés** provoquent peu d'effets indésirables systémiques et les effets indésirables centraux typiques des anticholinergiques ne sont pas mentionnés pour ces produits (RCP, Kompas, Martindale).

Tableau 1 : médicaments à effet anticholinergique puissant susceptibles de provoquer des effets centraux

Médicaments dont l'effet repose sur leurs propriétés anticholinergiques	• anticholinergiques dans les troubles de la fonction vésicale : darifénacine, fésotérodine, oxybutinine (surtout *per os*), solifénacine, toltérodine
	• anticholinergiques dans la maladie de Parkinson : bipéridène, procyclidine, trihexyphénidyle
Médicaments aux propriétés anticholinergiques mais pas utilisés pour ces propriétés	• antidépresseurs : antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, clomipramine, dosulépine, imipramine, nortriptyline) et l'ISRS paroxétine

	• antipsychotiques : surtout les phénothiazines lévomépromazine et prothipendyl, les antidépresseurs atypiques clozapine, olanzapine, quétiapine
	• Antihistaminiques H_1 : chlorphénamine, diphénhydramine, diménhydrinate, doxylamine, hydroxyzine, méclozine

Preuves de l'effet des médicaments anticholinergiques sur la cognition : trois Cochrane Reviews

1. Les anticholinergiques affectent-ils la cognition chez les personnes âgées en bonne santé cognitive ?

- **Conclusion de la Cochrane Review (2021)**[5]: chez les personnes âgées en bonne santé cognitive exposées à une charge anticholinergique élevée pendant une longue durée, **le risque de déclin cognitif ou de démence est possiblement deux fois plus élevé** que chez les personnes âgées en bonne santé cognitive non exposées à une charge anticholinergique : OR de 2,63 (IC à 95 % de 1,09 à 6,29).

  - La Cochrane Review a inclus 25 études observationnelles (dont 24 rétrospectives) (n = 968 428), avec un**suivi de 1 à 11 ans**. L'âge moyen ou médian variait de 52 à 82 ans au début de l'étude.
  - **Une méta-analyse de 4 des 25 études a pu être réalisée** (n = 125 359). Chez les personnes âgées en bonne santé cognitive exposées à une charge anticholinergique (au moins 2 ou 3 sur l'échelle ACB, voir plus haut pour l'explication relative à l'échelle ACB), une augmentation selon un facteur de 2,6 du risque 'de déclin cognitif ou de démence' a été notée, par rapport aux sujets non exposés à une charge anticholinergique [OR = 2,63 (IC à 95 % de 1,09 à 6,29)], indépendamment de l'âge, du sexe ou de la comorbidité.
  - **Analyse descriptive des 25 études :**
    - 23 des 25 études ont montré une association entre la prise d'anticholinergiques et un risque accru de déclin cognitif (de tout type). Les deux études qui n'ont pas observé d'association ont été menées parmi des populations spécifiques (patients atteints de la maladie de Parkinson, patients atteints d'hyperactivité vésicale), alors que toutes les autres études ont été menées parmi une population âgée plus « générale »).
    - En ce qui concerne les critères d'évaluation spécifiques, les résultats étaient hétérogènes.
      - « Démence » : 9 des 11 études qui ont examiné ce critère d'évaluation ont observé une association.
      - « Démence et trouble cognitif léger » : les trois études qui ont examiné ce critère d'évaluation ont observé une association.
      - « Trouble cognitif léger » : 1 des 4 études qui ont examiné ce critère d'évaluation a observé une association.
      - « Déclin cognitif » : 12 des 14 études qui ont examiné ce critère d'évaluation ont observé un risque accru de réduction du score aux tests cognitifs. Toutefois, les domaines de la cognition étudiés étaient très divers et le rapportage était incohérent.

- **Plus la « charge anticholinergique » était importante, plus le risque était élevé.**

  - « Charge anticholinergique » faible (échelle ACB = 1 ; 2 études) : OR de 2,18 (IC à 95 % de 1,11 à 4,29).
  - « Charge anticholinergique » modérée (échelle ACB = 2 ; 2 études) : OR de 2,71 (IC à 95 % de 2,01 à 3,56).
  - « Charge anticholinergique » élevée (échelle ACB = au moins 3 ; 3 études) : OR de 3,27 (IC à 95 % de 1,41 à 7,61).

- Le **degré de certitude** est **« faible »**, l'existence d'une relation causale n'est donc pas claire. Voir plus loin pour les principales limitations des études.

2. Les anticholinergiques affectent-ils la cognition chez les personnes âgées présentant déjà des troubles cognitifs légers ou une démence?

- **Conclusion de la Cochrane Review (2022)**[7] : pour l'instant, aucune conclusion ne peut être tirée quant à une éventuelle association entre la « charge anticholinergique » et la progression du déclin cognitif chez les personnes âgées dont la cognition est déjà réduite. Quatre études sur dix ont mis en évidence un risque accru de déclin cognitif à long terme chez les personnes exposées à une charge anticholinergique élevée, par rapport aux personnes non exposées ou exposées de manière minimale à une charge anticholinergique. Seule une des cinq études menées chez des personnes atteintes de démence modérée à sévère a observé un lien entre la charge anticholinergique et la diminution de la cognition à long terme. Une hypothèse possible est que, lorsqu'il existe déjà une atteinte significative du système cholinergique, comme chez les personnes présentant une démence avancée, l'effet néfaste des médicaments anticholinergiques sur la cognition n'est pas mesurable. Cette hypothèse exige des études complémentaires.

- La Cochrane Review a inclus 17 études observationnelles (toutes rétrospectives) + 1 étude qui a utilisé les données de participants à une RCT. 102 684 personnes âgées au total. L'âge moyen ou médian variait de 72 à 88 ans au début de l'étude.
- L'effet d'une charge anticholinergique élevée sur la progression du déclin cognitif était très hétérogène.
  - **Études chez des personnes atteintes de démence** :
    - 3 des 9 études menées chez des **personnes atteintes de démence** ont observé un risque accru de déclin cognitif à long terme. 5 des 9 études n'ont mis en évidence aucun lien. Une étude a montré que la cognition s'était significativement améliorée chez les personnes exposées à la plus forte « charge anticholinergique » au cours des six premiers mois après le diagnostic de démence, puis la cognition a décliné aussi vite que chez les personnes non exposées ou faiblement exposées à une « charge anticholinergique » (3 ans de suivi).
    - 2 des 3 études menées chez des **personnes atteintes de démence légère** ont observé un lien entre la charge anticholinergique et la diminution de la cognition à long terme.
    - 1 des 5 études menées chez des **personnes atteintes de démence modérée à sévère** a observé un lien entre la charge anticholinergique et la diminution de la cognition à long terme.
  - **Études chez des personnes atteintes d'un trouble cognitif léger** : il existe 1 seule étude, qui a mis en évidence un risque accru d'évolution vers la démence chez les personnes exposées à une charge anticholinergique, par rapport à celles qui n'y sont pas exposées.

- Parmi cette population, un lien est toutefois possible entre une « charge anticholinergique » élevée et une mortalité accrue (augmentation possible de 15 %).

  6 des 10 études qui ont examiné ce critère d'évaluation ont mis en évidence une mortalité accrue. Une méta-analyse de 4 études (n = 48 663) a montré une augmentation de la mortalité de 15 % environ chez les patients exposés à une « charge anticholinergique » élevée (échelle ACB), par rapport à ceux non exposés ou faiblement exposés à une « charge anticholinergique » (échelle ACB) : HR = 1,15 (IC à 95 % de 1,03 à 1,29).

- Le **degré de certitude** est **« faible »** ou **« très faible »**. Voir plus loin pour les principales limitations des études.

3. La déprescription des anticholinergiques permet-elle de préserver ou d'améliorer la cognition chez les personnes âgées ?

- **Conclusion de la Cochrane Review (2023)**[8] : les preuves ne permettent pas de répondre à la question de savoir si la réduction ou l'arrêt (*deprescribing*) des médicaments anticholinergiques peut améliorer ou stabiliser la cognition chez les personnes âgées.
- Le **degré de certitude** est **« très faible »**. Il n'y avait que 3 études. Le nombre de patients dans chaque étude était faible, la population des études était hétérogène (avec et sans troubles cognitifs), les résultats des études étaient divergents et dans une étude, tant les sédatifs que les anticholinergiques ont été réduits/arrêtés.

Quelles sont les principales limitations des études sur la charge anticholinergique et la cognition ?

- Dans la Cochrane Review, un score de « faible » ou « très faible » a été attribué au degré de certitude. Il s'agit d'études observationnelles, dans lesquelles un biais et des facteurs de confusion (*confounding factors*) non contrôlés sont possibles. Le niveau de preuve d'études observationnelles est beaucoup plus faible que celui des RCT. Deux points problématiques importants : la possibilité d'un **biais de publication** et d'un **biais d'indication**.

  - La possibilité d'un **biais de publication** est avancée dans la Cochrane Review chez les personnes âgées en bonne santé cognitive. 23 des 25 études ont mis en évidence un lien. Cependant, il se pourrait que les études qui ne montrent pas de lien aient rencontré plus de difficultés à être publiées ou n'aient pas été soumises pour publication.
  - Un **biais d'indication** est possible. Il convient d'entendre par là que certains médicaments anticholinergiques (notamment des ACT et des antipsychotiques) ont peut-être été prescrits en raison de symptômes prodromiques de démence (dépression, troubles du comportement et de l'humeur) qui, à ce moment, n'étaient pas liés à une démence débutante. Les symptômes de la démence peuvent alors être à tort liés au médicament.

- On ignore également si des médicaments anticholinergiques spécifiques exposent les patients à un risque plus élevé que d'autres.

- De nombreuses études ne font pas état des médicaments anticholinergiques précis pris par les patients. Toutes les études sur les anticholinergiques et le risque de démence et de déclin cognitif ont évalué la « charge anticholinergique » du patient au moyen d'échelles du risque. L'échelle ACB a été le plus fréquemment utilisée. Il en existe cependant d'autres et nous savons que celles-ci diffèrent entre elles en termes de médicaments qu'elles mentionnent et/ou de score attribué au médicament.
- Dans la Cochrane Review sur les anticholinergiques chez les personnes âgées en bonne santé cognitive (2021), le type de médicament était un facteur de risque examiné par cinq études. Trois des cinq études ont observé que le type de médicament influençait le risque : les antidépresseurs, les antipsychotiques, les antiparkinsoniens et les médicaments urologiques, entre autres, augmentaient le risque de déclin cognitif, contrairement aux antihistaminiques. En revanche, deux des cinq études ont observé que le risque de démence chez les personnes exposées à la charge anticholinergique la plus élevée était indépendant du type de médicament.

Des symptômes de sevrage sont-ils attendus en cas d'arrêt brutal des anticholinergiques ?

- En cas d'arrêt brutal des anticholinergiques, des symptômes connus sous le terme d'*anticholinergic discontinuation syndrome* (ou *cholinergic rebound)* peuvent se manifester : nausées, vomissements, diarrhée, larmoiement, étourdissements, anxiété, sueurs, besoin urgent d'uriner, insomnie, tachycardie, hypotension orthostatique. Il s'agit d'effets « cholinergiques » typiques.
- Ces symptômes de sevrage peuvent varier en gravité, survenir dans les quelques jours suivant l'arrêt et persister durant six à huit semaines.
- Plusieurs sources recommandent de réduire lentement les anticholinergiques, mais il est impossible de donner des conseils étayés pour les différents anticholinergiques.[9-14] Une référence[10] donne comme conseil général de réduire la dose de 25 à 50 % de toutes les semaines à toutes les quatre semaines. La règle générale est la suivante : plus le traitement dure longtemps, plus la période d'arrêt progressif recommandée est longue. En ce qui concerne les antidépresseurs possédant des propriétés anticholinergiques, nous pouvons renvoyer à l'article sur l'arrêt progressif des antidépresseurs dans les Folia de janvier 2024.

Que disent les guidelines de la NHG et du NICE sur la démence à propos de l'utilisation des anticholinergiques ?

- **Les auteurs de la recommandation du NICE intitulée *Dementia : assessment, management and support for people living with dementia and their carers* (NG97 ; 20 juin 2018)** recommandent ce qui suit :
  - limiter la charge anticholinergique au minimum et, si possible, rechercher des alternatives dans les cas suivants :
    - quand, selon l'évaluation, une personne présumée atteinte de démence doit être orientée vers un spécialiste en vue du diagnostic ;
    - lors de la revue de la médication chez les personnes atteintes de démence.
- **Les auteurs de la recommandation de la NHG intitulée *Dementie* (M21, avril 2020)** recommandent ce qui suit :
  - s'informer, lors de l'anamnèse, si les symptômes cognitifs ont débuté après l'instauration ou la modification du traitement par médicaments possédant des effets anticholinergiques ;
  - en cas de symptômes de déclin cognitif, essayer d'arrêter les médicaments anticholinergiques ou passer à une alternative.

Conclusion et avis pour la pratique

L'influence négative généralement acceptée des anticholinergiques sur la mémoire n'est pas très bien documentée et il n'est pas prouvé que l'arrêt progressif (*deprescribing*) soit bénéfique pour la cognition. Une association possible entre la charge anticholinergique élevée de longue durée, d'une part, et la diminution de la cognition et la démence, d'autre part, ne peut cependant être ignorée et les conseils suivants peuvent être donnés, malgré les nombreuses incertitudes.[5-14]

- L'approche *safety-first* (aussi peu de médicaments anticholinergiques que possible) est probablement la meilleure option.
- La prise de décision partagée (*shared decision making*), assortie d'une communication claire et transparente sur les avantages et les inconvénients potentiels au début du traitement par anticholinergiques, est importante.
- Une revue de la médication régulière chez les personnes âgées qui prennent des médicaments anticholinergiques, en particulier en cas d'inquiétude quant aux fonctions cognitives, et une réévaluation régulière de leur rapport bénéfice/risque sont indiquées.
- Le médecin peut essayer d'arrêter un anticholinergique non-nécessaire, de préférence lentement pour éviter les

symptômes de sevrage.

Sources spécifiques

1 Duran CE and Vander Stichele RH, Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. Eur J Clin Pharmacol 2013;69:1485–96 (DOI 10.1007/s00228-013-1499-3)

2 Brayfield A, Cadart C (eds), Martindale: The Complete Drug Reference. [online] London: Pharmaceutical Press.www.medicinescomplete.com (geraadpleegd op 15/10/2024

3 GheOP^{3}S-tool, versie 2 > Tabel A

4 Anticholinergic-cognitive-burden-scale.pdf (ACB): https://corumpharmacy.com/wp-content/uploads/2020/08/Anticholinergic-cognitive-burden-scale.pdf en https://www.acbcalc.com/

5 Taylor-Rowan_M, Edwards_S, Noel-Storr_AH, McCleery_J, Myint_PK, Soiza_R, Stewart_C, Loke_YK, Quinn_TJ. Anticholinergic burden (prognostic factor) for prediction of dementia or cognitive decline in older adults with no known cognitive syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 5. Art. No.: CD013540. DOI:10.1002/14651858.CD013540.pub2.

6 Henry J Woodford, Jennifer M Stevenson. Editorial. Anticholinergic drugs and dementia: time for transparency in the face of uncertainty. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021;(9):ED000154 (https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.ED000154/full)

7 Taylor-Rowan_M, Kraia_O, Kolliopoulou_C, Noel-Storr_AH, Alharthi_AA., Cross_AJ, Stewart_C, Myint_PK, McCleery_J, Quinn_TJ. Anticholinergic burden for prediction of cognitive decline or neuropsychiatric symptoms in older adults with mild cognitive impairment or dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022, Issue 8. Art. No.: CD015196.DOI: 10.1002/14651858.CD015196.pub2.

8 Taylor-Rowan M, Alharthi AA, Noel-Storr AH, Myint PK, Stewart C, McCleery J, Quinn TJ. Anticholinergic deprescribing interventions for reducing risk of cognitive decline or dementia in older adults with and without prior cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2023, Issue 12. Art. No.: CD015405. DOI: 10.1002/14651858.CD015405.pub2.

9 Bishara D. Managing drugs with anticholinergic activity. Drug and Therapeutics Bulletin 2023;61:135-9

10 Anticholinergic burden in older people. https://bpac.org.nz/2024/anticholinergic.aspx, march 2024

11 NPS Medecinewise. Anticholinergic burden: the unintended consequences for older people. For health professionals (October 2022) + Focus on anticholinergic burden. (October 2021)

12 O/Donnell LK, Gnjidic D et al. Anticholinergic burden: considerations for older adults. Journal of Pharmacy Practice and Research 2017:47;67–77 (doi: 10.1002/jppr.1303)

13 Smith H en Fligelstone H. Reducing patient and planetary harms from high anticholinergic burden medication. BMJ 2024;384:e075708 (http://dx.doi.org/10.1136/bmj-2023-075708)

14 Hilmer SN en Gnjidic D. The anticholinergic burden: from research to practice. Aust Prescr 2022;45:118–20 (https://doi.org/10.18773/austprescr.2022.031)

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.