

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
People's Democratic Republic of Algeria
The Minister of Higher Education and Scientific Research
ⵜⴰⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ

ABOU BEKR BELKAID UNIVERSITY
TLEMCEM
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 :

**La relation entre la charge anticholinergique et la survenue d'effets
indésirables anticholinergiques chez le sujet âgé avec comorbidités
psychiatriques**

Présenté par :

**BENKELFAT Douniazed
BENMANSOUR Dounia**

Soutenu le

30 Juin 2024

Jury

Président :

Dr. S. GUENDOOUZ

Maitre de conférences B en Pharmacologie

Membres :

Pr. W. BOUABDELLAH

Maitre-assistante en Psychiatrie

Dr. A. GUENDOOUZ

Maitre-assistant en Pharmacie galénique

Encadrant :

Dr. F.Z BENABED

Maitre-assistante en Pharmacologie

Co-Encadrant

Dr. Y. ABDELALLI

Maitre-assistant en Psychiatrie

Année universitaire : 2023-2024

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

REMERCIEMENTS

En premier lieu, nous remercions Allah le Tout-Puissant, de nous avoir donné la force, la santé et la volonté de surmonter chaque épreuve ardue rencontrée durant nos années universitaires, et plus particulièrement de venir à bout de ce projet de fin d'étude qui nous espérons sera à la hauteur de nos efforts fournis.

À notre encadrante,

Dr BENABED F.Z

Sans qui ce travail n'aurait pu voir le jour. Nous vous remercions pour votre dévouement, votre guidance précieuse et votre patience indéfectible tout au long de cette année. Vos conseils avisés, votre expertise et votre engagement ont été des atouts précieux qui ont grandement contribué à la réussite de ce travail. Nous sommes très reconnaissantes pour tous les moments précieux passés à vos côtés et qui resteront à tout jamais gravés dans nos mémoires.

À notre co-encadrant,

Dr ABDELALI Y.

Nous vous en serons éternellement reconnaissant pour votre gentillesse sans failles, votre disponibilité et votre accompagnement constant tout au long de cette année. Un grand merci pour votre convivialité et votre bonne humeur toujours présentes et constantes.

À notre présidente du jury,

Dr GUENDOZ S.

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude pour votre rôle crucial dans l'évaluation de notre travail. Votre engagement envers l'excellence académique et votre soutien continu ont été une source d'inspiration pour nous. Nous vous remercions sincèrement d'avoir consacré votre temps et votre énergie à évaluer notre travail avec soin et impartialité.

Aux membres de jury,

Dr BOUABDELLAH W. et Dr GUENDOZ A.

Nous vous exprimons notre gratitude sincère pour l'intérêt et l'attention que vous avez porté à la lecture de notre manuscrit. Nous vous remercions d'avoir accepté aimablement de juger et de donner votre avis sur ce mémoire de fin d'étude. Nous vous sommes reconnaissants et admiratifs.

À Pr. BOUCIF : Chef du service de psychiatrie

Un très grand merci de nous avoir accueilli et intégré au sein du service de psychiatrie.

Collaborer avec votre équipe a été un réel plaisir pour nous.

À toute l'équipe du service de Psychiatrie,

Nous souhaitons exprimer notre sincère reconnaissance pour votre collaboration précieuse tout au long de notre projet. Votre soutien, vos conseils et votre expertise ont été d'une valeur inestimable pour nous.

À Pr. BENOSMAN R.

Nous vous adressons nos plus chaleureux remerciements pour votre soutien inestimable. Votre encouragement et votre générosité ont été d'une importance capitale pour notre projet.

Benkelfat Douniazed

Benmansour Dounia

DÉDICACES

Je dédie ce modeste travail,

À mes chers parents, sans qui tout ce travail n'aurait pu voir le jour, votre présence et votre soutien sans failles tout au long de ces six années m'ont permis de surmonter les moments de doutes et de craintes. Aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de l'amour dont ils ne cessent de me combler. Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infailible. Que Dieu veille sur vous et vous procure bonne santé et longue vie.

À ma chère sœur et mon cher petit frère, qui ont été ma source de réconfort, de rires et de ressourcement dans les moments de doute et de fatigue, merci de m'avoir toujours soutenu, supporté mais aussi et encouragé dans chaque étape de ce long parcours de vie estudiantine.

À mes grands-parents, pour vos encouragements, vos prières et votre bienveillance inébranlable, vous avez été la force tranquille à laquelle je me suis appuyé durant cette longue étape de ma vie. Que dieu vous protège et vous accorde une longue vie emplies de bonheur et de santé.

À toute ma famille, mes oncles, mes tantes, mes cousins et cousines, ce travail est en partie le vôtre, merci d'avoir su trouver les mots dans chaque moment

À ma binôme Douniazed, merci d'avoir été une source de joie et d'apaisement tout au long de ces années laborieuses, ta présence, ton dévouement et ta joie de vivre m'ont plus d'une fois apaisé et réconforté, cette année n'aurait pu se dérouler autrement qu'à tes côtés. Que notre complicité reste inchangée au fil des années à venir.

À ma merveilleuse amie Sabrina, ambitieuse, chaleureuse et rayonnante, qui a été une épaupe sur laquelle j'ai pu compter durant ces longues années universitaires. Toujours à l'écoute, tes précieux conseils ne cessent de m'inspirer et de guider mes pas chaque jour. Merci pour ces moments de complicité et ces longues discussions passionnantes.

À mes amies : Wissal, Meriem et Ines sans qui cette expérience et cette année d'internat n'aurait été aussi fructifantes et enrichissantes, j'emporte avec moi les souvenirs de chaque moment partagé à vos côtés, Votre amitié a été un précieux refuge durant cette aventure.

À mon encadrante, Dr BENABED Fatima Zohra, pour sa simplicité, sa bienveillance et son accompagnement constant durant cette année enrichissante. Votre bonne humeur a su me rassurer dans les moments cruciaux. Je vous remercie pour votre implication, votre patience et vos conseils, sans lesquels ce travail n'aurait pu se concrétiser. Je vous en serai éternellement reconnaissante.

Je souhaite également exprimer toute ma gratitude envers tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

Dounia B.

DÉDICACES

Je tiens avant tout à exprimer ma gratitude envers les personnes qui ont joué un rôle essentiel dans la réalisation de ce travail. Leur soutien, leurs encouragements et leur présence ont été des éléments déterminants tout au long de ce parcours. Je dédie donc ce travail,

À mes chers parents, qui n'ont jamais cessé de m'encourager, pour leur amour indéfectible, leur soutien constant, leurs sacrifices inlassables et leur patience infinie. Sans eux, je ne serais pas la personne que je suis aujourd'hui. Merci du fond du cœur pour tout.

À mon cher mari Tariq, pour la patience et le soutien dont il a fait preuve pendant toute la durée de ce travail, ainsi que pour l'amour et la bienveillance qu'il m'offre chaque jour.

À mon frère Zakaria, ma sœur Sara et son mari Djamil, ainsi que ma nièce Ines. Leur compagnie m'a toujours poussé vers le meilleur de moi-même.

À mes chers beaux-parents. Je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour leur contribution précieuse et leur soutien constant.

À ma très chère tante Warda. Je souhaite exprimer toute ma reconnaissance pour son aide précieuse, ses conseils avisés et son encouragement constant.

À mes grands-parents. Que Dieu les préserve et leur procure santé et longue vie.

À mes beaux-frères Mokhtar et Yaghmoracen, ainsi qu'à mes belles-sœurs Sara et Chanez. Je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour leur soutien constant et les moments précieux partagés en famille. Leur présence a enrichi ma vie de manière inestimable.

À ma binôme Dounia. Je souhaite exprimer ma gratitude pour tous ses efforts, sa patience inébranlable et sa joyeuse attitude. Cela a été un réel plaisir de partager cette année avec elle, mais aussi de l'avoir comme amie tout au long de notre cursus et bien avant. Je lui souhaite un avenir rempli de succès et de bonheur.

À mon encadrante : Dr Benabed. Je suis profondément reconnaissante pour sa présence rayonnante, toujours empreinte de bonne humeur et de joie. Son soutien inébranlable et ses conseils précieux ont été des atouts indispensables tout au long de ce travail.

À mes amis et collègues de la promotion de pharmacie 2018. Je vous adresse mes plus sincères remerciements pour votre entraide et vos échanges de connaissances.

Benkelfat Douniazed

LISTE DES ABRÉVIATIONS

SA : Sujet âgé

CA : Charge anticholinergique

ACB : Anticholinergic Cognitive Burden

ADS : Anticholinergic Drug Scale

ARS : Anticholinergic Risk Scale

CIA : Coefficient d'imprégnation anticholinergique

DBI : Drug Burden Index

EI : Effets indésirables

XI : *Xerostomia Inventory*

OSDI : *Ocular Surface Disease Index*

CAS : *Constipation Assessment Scale*

MMSE : *Mini-Mental State Examination*

IADL : *Instrumental Activities of Daily Living*

OMS : Organisation mondiale de la santé

TAG : Troubles Anxieux Généralisés

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Muqueuse linguale sèche (19).....	6
Figure 2 : Xérophtalmie du au Syndrome de Gougerot-Sjögren (27)	10
Figure 3 : Image illustrant le test de Schirmer (35)	12
Figure 4 : Mesure de la sialométrie selon la méthode de Laudénbach (137)	39
Figure 5 : Mesure de la sécrétion lacrymale par le test de Schirmer	40
Figure 6 : Répartition de la population selon le sexe	44
Figure 7 : Répartition de la population selon les tranches d'âge	45
Figure 8 : Répartition de la population selon l'activité professionnelle	45
Figure 9 : Répartition de la population selon le niveau d'instruction.....	46
Figure 10 : Répartition de la population selon l'état civil	46
Figure 11 : Répartition de la population selon le nombre de médicament pris par les sujets..	47
Figure 12 : Répartition de la population selon le score CIA.....	48
Figure 13 : Répartition de la population selon la présence ou l'absence d'une charge anticholinergique élevée	48
Figure 14 : Répartition de la population selon la présence de médicaments anticholinergiques	49
Figure 15 : Répartition de la population selon le nombre de médicaments anticholinergiques par patient.....	50
Figure 16 : Répartition de la populations selon les médicaments et leur score anticholinergique CIA.....	51
Figure 17 : Répartition de la population selon le nombre d'effets indésirables survenus par patient.....	52
Figure 18 : Répartiton de la population selon les scores XI obtenus.....	53
Figure 19 : Répartition des 20 sujets de la population selon les résultats de mesure de la sialométrie au repos	54
Figure 20 : Répartition des 20 sujets de la population selon les résultats de mesure de la sialométrie avec stimulation	54
Figure 21: Répartition de la population selon les scores OSDI obtenus.....	55
Figure 22 : : Répartition des 20 sujets de la population selon les résultats du test de Schirmer	56
Figure 23 : Répartition de la population selon la présence ou l'absence de constipation	57
Figure 24 : Répartition de la population selon la présence ou l'absence de la rétention urinaire	57
Figure 25 : Répartiton de la population selon les scores MMSE obtenus	58
Figure 26 : Répartition de la population selon les scores IADL obtenus	59
Figure 27 : Répartition de la population selon la présence ou l'absence de chutes.....	60
Figure 28 : Répartition de la population selon la présence ou l'absence d'hospitalisations durant les 6 derniers mois	60

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Résumé des résultats du Test de Fisher Exact entre les données des caractéristiques des effets indésirables anticholinergiques périphériques et le score CIA.....	61
Tableau II : Résumé des résultats du Test de Fisher Exact entre les données des caractéristiques des effets indésirables anticholinergiques centraux et le score CIA.....	62
Tableau III : Résumé des résultats du Test de Fisher Exact entre les données des caractéristiques socio-démographiques et thérapeutiques et le score CIA	63

LISTE DES ANNEXES

Annexe I : Exemple de médicaments provoquant une hyposialie

Annexe II : Questionnaire XI « *Xerostomia Inventory* »

Annexe III : Questionnaire de qualité de vie OSDI « *Ocular Surface Disease Index* »

Annexe IV : Critères uniformes pour le diagnostic de la constipation ont été développés par un panel d'experts internationaux—les critères de Rome III.

Annexe V : Questionnaire CAS « *Constipation Assessment Scale* »

Annexe VI : Questionnaire CAS « *Constipation Assessment Scale* » traduit

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

Annexe VIII : Questionnaire IADL « *Instrumental Activities of Daily Living* »

Annexe IX : L'échelle CIA

Annexe X : Questionnaire d'évaluation des effets indésirables anticholinergiques

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS.....	I
DÉDICACES	III
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	VII
LISTE DES FIGURES	VIII
LISTE DES TABLEAUX.....	IX
LISTE DES ANNEXES	X
TABLE DES MATIÈRES	XI
INTRODUCTION	1
REVUE DE LA LITTÉRATURE	6
CHAPITRE 1 : Effets indésirables anticholinergiques.....	6
1 Effets indésirables anticholinergiques périphériques.....	6
1.1 Xérostomie.....	6
1.1.1 Définition	6
1.1.2 Étiologies	7
1.1.2.1 Fausses hyposialies	7
1.1.2.2 Étiologies physiologiques	7
1.1.2.2.1 Sénescence.....	7
1.1.2.2.2 Syndrome dépressif des personnes âgées	7
1.1.2.2.3 Déshydrations due au vieillissement	7
1.1.2.3 Étiologies pathologiques.....	8
1.1.2.3.1 Étiologies iatrogènes.....	8
1.1.3 Diagnostic	8
1.1.3.1 Évaluation qualitative : questionnaire XI	8
1.1.3.2 Évaluation quantitative : Sialométrie.....	8
1.2 Xérophtalmie.....	9
1.2.1 Définition	9
1.2.2 Mécanismes de sécheresse oculaire	9
1.2.3 Facteurs de risques	9
1.2.3.1 Syndrome de Gougerot-Sjögren	9
1.2.3.2 Causes iatrogènes.....	10
1.2.3.2.1 Médicaments impliqués	10
1.2.3.2.2 Mécanisme.....	10
1.2.4 Diagnostic	11
1.2.4.1 Évaluation qualitative de la qualité de vie questionnaire OSDI	11

1.2.4.2	Évaluation quantitative : test de Schirmer (examen de la sécrétion lacrymale)	11
1.2.5	Conséquences de la xérophtalmie.....	12
1.3	Constipation	12
1.3.1	Définition	12
1.3.2	Mécanismes de survenue	13
1.3.3	Diagnostic	13
1.4	Rétention urinaire.....	13
2	Effets indésirables anticholinergiques centraux.....	14
2.1	Altération cognitive	14
2.1.1	Définition	14
2.1.1.1	Fonctions cognitives et troubles cognitifs.....	14
2.1.1.2	Démence	14
2.1.2	Mécanismes physiopathologiques des effets anticholinergiques sur la cognition :	15
2.1.3	Altération cognitive et troubles psychiatriques.....	16
2.1.4	Diagnostic	17
2.2	Dépendance fonctionnelle.....	18
2.2.1	Définition :	18
2.2.2	Origine :	18
2.2.3	Intérêt de l'évaluation de la dépendance fonctionnelle chez le sujet âgé : ..	18
2.3	Chutes et hospitalisations.....	19
CHAPITRE 2 : Relation entre la charge atropinique et les effets indésirables anticholinergiques.....		21
1	Effets indésirables anticholinergiques centraux.....	21
1.1	Altération cognitive	21
1.2	Dépendance fonctionnelle.....	23
1.3	Chutes	24
1.4	Hospitalisations.....	25
2	Effets indésirables anticholinergiques périphériques.....	25
2.1	Xérostomie.....	25
2.2	Xérophtalmie.....	27
2.3	Constipation	28
2.4	Rétention urinaire.....	29
PARTIE PRATIQUE.....		33
CHAPITRE 1 : Population et méthodes		33
1	Contexte et objectifs	33

2	Population	34
3	Recueil des données.....	34
4	Déroulement de l'étude.....	35
5	Critères de jugement :	36
5.1	Évaluation de la charge anticholinergique.....	36
5.2	Effets indésirables centraux	36
5.2.1	Altération cognitive	36
5.2.2	Dépendance fonctionnelle.....	37
5.2.3	Chutes et hospitalisations.....	37
5.3	Effets indésirables périphériques	37
5.3.1	Xérostomie :.....	37
5.3.2	Xérophtalmie.....	39
5.3.3	Constipation	41
5.3.4	Rétention urinaire.....	41
6	Analyse des données	41
6.1	Analyse descriptive (En attente de la rédaction de l'autre groupe)	41
6.2	Analyse statistique	42
CHAPITRE 2 : Résultats		44
7	Résultats généraux	44
7.1	Caractéristiques sociodémographiques de la population	44
7.1.1	Le genre :	44
7.1.2	L'âge :	44
7.1.3	Activité professionnelle :	45
7.1.4	Niveau d'instruction :	46
7.1.5	État civil :	46
7.2	Caractéristiques thérapeutiques	47
7.2.1	Nombre de médicament	47
7.2.2	Répartition des scores anticholinergiques.....	47
7.2.3	Présence de charge anticholinergique élevée.....	Erreur ! Signet non défini.
7.2.4	Présence de médicaments anticholinergiques.....	49
7.2.5	Nombre de médicaments anticholinergiques par patient.....	49
7.2.6	Description des médicaments anticholinergiques.....	50
7.3	Caractéristiques des effets indésirables anticholinergiques.....	51
7.3.1	Survenue d'effets indésirables/ Nombre d'effets indésirables anticholinergiques par patient :	51
7.3.2	Effets indésirables périphériques	52
7.3.2.1	Xérostomie.....	52

7.3.2.2	Xérophtalmie.....	55
7.3.2.3	Constipation	56
7.3.2.4	Rétention urinaire.....	57
7.3.3	Effets indésirables centraux	58
7.3.3.1	Altération cognitive	58
7.3.3.2	Dépendance fonctionnelle.....	59
7.3.3.3	Chutes	60
7.3.3.4	Hospitalisations.....	60
8	Objectif principal : Étude de la corrélation entre la charge anticholinergique et la survenue d'effets indésirables anticholinergiques	61
8.1	La survenue d'effets indésirables périphériques associés à une charge anticholinergique élevée	61
8.2	La survenue d'effets indésirables centraux associés à une charge anticholinergique élevée	62
9	Objectif secondaire : Étude des facteurs associés à une charge anticholinergique élevée	63
CHAPITRE 3 : Discussion		66
1	Contexte et rappel des objectifs	66
2	Points forts et points faibles de l'étude	66
3	Résultats généraux	68
3.1	Caractéristiques socio-démographiques.....	68
3.2	Caractéristiques thérapeutiques	68
3.3	Caractéristiques des effets indésirables anticholinergiques.....	70
3.3.1	Effets indésirables périphériques	70
3.3.1.1	Xérostomie :.....	70
3.3.1.2	Xérophtalmie :	71
3.3.1.3	Constipation :	71
3.3.1.4	Rétention urinaire :	72
3.3.2	Effets indésirables centraux :	73
3.3.2.1	Altération cognitive	73
3.3.2.2	Dépendance fonctionnelle.....	73
3.3.2.3	Chutes	74
3.3.2.4	Hospitalisations.....	75
4	Corrélation entre la charge anticholinergique et la survenue d'effets indésirables anticholinergiques	76
4.1	Effets indésirables périphériques	76

4.1.1	Xérostomie.....	76
4.1.2	Xérophtalmie.....	77
4.1.3	Constipation	77
4.1.4	Rétention urinaire.....	78
4.2	Effets indésirables centraux	79
4.2.1	Altération cognitive	79
4.2.2	Dépendance fonctionnelle.....	80
4.2.3	Chutes	81
4.2.4	Hospitalisations.....	81
5	Facteurs corrélés à une charge anticholinergique élevée.....	82
	Conclusion et perspectives.....	85
	BIBLIOGRAPHIE.....	87
	ANNEXES.....	99

INTRODUCTION

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le vieillissement de la population est un indicateur de l'amélioration de la santé mondiale, en effet avec l'allongement de l'espérance de vie combiné à une diminution de la fécondité et de la mortalité, la population gériatrique mondiale s'élève à plus de 730 millions de sujets âgés en 2019 (1,2). En Algérie, cette population devrait atteindre les 12.5% de la population totale en 2040 (3).

Le phénomène de vieillissement mondial s'accompagne souvent de l'apparition de diverses maladies chroniques (au minimum 2) entraînant une forte exposition aux médicaments et favorisant la prescription concomitante de ces derniers, appelée polymédication (4).

Cette dernière résulte à la fois de la prescription médicale et de l'automédication.

Le SA est aussi plus fragile que le sujet jeune, et cela peut s'expliquer par le processus physiologique de vieillissement apparaissant avec l'avancé de l'âge ; diminuant principalement la fonction hépatique et rénale ce qui altère le métabolisme et l'élimination des médicaments et augmente leurs demi-vie et concentrations sériques dans l'organisme. Ce vieillissement s'accompagne aussi de modifications cellulaires et tissulaires telles que l'augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (BHE) favorisant la iatrogénie (5-7)

De ce fait, le SA est plus sensible à la survenue d'effets indésirables (EI) médicamenteux au cours de sa vie.

Les principaux EI médicamenteux rencontrés dans la population gériatrique sont de type anticholinergiques, en effet les médicaments anticholinergiques se retrouvent dans diverses classes thérapeutiques largement prescrites en gériatrie comme les antiparkinsoniens, les antiémétiques ou encore les bronchodilatateurs, ils sont aussi utilisés pour traiter l'incontinence urinaire, l'insuffisance cardiaque, la dépression, des troubles psycho-comportementaux associés aux démences, et des allergies (8).

Ces médicaments anticholinergiques ont une action semblable à celle de l'atropine, ce qui leur doit leurs noms de « atropiniques », ils agissent sur les récepteurs nicotiques et plus particulièrement muscariniques en inhibant la fixation de l'ACh expliquant ainsi leurs présences dans de nombreuses spécialités. Malheureusement cet effet atropinique peut être latéral ou inattendu occasionnant de nombreux effets indésirables tant centraux (irritabilité, confusion, chutes, troubles cognitifs...) que périphériques (xérostomie, xérophtalmie, troubles de l'accommodation, tachycardie, constipation, rétention urinaire...) (9,10) et est à l'origine d'une perte d'autonomie fonctionnelle, d'une augmentation de la morbi-mortalité de SA et d'une altération de leurs qualité de vie (6,11,12).

Chaque médicament atropinique peut engendrer à lui seul des effets secondaires ; on parle alors de « poids atropinique » ou « charge atropinique ».

Cette charge atropinique (CA) varie considérablement entre les molécules. Ainsi certaines peuvent avoir un faible poids atropinique si elles sont utilisées en monothérapie et peuvent cependant induire beaucoup d'EI si l'on vient à les associer avec d'autres atropiniques, on parlera donc de charge anticholinergique cumulée (13).

Cette CA cumulée est le reflet de l'accumulation de multiples médicaments atropiniques ayant des degrés variables de pouvoir atropinique, en sachant que les prescriptions en gériatrie associent plusieurs médicaments anticholinergiques, le SA est donc souvent exposé à de forte charge anticholinergique non négligeable qui doit être mesuré (10,14).

Plusieurs outils ont été développés dans le cadre d'une mesure du potentiel anticholinergique dont principalement les échelles d'évaluation de la CA, qui sont largement utilisés par les gériatres. On y retrouve notamment 5 échelles retenues dans cette étude qui sont : *Anticholinergic risk scale* (ARS), *Anticholinergic Drug Scale* (ADS), *Anticholinergic Cognitive Burden scale* (ACB), *Drug Burden Index* (DBI) et récemment l'échelle française (CIA) pour *Coefficient d'imprégnation anticholinergique* (15), chacune de ces échelles regroupe un certain nombre de médicaments anticholinergiques et leur attribue un score quantifiant leur pouvoir anticholinergique ainsi que le risque de survenue d'EI atropiniques (11,16).

Afin de limiter la survenue d'EI atropiniques chez la population gériatrique, il est donc primordial de réduire au maximum la charge anticholinergique des prescriptions gériatriques. En Algérie, seulement une étude quantifiant la CA avait été faite chez les sujets Alzheimer de la wilaya de Tlemcen mais aucune, à notre connaissance, ne s'est intéressée à la population gériatrique jusqu'à maintenant, et particulièrement à l'évaluation des effets anticholinergiques auprès des patients âgés, ce qui nous a encouragé à entamer une étude dans ce sens là.

Notre travail visera donc à corrélérer la survenue d'effets indésirables anticholinergiques chez la population âgée de la wilaya de Tlemcen à la charge anticholinergique attribuée à chacune des prescriptions gériatriques, il comportera 2 parties :

- Une première partie bibliographique comportant 2 chapitres, le premier traitant des effets indésirables anticholinergiques centraux et périphériques, de leurs étiologies ainsi que des tests diagnostiques citées dans la littérature, et un second chapitre dans laquelle nous reviendrons sur les principales études ayant traité de la relation entre CA et EI anticholinergiques.
- Une deuxième partie expérimentale dans laquelle nous citerons d'abord les objectifs principaux et secondaires de notre étude, puis la méthode utilisée dans sa réalisation. Nous

présenterons ensuite les résultats obtenus ainsi que l'analyse statistique. Nous discuterons finalement des résultats et conclurons sur les perspectives d'études futures.

Revue de la littérature

CHAPITRE 1 : Effets indésirables anticholinergiques

REVUE DE LA LITTÉRATURE

CHAPITRE 1 : Effets indésirables anticholinergiques

Les effets indésirables anticholinergiques rapportés peuvent être centraux ou périphériques, Selon les récepteurs impliqués et leur localisation. Ils peuvent être à l'origine de nombreuses complications.

1 Effets indésirables anticholinergiques périphériques

1.1 Xérostomie

1.1.1 Définition

La xérostomie, appelée aussi hyposialie, traduit un état de sécheresse avancée de la cavité buccale et des lèvres, entraînant des problèmes de déglutition, de mastication, d'élocution et de dysphagie, ce qui la rend très invalidante dans la vie quotidienne et surtout chez le sujet âgé (17). Souvent révélée par des plaintes subjectives des sujets qui en souffrent, elle est néanmoins très souvent confondue avec l'hyposalivation qui est un état physiologique dans lequel la sécrétion salivaire diminue (18).

Elle se manifeste généralement comme symptôme d'une pathologie systémique (syndrome de Gougerot-Sjögren, sarcoïdose, diabète, urémie, etc.) ou induite par la prise au long cours de médicaments à action parasympholytique (antidépresseurs, neuroleptiques, tranquillisants, etc.) (19). En absence de signe clinique la démontrant, cette dernière est dite subjective.



Figure 1 : Muqueuse linguale sèche (19)

1.1.2 Étiologies

1.1.2.1 Fausses hyposialies

La xérostomie peut se manifester naturellement en réponse à certains facteurs physiologiques tels que le stress ou l'émotion.

Cette sensation de sécheresse survient également chez le diabétique et est souvent masquée par la polydipsie (20).

L'utilisation de certaines substances peut entraîner l'apparition de sécheresse buccale, tels que les respirateurs buccaux ou des agents d'inhalation (acétonide triamcinolone) (19).

1.1.2.2 Étiologies physiologiques

1.1.2.2.1 Sénescence

La salivation comme toute autre fonction physiologique subit l'influence du vieillissement et des modifications histologiques (21).

La grande majorité des patients âgés (20 à 65%) souffrent d'une hyposialie plus ou moins marquée (22) qui peut s'expliquer par plusieurs facteurs.

D'une part, avec l'avancée de l'âge, l'atrophie parenchymateuse physiologique des glandes salivaires et la fibrose du tissu conjonctif de soutien favorise la diminution du débit sécrétoire salivaire au repos (22).

D'autre part, la prise simultanée de plusieurs médicaments dits « sialoprives », dont principalement les psychotropes, aggrave cette sécheresse buccale dont les symptômes augmentent avec la dose prescrite (Annexe I).

1.1.2.2.2 Syndrome dépressif des personnes âgées

La mauvaise hygiène buccodentaire retrouvée chez le sujet âgé est très souvent liée à l'état mental et à la dépendance de ces derniers envers autrui.

Souvent atteinte de troubles amnésiques, la personne âgée est sujette au risque dépressif qui amènent souvent à une négligence physique dont la déficience voire l'inexistence de l'hygiène buccodentaire (19).

1.1.2.2.3 Déshydrations dues au vieillissement

La perte de l'eau corporelle totale couplée à une sensation de soif moins importante sont les principales causes de déshydratation chez la population gériatrique dont le symptôme principal est la xérostomie (23).

1.1.2.3 Étiologies pathologiques

1.1.2.3.1 Étiologies iatrogènes

Le vieillissement physiologique ou pathologique du corps humain entraîne l'apparition de nombreuses pathologies qui amènent à la consommation de plusieurs médicaments simultanément.

Il a été estimé que plus de 1,5 million de sujets de plus de 65 ans consomment plus de 7 médicaments de différentes classes thérapeutiques (17).

Étant la cause principale mais aussi le facteur aggravant de l'hyposialie, plusieurs classes médicamenteuses à action anticholinergique peuvent être citées : les psychotropes et les antidépresseurs tricycliques sont responsables de plus de 50% des hyposialies par leur mode d'action qui bloque la transmission du signal vers les tissus salivaires et réduisent ainsi la sécrétion de fluide salivaire (19).

Il a été noté lors d'études randomisées en double-aveugle qu'une xérostomie survenait chez 22% des sujets sous antidépresseurs type ISRS, contre 30-55% chez des sujets sous antidépresseurs tricycliques.

Les antihypertenseurs, anti-inflammatoires, antibiotiques et antiparkinsoniens constituent le restant des principales classes médicamenteuses responsables de cette hyposialie.

1.1.3 Diagnostic

1.1.3.1 Évaluation qualitative : questionnaire XI

Le diagnostic d'une xérostomie est très subjectif à cause de la variabilité entre les patients ; certains consultent spontanément et se plaignent de problèmes de déglutition, de mastication et de maux de gorge, tandis que d'autres n'en ressentent pas l'effet, comme par exemple chez les diabétiques dont la sensation de bouche sèche est masquée par la polydipsie (19,24).

La sensation subjective de bouche sèche est très souvent évaluée grâce à des questionnaires, dont le plus connu est le questionnaire XI « *Xerostomia inventory* » (Annexe II) et qui sera utilisé dans notre étude.

Ce questionnaire comporte 11 questions scorées de 1 « jamais » à 5 « toujours », le score total variant de 11 jusqu'à 55 (24).

1.1.3.2 Évaluation quantitative : Sialométrie

Afin de confirmer ou non une hyposialie, la mesure du flux salivaire est indispensable. Plusieurs méthodes existent, dont la technique pondérale de Laudénbach qui englobe une mesure au repos puis une seconde mesure après stimulation (19).

Cette technique consiste en l'introduction d'une compresse préalablement pesée dans la bouche du sujet sans qu'il ne la déglutisse, puis de la peser 5 minutes après.

Une seconde mesure avec stimulation est réalisée pendant une minute, la compresse est mastiquée sans déglutition puis pesée par la suite (21).

Cette technique présente de nombreux avantages, dont son coût faible et son moyen de prélèvement qui est simple et non stimulant.

1.2 Xérophtalmie

1.2.1 Définition

Selon la définition du dictionnaire Larousse Médical, la sécheresse oculaire est caractérisée par une affection des yeux impliquant un assèchement de la conjonctive et de la cornée (25).

Les patients souffrent fréquemment des symptômes suivants : rougeur des yeux, sensibilité à la lumière, sécrétions oculaires, fatigue visuelle, sensation de présence d'un corps étranger ou de grains de sable dans l'œil, sensation de brûlure, parfois un prurit pouvant orienter en erreur vers une réaction allergique, des troubles visuels, etc.

Ces symptômes influencent négativement sur le bien-être et sur la qualité de vie des patients, il s'agit d'un motif fréquent de consultation en ophtalmologie (25).

1.2.2 Mécanismes de sécheresse oculaire

Le syndrome de l'œil sec résulte d'un dysfonctionnement dans la production du film lacrymal, pouvant être soit quantitatif avec une réduction de la quantité de larmes produites (hypolacrymie), soit qualitatif avec une altération de sa composition (25).

En bloquant la voie parasympathique, les substances anticholinergiques (antidépresseurs tricycliques, atropine, antihistaminique) et muscariniques (scopolamine) prescrites chez les sujets âgés peuvent induire une sécheresse oculaire (26).

1.2.3 Facteurs de risques

1.2.3.1 Syndrome de Gougerot-Sjögren

Lorsqu'un syndrome sec est identifié, il est essentiel d'investiguer s'il est associé ou non au syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS).

Le SGS est une exocrinopathie auto-immune chronique définie par un ensemble de symptômes (25). L'atteinte d'un patient par ce syndrome ne signifie pas forcément la présence de tous les symptômes pouvant être liés à celui-ci.

Les glandes exocrines, en particulier les glandes salivaires et lacrymales, subissent une infiltration lymphocytaire, entraînant ainsi l'émergence de la xérostomie et/ou de la xérophtalmie. On distingue deux types de SGS, le SGS primitif ou isolé (SGSp) et le SGS associé ou secondaire (SGSs) (27).



Figure 2 : Xérophtalmie du au Syndrome de Gougerot-Sjögren (27)

1.2.3.2 Causes iatrogènes

1.2.3.2.1 Médicaments impliqués

De nombreux médicaments, qu'ils soient pris par voie générale ou appliqués localement, peuvent provoquer une sécheresse au niveau des yeux et de la bouche (25).

La principale inquiétude résultant de ces effets indésirables est la possibilité d'une adhésion insatisfaisante du patient à son traitement, voire l'interruption totale, ce qui pourrait entraîner des conséquences néfastes pour le patient (28).

La prise excessive de médicaments psychotropes conduit à l'apparition du syndrome sec (29).

1.2.3.2.2 Mécanisme

L'administration de quelques médicaments affecte la fonction du système parasympathique, conduisant à une diminution de la sécrétion de larmes.

Les molécules anticholinergiques altèrent la capacité sécrétoire des acini en se fixant sur les récepteurs muscariniques de type M3 (30).

1.2.4 Diagnostic

1.2.4.1 Évaluation qualitative de la qualité de vie questionnaire OSDI

De multiples questionnaires sont disponibles pour évaluer la qualité de vie liée à la sécheresse oculaire.

L'évaluation se fait selon le concept de *vision-related health-targeted quality of life instruments*, le médecin peut avoir recours au questionnaire de McMonnies, à l'IDEEL (*l'Impact of Dry Eye on Everyday Life*) ou bien à l'OSDI (*Ocular Surface Disease Index*) qui sera utilisé dans notre étude. (Annexe III)

Ce questionnaire comporte 12 questions, 3 tableaux (A, B, C) scorés de 1 « jamais » à 5 « toujours ». Sachant que les tableaux B et C comportent une case en plus correspondant au « Non concerné », on procédera au calcul de la manière suivante :

$$\text{Score} = (A + B + C) \times 25 / Q$$

(Q : nombre de questions répondues)

L'OSDI donne un score quantifiable compris entre 0 et 100, les nombres plus élevés suggérant une maladie plus grave. Un score normal pour les patients sans sécheresse oculaire serait de 12 ou moins, tandis qu'un score de 13 à 22 représente une maladie bénigne, 23 à 32 représente une maladie modérée et les patients avec un score supérieur à 33 sont caractérisés comme ayant une sécheresse oculaire sévère (31,32).

1.2.4.2 Évaluation quantitative : test de Schirmer (examen de la sécrétion lacrymale)

Ce test quantifie la sécrétion lacrymale basale et réflexe, il consiste à insérer une bandelette de papier en nitrocellulose dans le cul-de-sac conjonctival, situé au tiers externe de la paupière, gradué tous les 5 mm (33,34). Cette épreuve est réalisée en 5 minutes et le résultat sera rendu en millimètres de papier buvard imprégné de larmes par capillarité. Cet examen étant réalisé sans anesthésie préalable, il s'ajoute au larmoiement basal un larmoiement réflexe pouvant être à l'origine de variabilités non négligeables dans les résultats.

Le test révèle une hyposécrétion si l'imprégnation est inférieure à 10 mm, mais pour une meilleure spécificité du test, c'est la valeur de 5 mm qui est retenue. Il est alors considéré qu'un larmoiement inférieur à 5 mm est pathologique, normal au-delà de 20 mm, mais une zone de doute persiste entre 5 et 20 mm (25,35).



Figure 3 : Image illustrant le test de Schirmer (35)

1.2.5 Conséquences de la xérophtalmie

Les symptômes se manifestent de manière plus prononcée lorsque le patient est exposé à une atmosphère enfumée, notamment à la fumée de cigarette. De manière similaire, ils peuvent s'aggraver en présence d'air chaud ou sec, ou lorsque la climatisation est activée dans l'environnement du patient (25).

Les symptômes augmentent lors d'un effort visuel soutenu, comme la conduite automobile ou le travail sur écran. Cependant, ce type d'effort conduit à une diminution du clignement des paupières, rendant encore plus difficile la réalisation de ces activités pour le patient. Le syndrome sec oculaire entraîne une détérioration de la qualité de vie pour celui-ci (25).

En cas de sécheresse oculaire sévère, le patient ne peut pas produire des larmes dans des situations habituelles provoquant généralement un larmoiement, comme les émotions ou l'épluchage d'un oignon. Ces manifestations devraient constituer un signal d'alarme incitant le patient à consulter rapidement (34).

1.3 Constipation

1.3.1 Définition

La constipation, problème de santé majeur en particulier chez les personnes âgées, représente l'un des motifs de consultation les plus fréquents en faveur d'un problème gastroentérologique. Elle se définit dans sa forme chronique sur la base de critères diagnostiques développés par un panel d'experts internationaux de Rome III datant de 2006 (Annexe IV) (36).

Il a été noté dans une étude portant sur la population gériatrique que 20% des personnes habitant à leur domicile et 50% d'entre elles vivant en institution se plaignaient de symptômes de

constipation, dont principalement des défécations peu fréquentes, une difficulté persistante à aller à la selle, et/ou la nécessité de prendre un laxatif (37).

1.3.2 Mécanismes de survenue

La constipation survient suite à deux mécanismes physiopathologiques associés ou indépendants : le ralentissement du transit intestinal et la déshydratation des selles (36).

1.3.3 Diagnostic

En plus des critères diagnostiques de Rome III, plusieurs tests de dépistage existent, dont le questionnaire CAS qui sera utilisé lors de notre étude ;

Le « Constipation Assessment Scale » est un outil d'autoévaluation utilisé par les praticiens afin d'évaluer la présence ainsi que la sévérité de la constipation (38).

D'abord développé pour évaluer la constipation chez les patients adultes en cancérologie sous dérivés morphiniques, l'outil a ensuite été modifié et validé pour l'utilisation sur la population générale (39).

Ce test comporte 8 questions qui évaluent les principaux symptômes subjectifs recensés lors d'un épisode de constipation, dont les ballonnements, la modification de la quantité de gaz évacué, les suintements des selles liquides, la douleur rectale pendant la défécation, le petit volume de selles et l'incapacité à déféquer.

Chaque question est codifiée sur une échelle à 3 niveaux (0 = pas de problème, 2 = problème(s) sévère(s)), le score total variant de 0 (pas de constipation) à 16 (constipation sévère) sans qu'il n'y ait de score seuil, si le score est supérieur ou égal à 1 ; cela indique un problème d'élimination intestinale (Annexe V).

Une traduction libre française du questionnaire a été réalisée par Université Catholique de Louvain (UCL) (Annexe VI)

1.4 Rétention urinaire

Un autre effet indésirable typique des anticholinergiques est la rétention urinaire. On utilise d'ailleurs cette propriété à des fins thérapeutiques avec les médicaments à visée urinaire tels que l'oxybutinine, la solifénacine, la toltérodine ou le tropsium (15). Bien que ces molécules soient utilisées pour leurs propriétés anticholinergiques urinaires, elles peuvent entraîner d'autres effets indésirables en parallèle.

L'action des anticholinergiques sur la miction s'explique par le rôle primordial du système nerveux parasympathique dans le fonctionnement du détrusor. Les anticholinergiques

diminuent la possibilité de contraction de la vessie et inhibent donc la miction. Ce sont principalement les récepteurs M2 et M3 qui interviennent au niveau de la sphère urinaire. La rétention urinaire peut mener à des complications sévères comme une insuffisance rénale aiguë, des infections urinaires ou des lésions de la vessie. Les médicaments atropiniques sont d'ailleurs contre-indiqués en cas de troubles prostatiques (15).

2 Effets indésirables anticholinergiques centraux

Les effets secondaires centraux sont d'ordre cérébral, comprenant potentiellement des troubles de la concentration, de la confusion, du déficit de l'attention et de la mémoire.

2.1 Altération cognitive

2.1.1 Définition

2.1.1.1 Fonctions cognitives et troubles cognitifs

Elles représentent l'ensemble des aptitudes intellectuelles telles que le raisonnement, l'émotion, le langage, la mémorisation, la commande motrice et l'analyse perspective de l'environnement.

Les troubles cognitifs signifient l'atteinte d'une ou de plusieurs fonctions cognitives, sans répercussions sur le fonctionnement quotidien du sujet.

Les principaux symptômes révélant une altération cognitive sont : la fluence verbale, la diminution du temps de réaction et l'attention de rappel différé (40).

2.1.1.2 Démence

Elle représente l'altération acquise d'au moins 2 fonctions cognitives dont l'une étant la mémoire, entraînant un retentissement sur la qualité de vie des sujets. Son évolution est soit chronique ou progressive, selon la présence ou l'absence des troubles de la vigilance, (41)

Elles englobent 2 étiologies principales : la maladie Alzheimer qui représente 60-75% des démences et les troubles de perfusion cérébrale chronique représentant 15-20% causant des démences dites démences vasculaires (42).

Les symptômes révélant cette démence sont la perte de mémoire, la perte de l'autonomie fonctionnelle, aussi connue sous le nom de dépendance fonctionnelle.

Il a été noté que 30% des démences en gériatrie sont causées par la prise de médicaments « atropiniques » ; en effet une association positive a été démontrée entre la prise de ces médicaments et la survenue d'altération cognitive, et cela peut s'expliquer par plusieurs mécanismes cérébraux chez le sujet de 60 ans et plus (43).

En effet, le système nerveux central d'une personne âgée est particulièrement sensible aux effets indésirables des atropiniques du fait de l'augmentation de la perméabilité de la BHE, de la diminution de l'excrétion rénale, mais aussi et surtout de la diminution des neurones cholinergiques et des récepteurs muscariniques.

C'est pour cela qu'il est important de suspecter une démence devant tout comportement ou symptôme psychologique anormal chez les sujets de 60 ans et plus (44).

2.1.2 Mécanismes physiopathologiques des effets anticholinergiques sur la cognition :

La consommation de médicaments anticholinergiques est très fréquente chez la population gériatrique, en effet 14 jusqu'à 25 des médicaments les plus prescrits ont des propriétés anticholinergiques, parmi eux les molécules agissant sur le système nerveux central : les benzodiazépines, les antidépresseurs, les antipsychotiques, les antalgiques, les hypnotiques et des anti-hypertenseurs sans oublier les anticholinergiques cachés (métoproclamide, véralipride) (45).

Dans le cas des benzodiazépines dont la consommation avoisinent les 30% chez les sujets âgés, plusieurs études ont démontré que les troubles mnésiques survenaient dès la première prise et que le risque de démence était plus élevé avec la consommation chronique de ces molécules (40,46).

Pour ce qui est des antidépresseurs, les ISRS sont les plus prescrits chez la population gériatrique et présentent un faible risque de causer une altération cognitive, à l'inverse des antidépresseurs imipraminiques dont les effets atropiniques majeurs sont responsables de déclin cognitif dans 18-47% des cas (47).

Les psychotropes ne sont pas les seuls médicaments à affecter la cognition, grâce à plusieurs études réalisées sur une population de sujets hypertendus traités, dont 4 essais cliniques et 11 études observationnelles ; il a été démontré chez les sujets âgés hypertendus sans antécédents cardiovasculaires que l'utilisation d'antihypertenseurs permettait non seulement la prévention de complication cardiovasculaire, mais aussi une diminution du risque de survenue de démence (48).

De plus, l'hypertension artérielle constitue l'un des facteurs structuraux favorisant l'altération cognitive (49). Une étude observationnelle comparant le risque de survenue de démence en fonction de la durée du traitement antihypertenseur a prouvé que le risque de démence chez les malades traités par des antihypertenseurs pendant plus de douze ans est égal à celui des sujets normotendus (50).

De ce fait, la prescription de tout médicament à effet anticholinergique et des psychotropes chez les patients âgés polypathologiques et polymédiqués doit faire preuve d'une réévaluation régulière de la balance bénéfice/risque afin de privilégier seulement les médicaments indispensables ou à l'inverse de sélectionner les molécules possédant le poids atropinique le plus réduit.

2.1.3 Altération cognitive et troubles psychiatriques

Toutes comorbidités psychiatriques survenant chez le sujet âgé, quel que soit son type, peuvent interférer sur la cognition (51).

En conséquence, l'altération cognitive doit d'emblée être suspectée devant tout syndrome de trouble de l'humeur et/ou de symptômes de troubles psychiatriques, avec pour signe précurseur majeur la tentative de suicide.

Les épisodes dépressifs sont particulièrement fréquents chez la personne âgée et généralement annonciateurs d'un processus démentiel. Une étude menée en 2006 dans plusieurs villes en Italie a estimé la prévalence combinée de la dépression majeure et des épisodes dépressifs de 22% chez les sujets de 65ans et plus (52), une autre étude a estimé une prévalence dépassant les 40% chez les sujets de plus de 75ans institutionnalisés (53).

Ces épisodes dépressifs sont soit d'aspect clinique classique avec des sentiments négatifs (tristesse, pessimisme, culpabilité et idées de dévalorisation) et une perte d'intérêt pour les activités habituelles, d'autres plus graves s'accompagnent d'idéation suicidaire.

- Troubles anxieux

Les troubles anxieux sont quant à eux négligés chez le sujet âgé comparé à la dépression, avec une prévalence faible estimée entre (6-33%) selon des études, ces derniers réduiraient significativement les performances cognitives, en particulier la mémoire (54).

La symptomatologie anxieuse est atypique chez la population gériatrique avec des troubles du comportement tels qu'une agitation, une hyperactivité et même des fugues traduisant une agitation psychomotrice. Ces troubles se manifestent généralement par des plaintes somatiques de type hypochondriaque avec une peur des chutes, de la maladie, des agressions et de la mort (55,56).

Les formes fréquemment retrouvées sont les troubles anxieux généralisés (TAG) avec une prévalence de 1-7%, suivis de près par les troubles phobiques (3-10%) principalement l'agoraphobie.

- Troubles bipolaires

L'altération cognitive peut également être annonciatrice de la survenue de troubles bipolaires, en effet, ces derniers sont de présentations particulières avec un tableau clinique de plaintes, de troubles mnésiques et cognitifs.

Les troubles bipolaires constituent un facteur de risque d'apparition des troubles cognitifs chez le sujet âgé. Leur recherche se fait systématiquement en présence d'épisode délirant tardif, d'une plainte mnésique avec des déficits cognitifs et des antécédents dépressifs, mais aussi en présence d'une dépression qui se bipolarise (51).

Les formes cliniques de ces troubles bipolaires sont variées, allant de la forme bipolaire majeure aux formes unipolaires tardives en passant par un tableau clinique mélancolique ou d'une dépression à caractère psychotique sous forme d'épisodes récurrents sévères et de longue durée.

- Schizophrénie

L'altération cognitive survenant chez un sujet de plus de 65 ans peut également être un facteur prédictif de la schizophrénie et associer un mauvais pronostic général de cette dernière.

Très fréquente en gériatrie sous sa forme tardive ou VLOSLP (*very-late-onset schizophrenia-like psychosis*), la schizophrénie est estimée à 0,1-0,5% selon une étude menée en France en 2009 (57).

Son tableau clinique présente des signes de déficits cognitifs précoces tels que des perturbations de l'attention, des fonctions exécutives et de la mémoire explicite (58).

2.1.4 Diagnostic

Plusieurs tests existent dans le cadre d'une évaluation des fonctions cognitives, dont l'échelle de démence Matis, le test du cadran de l'horloge, le test d'apprentissage des cinq mots et bien d'autres.

Dans le cadre de ce mémoire, nous allons nous intéresser au « Mini Mental Status Examination » (*MMSE*). Nous allons présenter le *MMSE* ainsi que ses valeurs seuils dans ce chapitre.

C'est un test simple et rapide, communément utilisé par les praticiens pour évaluer les performances cognitives dans un contexte non spécialisé. Il se présente sous forme d'épreuve à 30 questions regroupées en 7 catégories (Annexe VII), explorant l'orientation spatio-temporelle, le rappel immédiat et différé de 3 mots, l'attention, le calcul mental, l'exécution d'ordre simple et la reproduction de dessin.

Le score final fourni est compris entre 0-30, l'interprétation des résultats se fait comme suit :

- 26-30 : est considéré comme normal
- 20-25 : indique la présence d'une atteinte cognitive légère
- 10-19 : indique la présence d'une atteinte cognitive modérée
- 3-9 : indique la présence d'une atteinte cognitive sévère
- < 3 : indique la présence d'une atteinte cognitive très sévère

2.2 Dépendance fonctionnelle

2.2.1 Définition :

La dépendance fonctionnelle est l'incapacité d'une personne à accomplir de manière autonome les activités essentielles de la vie quotidienne, qu'elles soient d'ordre physique, mental, social ou économique, ainsi que la difficulté à s'adapter à son environnement.

2.2.2 Origine :

Les personnes âgées sont plus susceptibles de subir les effets secondaires anticholinergiques en raison du processus naturel de vieillissement. En effet, le vieillissement s'accompagne d'une altération du métabolisme hépatorénal et d'une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, favorisant ainsi les risques d'effets indésirables liés à la médication (59,60).

Les effets secondaires anticholinergiques peuvent entraîner une perte d'autonomie, une diminution de la qualité de vie et une augmentation de la morbi-mortalité (61).

Sans oublier la présence simultanée de plusieurs pathologies chroniques qui pourrait multiplier le risque d'apparition d'une perte d'autonomie, ce genre d'interaction engendre une spirale de déclin susceptible de conduire à une détérioration rapide de l'état de santé d'une personne, pouvant aboutir à une dépendance fonctionnelle, à l'institutionnalisation, voire au décès (42).

2.2.3 Intérêt de l'évaluation de la dépendance fonctionnelle chez le sujet âgé :

Le processus de vieillissement se manifeste par une diminution progressive des capacités intrinsèques de l'organisme, entraînant une réduction variable des capacités fonctionnelles d'un individu à un autre. Cette diminution des capacités peut conduire à un état de vulnérabilité ou de fragilité (62).

En cas d'absence de prise en charge précoce de la fragilité, l'exposition à des situations stressantes peut conduire à une transition vers un état de dépendance, souvent irréversible.

Il existe plusieurs méthodes pour évaluer la dépendance fonctionnelle, l'IADL (Activités instrumentales de la vie quotidienne) sera utilisé dans cette étude (62).

L'IADL constitue une évaluation plus précise de la dépendance et de la perte d'autonomie. Cette approche se révèle particulièrement pertinente pour les individus présentant une dépendance modérée et vivant à domicile. Un score IADL plus bas indique une plus grande dépendance de la personne évaluée (63).

Dans notre étude, nous avons utilisé le test de l'IADL, qui évalue les capacités fonctionnelles à travers 14 activités notées sur une échelle de 0 à 1. La première partie du test, avec un score allant de 0 à 8, évalue les activités quotidiennes telles que l'utilisation du téléphone, les déplacements, la gestion financière et la responsabilité de prendre son traitement. La deuxième partie comprend 6 points qui évaluent les activités basiques de la vie quotidienne telles que les repas, l'hygiène personnelle, l'habillement, la mobilité, la continence et l'utilisation des toilettes. Le score total de l'IADL varie de 0 à 14 (64) (Annexe VIII).

2.3 Chutes et hospitalisations

Les personnes âgées étant plus sujettes à la polymédication, elles sont donc également plus exposées aux effets indésirables des médicaments, qui entraînent une augmentation du risque de déclin fonctionnel et cognitif, de confusion, de chute, de fréquence et de durée d'hospitalisation. Parmi les motifs d'hospitalisation, on retrouve, entre autres, les prescriptions inappropriées, ces dernières concernent principalement les psychotropes et les anticholinergiques (65,66).

Une charge anticholinergique élevée, pourrait induire une hospitalisation en établissement psychiatrique pour troubles du comportement ou troubles délirants chez les sujets âgés.

Il a notamment été rapporté que chez les personnes âgées, la consommation de psychotropes et de médicaments à propriétés anticholinergiques de type antimuscarinique, était associée à la fois à une augmentation du risque de chute, à des troubles cognitifs et parfois aussi à des troubles de l'équilibre et de la marche. Ces chutes peuvent être « bénignes » n'engendrant aucune conséquence nécessitant une prise en charge médicale. D'autres chutes en revanche ont des répercussions néfastes ; ces chutes dites « graves » entraînent souvent des traumatismes physiques légers ou sévères et peuvent faire l'objet d'une hospitalisation (67).

**CHAPITRE 2 : Relation entre la charge
atropinique et les effets indésirables
anticholinergiques**

CHAPITRE 2 : Relation entre la charge atropinique et les effets indésirables anticholinergiques

La population gériatrique est fortement exposée aux prescriptions de médicaments ayant des propriétés anticholinergiques connus ou non, et dont les indications sont diverses : on y retrouve les antidépresseurs, les antipsychotiques, les bronchodilatateurs, les relaxants des muscles et les antispasmodiques (14).

L'utilisation concomitante de ces médicaments entraînent une diminution de la transmission cholinergique, causant de nombreux risques d'effets secondaires atropiniques centraux tels que la confusion, la dépendance fonctionnelle et les chutes et hospitalisations, et des effets périphériques aussi comme la sécheresse buccale et oculaire, la constipation et la rétention urinaire respectivement (68). Tous ces effets indésirables perturbent la vie du sujet âgé.

Afin d'estimer le degré d'exposition du sujet âgé à ces effets indésirables et de limiter leurs survenues, plusieurs outils de mesure de la charge anticholinergique (CA) ont vu le jour/ été mise au point, cette dernière correspondant à l'effet cumulatif de l'utilisation concomitante de plusieurs médicaments atropiniques.

Les échelles anticholinergiques telles que l'échelle ACB, ARS, ADS, CIA et l'index DBI sont les instruments de mesure de la CA les plus utilisés en pratique courante. Elles consistent à attribuer un score anticholinergique à chaque médicament pour ensuite calculer la charge anticholinergique totale reçue par le patient en procédant à la somme de ces scores (69).

Cependant, la corrélation entre ces outils et la survenue d'effets indésirables anticholinergiques est très variable et non concluante car il n'existe à ce jour aucune norme de mesure (70).

De ce fait, plusieurs études ont été menées dans ce sens et ont permis d'estimer le degré d'association entre la prise d'atropiniques, mesurés par différentes échelles, et la survenue de certains effets indésirables mais aussi d'identifier les échelles anticholinergiques permettant de prédire au mieux la survenue de l'effet secondaire considéré.

1 Effets indésirables anticholinergiques centraux

1.1 Altération cognitive

Plusieurs études, majoritairement transversales et longitudinales, ont étudié l'association entre la prise de traitements à propriétés anticholinergiques et la survenue d'effets indésirables cognitifs chez des diverses populations allant des patients sains aux sujets atteints de démence, en passant par des sujets souffrant de déficience cognitive légère. Certaines études sont arrivées à démontrer une association entre le vieillissement et le déficit cholinergique, cependant les

preuves d'association entre la prise d'atropiniques et la survenue de troubles cognitifs n'en restent pas moins controversées.

Une étude longitudinale française, menée par Ancelin et al. (71) a confirmé une association entre la charge anticholinergique (CA), mesurée par l'échelle ABS, et la survenue de troubles cognitifs légers chez des personnes âgées de 60 ans et plus, ayant été exposées aux médicaments anticholinergiques.

Par ailleurs, l'étude réalisée par Fox et al (14) a prouvé une association entre la CA et un risque accru de déclin cognitif, mesurée par l'échelle ACB et l'outil *MMSE* respectivement, chez des sujets de 65 et plus ayant une fonction cognitive normale à légèrement altérée.

Toutefois, les travaux de Cai et al. (72) ont démontré qu'une relation entre l'échelle ACB et le risque de développer des troubles cognitifs n'était possible qu'en cas de charge anticholinergique élevée et d'exposition prolongée aux médicaments anticholinergiques.

D'autres études ont voulu évaluer l'association avec l'échelle ARS, seulement 3 d'entre elles (73–75) ont rapporté une relation avec les fonctions cognitives. L'évaluation de l'échelle ADS avec les fonctions cognitives a également fait l'objet de 6 autres études, dont 3 qui en ont démontré une association (73,74,76).

De plus, Brombo et al (77) ont constaté lors d'une étude longitudinale rétrospective réalisée sur des patients âgés admis au service de soin aigu, que les sujets ayant un score ARS de 1 ou plus présentaient un déclin significativement plus important des scores *MMSE* tout au long du suivi et des scores *MMSE* significativement plus faibles à la sortie. De la même manière, le risque de développer un handicap à la sortie de l'hôpital était trois fois plus élevé chez les sujets ayant un score ACB ≥ 1 (77).

Cependant, les résultats de recherche ayant mesuré la CA par l'index DBI sont contradictoires (78–81), avec seulement 2 études (78,79) sur 4 ayant confirmé une association entre cet index et l'apparition de troubles cognitifs.

En ce qui concerne les facteurs de risques de délire, la prise de médicaments anticholinergiques chez des personnes âgées hospitalisées représenterait la cause la plus probable selon plusieurs études (11). De ce fait l'association entre le delirium et la CA a été étudiée pour les échelles suivantes : ARS, ADS, ACB et l'index DBI, les auteurs n'ont cependant pas réussi à confirmer cette relation.

1.2 Dépendance fonctionnelle

Le fonctionnement physique est non seulement fondamental pour la qualité de vie et l'indépendance des sujets âgés, mais il s'est avéré être un facteur prédictif de nombreux résultats cliniques importants (82). Plusieurs études se sont donc penchées sur cela et ont tenté d'évaluer la relation entre la charge anticholinergique et le dysfonctionnement physique et fonctionnel chez la population gériatrique.

Différents outils ont été utilisés afin de mesurer la dépendance fonctionnelle chez le sujet âgé, tels que le score du *Barthel Index* (BI) et le test IADL.

L'étude prospective menée par Koyama et al. (83) sur des patientes âgées de 75 ans et plus a prouvé l'hypothèse selon laquelle l'utilisation de médicaments potentiellement inappropriés (PMI), dont la CA a été mesurée par l'échelle ACB, est associée à un risque accru de dépendance fonctionnelle, mesurée par le score IADL. Une étude similaire italienne (75) a confirmé l'association significative entre une hausse des scores ACB et une plus grande déficience dans les activités de base de la vie quotidienne, évaluées par le *Barthel Index* (BI). Cette même étude a cependant prouvé que les patients identifiés uniquement par l'échelle l'ARS souffraient de déficiences physiques plus sévères comparés à ceux identifiés par l'ACB, et qu'une relation dose-réponse entre ce score et la capacité à effectuer les activités de la vie quotidienne était prouvée.

L'étude prospective menée par Lowry et al. (84) sur des patients âgés hospitalisés avait pour objectif de trouver une corrélation entre le score ARS et les effets secondaires des anticholinergiques, dont la dépendance fonctionnelle mesurée par l'indice BI. Les résultats ont trouvé que les scores ARS élevés étaient corrélés significativement à des catégories inférieures des scores BI, et donc fortement associés à une réduction de la fonction physique.

De la même manière, l'étude de cohorte menée par Koshoedo et al. (85) a montré que l'effet prédictif de la consommation de médicament anticholinergique, évalué par l'ARS, était indépendamment associé à la réduction des scores BI.

A l'inverse, l'étude observationnelle prospective menée par Bostock et al. (81) n'a trouvé aucune association significative entre les scores ARS et la baisse des scores BI.

Une autre étude menée par Lavrador et al. (70) a démontré que les effets indésirables des atropiniques sur la fonctionnalité physique, évaluée par l'indice BI, étaient davantage associés à l'ARS et au DBI que les autres instruments utilisés.

D'autres études, comme celles de Hilmer et al. menées en 2007 (78) puis en 2009 (86) lors du développement de l'outil DBI, ont confirmé la relation entre une exposition plus élevée aux anticholinergiques et une altération de la fonction physique.

Pareillement, la revue systématique réalisée par Wouters et al. (87) a prouvé que des valeurs plus élevées de DBI étaient systématiquement associées à une altération de la fonction physique.

1.3 Chutes

Plusieurs médicaments sont associés à la probabilité de chutes, en sachant que les plus prescrits chez le sujet âgé possèdent des propriétés anticholinergiques, l'hypothèse la plus probable serait donc que ces chutes soient la conséquence des effets atropiniques sur la mobilité et l'équilibre de la personne âgée (88), mais aussi le résultat d'une combinaison des autres effets indésirables anticholinergiques, notamment les vertiges, les troubles de la vision, la faiblesse et la confusion mentale (11). Cependant, les preuves concernant la corrélation de la charge anticholinergique et des chutes sont contradictoires.

L'étude menée par Fraser et al. (89) a évalué l'association de la prise de médicaments ayant des scores ARS compris entre 2 et 3 et le risque de survenue de chutes et de fractures, démontrant d'abord une corrélation statistiquement significative entre les deux. Cependant, cette association a été perdue après ajustement des variables, suggérant que l'usage des médicaments atropiniques en soi ne peut pas provoquer de chutes, mais peut être une condition prédisposante à leur survenue.

De la même manière, l'analyse rétrospective menée par Best et al. (90) en Australie a démontré qu'une hausse du score DBI, n'était pas associée au risque d'hospitalisation pour cause de chute.

Toutefois, l'étude rétrospective réalisée par Tan et al. (91) sur une période de suivi de 19 ans a confirmé une corrélation significative et indépendante entre les scores ACB et un risque quatre fois plus élevé d'hospitalisation due à des chutes.

Pareillement, une étude cas-témoins réalisée en Malaisie par Zia et al. (88) a permis de prouver une association significative entre la prise d'atropiniques, mesurée par l'échelle ACB avec des scores de 1 et plus, et la survenue de chutes au cours des 12 derniers mois chez des sujets âgés de 65 et plus vivant en communauté.

Cependant, les travaux de Xu et al. (92) ont permis de démontrer que la survenue des chutes et leurs récurrences n'étaient associées significativement qu'à la prise à court terme de médicaments anticholinergiques, et que seul un niveau élevé d'exposition au départ, démontré par un score ACB ≥ 3 , était initialement lié de façon indépendante à la survenue de chutes.

Selon l'échelle de mesure de la charge anticholinergique, les résultats d'association avec la survenue de chutes peuvent différer. Comme c'est le cas dans les travaux de Lavrador et al.

(70) qui ont montrés qu'une relation significative avec les chutes n'était prouvée qu'avec les échelles ADS, ACB et DBI.

1.4 Hospitalisations

L'exposition aux médicaments anticholinergiques et sédatifs chez le sujet âgé a toujours été associée à la survenue de plusieurs effets indésirables dont l'hospitalisation, ayant fait l'objet de plusieurs études parfois conflictuelles (93).

L'étude pharmaco-épidémiologique menée en Nouvelle-Zélande par Salahudeen et al. (68) a confirmé une corrélation entre la survenue d'hospitalisations, les hospitalisations pour chute et la durée du séjour à l'hôpital et 9 échelles mesurant la CA, avec l'outil DBI ayant démontré la plus forte capacité prédictive. De ce fait, les études qui suivront utiliseront davantage l'index DBI plutôt qu'un autre outil pour quantifier la CA de chaque patient recruté.

L'étude cohorte finlandaise, réalisée par Gnjdj (94) sur des sujets âgés atteints ou non d'Alzheimer, avait pour objectif d'évaluer la relation entre l'exposition aux sédatifs et aux médicaments anticholinergiques, mesurés par l'index DBI, et la survenue d'une mort ou d'une hospitalisation durant l'an qui suit. Les chercheurs ont réussi à prouver une relation dose-réponse entre l'utilisation cumulative d'anticholinergiques et de sédatifs et le taux d'hospitalisation et de décès chez les personnes atteintes ou non de la maladie d'Alzheimer.

De la même manière, les travaux menés par Nishtala et al. (10) sur une vaste population de personnes âgées en Nouvelle-Zélande ont confirmé que les scores DBI, mesurant l'exposition aux atropiniques, étaient indépendamment associés aux hospitalisations liées aux chutes.

De plus, Lönnroos et al. (95) ont rapporté durant une étude observationnelle prospective qu'une hausse statistiquement significative du taux d'hospitalisation chez des patients âgés vivant en communauté était associée à des scores DBI élevés.

De plus, une étude réalisée par Kalisch et al. (96) sur 36 015 vétérans australiens, a confirmé l'association statistiquement significative entre le risque d'hospitalisation pour démence et l'usage de médicaments modérément ou fortement anticholinergiques inclus dans les échelles ARS et ADS.

2 Effets indésirables anticholinergiques périphériques

2.1 Xérostomie

Les médicaments anticholinergiques constituent un facteur de risque d'hyposalivation et de sécheresse buccale, en agissant directement sur les récepteurs muscariniques des glandes salivaires, ou par un effet secondaire via le système nerveux central. On sait cependant peu de

choses sur les effets de l'exposition cumulée aux anticholinergiques sur la sécrétion salivaire et la survenue de xérostomie (97).

En sachant de plus que les atropiniques sont fortement employés dans le domaine gériatrique, il est donc important d'étudier les effets de la charge anticholinergique globale sur la fonction salivaire.

L'étude brésilienne menée par Fornari et al. (98) a démontré que les sujets âgés de 60 ans et plus souffrant de maladies chroniques telles que l'anxiété et la dépression étaient plus enclins à développer de la xérostomie.

L'étude menée par Tiisanoja et al. (97) sur des sujets de 75 ans et plus vivant en communauté avait pour but d'étudier la relation entre la CA des médicaments, mesurée par le score ADS, et la survenue de xérostomie, rapportée en fonction de la fréquence de sensation de bouche sèche. Les résultats obtenus ont confirmé que les sujets ayant une CA élevée (score ADS ≥ 3) sont plus susceptibles de souffrir de xérostomie, néanmoins l'association n'était pas statistiquement significative pour les sujets présentant une CA modérée (score ADS compris entre 1 et 2).

Pareillement, une étude clinique transversale américaine réalisée par Michail et al. (99) sur des sujets d'âge moyen se plaignant de sécheresse buccale a réussi à confirmer la relation linéaire négative entre la CA élevée, mesurée par l'échelle ADS et la méthode SAA, et la diminution du flux salivaire, évalué par la mesure du flux salivaire mineur (MSF) et le flux salivaire non stimulé (UWS). L'étude a également établi que l'âge et le SAA représentaient des facteurs prédictifs de l'hyposalivation.

De plus, les travaux réalisés par Katz et al. (100) sur des personnes âgées vivant dans un centre d'hébergement ont prouvé que la prise d'atropiniques est associée significativement à l'apparition de sécheresse buccale. Une étude similaire norvégienne menée par Kersten et al. (101) sur des sujets admis dans des maisons de retraite a confirmé que la prévalence de la sécheresse buccale, mesurée par la technique d'écouvillonnage, était significativement plus élevée chez les sujets ayant un score ADS ≥ 6 comparés aux sujets ayant un score ADS = 3.

De la même manière, une étude menée par Lavrador et al. (70) a confirmé la forte association entre la xérostomie, mesurée par la méthode d'écouvillonnage, et les scores ARS élevés.

Toutefois, l'essai clinique réalisé par Kersten et al. (102) a prouvé que la réduction du score ADS dans le groupe d'intervention n'a pas permis de réduire significativement les symptômes de sécheresse buccale.

2.2 Xérophtalmie

La production de larmes peut être insuffisante en raison d'une diminution de la quantité, de la qualité, ou des deux simultanément. L'effet anticholinergique de certains médicaments est souvent responsable de la réduction du débit de sécrétion des glandes lacrymales (103).

les données sur l'association entre la charge anticholinergique et la sécheresse oculaire sont limitées en raison du nombre restreint d'études analysant cet effet indésirable (104).

Dans l'étude menée par Katipoğlu et Abay (105) en Turquie, visant à évaluer la relation entre la charge anticholinergique mesurée par le score ACB et la sécheresse oculaire, les résultats ont démontré une corrélation significative entre les scores ACB et les symptômes de sécheresse oculaire évalués par l'OSDI. De plus, les valeurs du test de Schirmer étaient inversement corrélées aux scores ACB. Après ajustement pour l'âge, le sexe et les comorbidités, chaque point d'augmentation de la charge anticholinergique a multiplié par 2,97 le risque de sécheresse oculaire.

De même, L'étude observationnelle transversale menée par Valladales Restrepo et Luis Fernando (106) en Colombie a examiné les schémas de prescription de médicaments possédant des propriétés anticholinergiques, mesurée par le score ADS, chez des patients d'âge moyen diagnostiqués avec le syndrome de Sjögren. Leur analyse a montré que de nombreux patients se voyaient prescrire des lubrifiants topiques, principalement du hyaluronate, tandis qu'un tiers recevait également des médicaments anticholinergiques, susceptibles d'aggraver les symptômes, surtout chez les personnes de plus de 40 ans.

Pareillement, l'étude de Gomes et al (107) a confirmé la forte association entre les médicaments atropiniques et les signes de sécheresse oculaire.

De manière similaire, l'étude menée par Wolpert et al (108) a clarifié l'association entre les symptômes de sécheresse oculaire et différentes classes de médicaments ainsi que des médicaments individuels. Cette recherche met en lumière que l'usage de médicaments anticholinergiques offre une indication pertinente concernant le risque de développer des symptômes de sécheresse oculaire.

Tandis que dans les travaux de Weglinski et al (109) menés en France sur des patients atteints de sclérose en plaques et sous traitement anticholinergique à visée urinaire, aucune variation significative n'a été observée concernant les différents paramètres subjectifs ou objectifs de la xérophtalmie.

2.3 Constipation

Il est largement reconnu que l'utilisation de médicaments ayant des propriétés anticholinergiques peut entraîner divers effets indésirables chez les patients âgés, notamment la constipation, trouble gastro-intestinal courant chez le sujet âgé (61,69).

Malgré cela, la relation entre la charge anticholinergique et la constipation n'est que peu définie et documentée. Il est donc important d'accorder plus d'attention à l'évaluation de cet effet indésirable chez les sujets âgés.

Une étude rétrospective menée en France par Ferret et al. 2017 (110) sur des sujets de 75 ans et plus hospitalisés avait pour but de relier les prescriptions de médicaments anticholinergiques à la survenue de constipation, détectée indirectement par le dépistage de prescriptions de laxatifs dans les cinq jours suivant l'administration d'anticholinergiques. Les résultats ont démontré que plus d'une prescription sur dix d'anticholinergiques induisait une constipation.

De plus, une étude prospective américaine menée par Ness et al. 2006 (111) sur des personnes âgées de 65 ans et plus, a confirmé que la prévalence de constipation était significativement plus élevée dans le groupe de sujets prenant des médicaments anticholinergiques. La constipation a été détectée en questionnant les sujets sur la survenue ou non de symptômes de constipation durant les quatre dernières semaines.

En Irlande, une étude longitudinale menée par O'Dwyer et al. 2016 (112) sur des sujets âgés atteints d'handicap intellectuel a révélé qu'une CA élevée, causée par une forte exposition aux médicaments atropiniques, était corrélée significativement à une probabilité élevée de survenue de constipation chronique et à l'utilisation de laxatifs multiples.

De la même manière, une étude rétrospective réalisée en Corée par Hwang et al. 2019 (113) a prouvé que le groupe de sujets âgés fortement exposés aux anticholinergiques, ayant des scores ARS élevés (≥ 2), avait plus de risque que le groupe non exposé de souffrir de constipation.

Une autre étude rétrospective réalisée sur des résidents d'établissements de soins par Allen et al. 2017 (114) a affirmé que les sujets adultes souffrant de constipation induite par les opioïdes (OIC) avaient un score ACB moyen plus élevé ainsi qu'un pourcentage plus important de médicaments anticholinergiques prescrits simultanément.

Pareillement, l'étude menée par Katz et al. (100) a confirmé que la prise de médicaments atropiniques est significativement corrélée à la survenue de constipation chez des personnes âgées vivant dans un centre d'hébergement.

2.4 Rétention urinaire

La rétention urinaire désigne l'incapacité à éliminer l'urine normalement ou complètement (115). Il est estimé que 20 % des hommes âgés de plus de 60 ans souffriront de rétention urinaire (116). Les médicaments ayant des effets anticholinergiques peuvent entraîner ou aggraver une rétention urinaire et augmenter le volume résiduel après la miction (117).

Dans l'étude américaine, Cohen et al. (118) ont décrit le développement d'une rétention urinaire aiguë conduisant à une insuffisance rénale aiguë chez deux patients gériatriques atteints d'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) suite à l'administration d'olanzapine.

De même, au Canada, Hwang et al. (119) ont étudié le risque d'insuffisance rénale aiguë (IRA) et d'autres effets indésirables, tels que la rétention urinaire, associés à l'administration d'antipsychotiques atypiques par rapport à l'absence d'administration chez des sujets âgés de plus de 65 ans. Leur conclusion met en évidence une relation significative entre l'utilisation atypique d'antipsychotiques et l'augmentation du risque d'IRA ainsi que l'incidence de la rétention urinaire.

Pareillement, dans l'étude menée par Mirzakhani et al. (120) aux USA, le cas d'un homme de 62 ans présentant une rétention urinaire aiguë attribuable à l'initiation récente de l'olanzapine a été rapporté. L'arrêt progressif du médicament et le suivi en urologie ont conduit à la résolution de ses symptômes.

De plus, l'étude menée par De la Cruz et ses collègues (121) visait à évaluer l'impact de la charge anticholinergique, mesurée par ARS, sur la rétention urinaire chez les femmes ayant subi des tests urodynamiques dans un établissement universitaire. En conclusion, Les analyses de sensibilité ont confirmé que seul un score élevé $ARS \geq 5$ était associé à un dysfonctionnement mictionnel significatif avec un taux de résidus post mictionnels élevée.

De la même manière, une étude canadienne menée par Stephenson et al. (122) sur une période de six ans, a examiné les admissions hospitalières, les chirurgies ambulatoires et les visites aux urgences liées à la rétention urinaire aiguë (AUR) chez les patients âgés de 66 ans ou plus souffrant de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). L'utilisation des médicaments anticholinergiques inhalés (IAC) a été évaluée à l'aide de données sur les régimes d'assurance-médicaments, et une analyse statistique a été effectuée pour étudier l'association entre l'utilisation des IAC et l'AUR chez les patients atteints de BPCO. Les résultats ont montré que l'utilisation des IAC, tant à courte qu'à longue durée d'action, était associée à un risque accru d'AUR chez les hommes atteints de BPCO, en particulier chez ceux recevant un traitement simultané avec des IAC à courte et longue durée d'action et présentant des signes d'hyperplasie bénigne de la prostate.

De manière analogue, dans l'étude menée par Pras et al. (123) sur un patient de 69 ans admis à l'hôpital pour une dyspnée progressive, présentant des antécédents de maladie pulmonaire obstructive chronique, de cardiopathie ischémique et d'insuffisance cardiaque légère, ils ont observé l'apparition d'une rétention urinaire sous traitement par bromure d'ipratropium inhalé, reconnu pour son effet anticholinergique. Suite à l'interruption du médicament, les symptômes urinaires ont cessé, et le volume résiduel urinaire est revenu à la normale. En définitive, il semble hautement probable que le bromure d'ipratropium ait été la cause de l'obstruction urinaire dans ce cas-ci.

PARTIE PRATIQUE

CHAPITRE 1 : Population et méthodes

PARTIE PRATIQUE

CHAPITRE 1 : Population et méthodes

1 Contexte et objectifs

La population gériatrique, sujette à la polymédication, est depuis longtemps lourdement exposée à de nombreux effets indésirables médicamenteux, secondaires à la prise de leurs différents traitements (1,65). Leur prévalence s'accroît à mesure que le nombre de médicaments augmente, pouvant atteindre les 58% voire 72% avec cinq et sept médicaments respectivement (66).

Les médicaments anticholinergiques en sont principalement responsables, qu'ils soient justement utilisés pour leurs propriétés anticholinergiques, mais aussi en dehors de leurs indications (13).

Plusieurs méthodes et outils ont depuis été développés et élaborés dans le but de déterminer le potentiel anticholinergique des médicaments, d'élaborer des listes de médicaments anticholinergiques et de mesurer la charge anticholinergique (CA) de chaque médicament auquel le sujet âgé est exposé simultanément (124). Parmi ces outils, on y retrouve l'échelle française CIA (15) qui évalue la survenue d'EI périphériques et centraux suite à la prise médicamenteuse d'atropiniques chez la population psychiatrique jeune seulement.

Le rôle du pharmacien est donc la promotion et la mise en place d'outils d'optimisation de la qualité de la prise en charge thérapeutique/médicamenteuse des personnes âgées.

Plusieurs études ont vu le jour depuis, certaines descriptives étudiant l'association entre la CA et l'exposition aux atropiniques chez le sujet âgé (125,126), d'autres ont été menées concernant l'éventuelle corrélation entre l'exposition aux atropiniques chez les personnes âgées et la survenue d'EI anticholinergiques, tels que les chutes (125,127) et les troubles cognitifs (128,129) mais aucune étude, en Algérie du moins, n'a étudié la relation entre la charge anticholinergique et la survenue d'EI anticholinergiques centraux et périphériques simultanément.

De plus, aucune recherche, à notre connaissance, n'a abordé autant d'effets indésirables anticholinergiques recueillis directement auprès du patient.

C'est dans cette optique que nous avons opté pour cette étude qui devrait apporter des éléments de réponse à ce qui a été dit précédemment.

⇒ Objectif principal :

- Démontrer l'effet de la prise de médicaments définis comme anticholinergiques sur la survenue d'effets indésirables centraux et périphériques dans une population de sujets âgés avec comorbidités psychiatriques.

⇒ Objectifs secondaires :

- Rechercher les facteurs corrélés à une charge anticholinergique élevée.

⇒ Type et lieu de l'étude : Il s'agit d'une étude transversale à visée analytique des effets indésirables anticholinergiques des sujets âgés ayant un traitement psychiatrique anticholinergique, admis au service de psychiatrie de la Wilaya de Tlemcen.

2 Population

Notre population est constituée de 41 sujets âgés recrutés au service Psychiatrie du CHU de Tlemcen sur une période s'étalant sur cinq mois de novembre 2023 à mars 2024. Aucun effectif représentatif de notre échantillon n'a pu être calculé en raison du manque de données épidémiologiques permettant sa détermination.

⇒ Critères d'inclusion

- Sujet âgé suivi au service de Psychiatrie.
- Sujet âgé sous traitement psychiatrique reconnu comme anticholinergique depuis minimum trois mois.
- Sujets âgés de 65 ans et plus.

⇒ Critères de non-inclusion

- Sujet de moins de 65 ans.
- Sujet âgé sous traitement psychiatrique de moins de trois mois.

⇒ Taille statistique de l'échantillon : Tous les sujets éligibles qui ont été recrutés au cours de l'étude sont inclus dans l'échantillon de l'étude, qui est de 41 sujets âgés.

3 Recueil des données

En s'aidant des données de la littérature, un questionnaire à choix multiples a été réalisé (Annexe X), regroupant toutes les données relatives à l'évaluation des effets indésirables anticholinergiques centraux et périphériques ressentis par les sujets âgés admis au service de psychiatrie du CHU de Tlemcen.

Le questionnaire se scinde en 3 parties distinctes :

La première partie comporte des questions liées aux données socio-démographiques et cliniques du sujet âgé.

Dans la seconde partie, nous recueillerons les informations en rapport avec la survenue d'effets indésirables anticholinergiques périphériques dont la xérostomie, la xérophtalmie, la constipation et la rétention urinaire.

Dans la dernière partie, les données collectées reflètent la manifestation d'effets indésirables anticholinergiques centraux dont l'altération cognitive, la dépendance fonctionnelle mais aussi la survenue dans les six derniers mois de chute(s) et d'une ou plusieurs hospitalisation(s) comme conséquence d'un possible effet sédatif anticholinergique.

4 Déroulement de l'étude

Notre étude s'est déroulée en plusieurs étapes :

Nous avons tous d'abord confectionné notre questionnaire à l'aide de diverses études et articles traitant de notre sujet d'étude, puis nous l'avons présenté à notre encadrante qui nous suggéra certaines modifications en rapport avec le contenu et la structure des questions. Par la suite ces modifications ont été faites et le questionnaire fût approuvé par notre encadrante.

La deuxième étape fut de tester notre questionnaire sur un faible échantillon de 3 sujets âgés satisfaisant les critères d'inclusion de l'étude. Ce test a permis non seulement de prouver la véracité, la faisabilité et la compréhension générale du contenu du questionnaire, mais aussi de repérer au préalable les questions qui requièrent le plus de temps de réponse ainsi que celles qui nécessitent une reformulation afin d'en améliorer la compréhension par les sujets âgés.

En prenant tout cela en considération, nous avons procédé à des changements dans la formulation, le mode d'approche ainsi que l'ordre d'enchaînement des questions, ce qui a contribué par la suite au bon déroulement du questionnaire tout au long de notre étude.

Nous avons d'abord commencé par recruter les patients âgés admis au Service de Psychiatrie en assistant aux consultations gériatriques chaque dimanche et mardi aux côtés des praticiens après avoir eu leurs accords ainsi que celui du chef de service. Tous les patients satisfaisant les critères d'inclusion ont été informés de notre étude par les psychiatres du service afin d'éviter toute hésitation, puis leur consentement éclairé était recueilli oralement avant le début du questionnaire.

Nous avons par la suite élargi notre recrutement au centre de retraite de Dr Tabal Mohamed, auprès des praticiens exerçants là-bas afin de collecter le plus de patients possibles.

Toutes les données recueillies ont été ensuite inscrites sur un formulaire papier puis classées sur un document Excel.

5 Critères de jugement :

5.1 Évaluation de la charge anticholinergique

La mesure de la charge anticholinergique (CA) vise à apprécier les propriétés anticholinergiques cumulées des médicaments prescrits simultanément, à estimer le niveau d'exposition du sujet à ces effets anticholinergiques, et à anticiper le risque associé. (124)

Diverses méthodes sont disponibles dans la littérature pour évaluer la CA, parmi lesquelles figurent les échelles anticholinergiques fréquemment utilisées par les praticiens, telles que l'échelle ARS, ACB, ADS et l'échelle française CIA, que nous adopterons dans notre étude. L'échelle CIA, en particulier, offre une perspective détaillée en attribuant des scores spécifiques à chaque médicament en fonction de son activité anticholinergique. (15,65) (Annexe IX).

Chaque échelle attribue un score à chaque médicament prescrit, la somme de ces scores représentant la charge anticholinergique totale à laquelle le patient est exposé. Cette approche permet une évaluation exhaustive des effets anticholinergiques potentiels des traitements médicamenteux (1).

En utilisant l'échelle CIA, la CA de nos sujets a été considérée comme une variable qualitative à deux modalités :

- Somme des scores atropiniques par sujet ≥ 5 : groupe à haut risque anticholinergique
- Somme des scores atropiniques par sujet < 5 : groupe à faible risque anticholinergique

5.2 Effets indésirables centraux

5.2.1 Altération cognitive

- Mini Mental State Examination (MMSE)

Dans le but d'évaluer les performances cognitives des sujets âgés ainsi que la détection d'éventuels troubles cognitifs causés par la prise d'un traitement psychiatrique anticholinergique, nous utiliserons le test MMSE (*Mini Mental State Examination*) (41).

Ce test simple est basé sur trente questions successives à choix fermé scorées de 0 à 1 (Annexe VII), explorant l'orientation spatio-temporelle, le langage, la mémoire à court terme et à long terme, la lecture, le calcul ainsi que la compréhension des ordres simples et complexes.

Le score final obtenu, variant de 0 à 30, nous permet d'apprécier la sévérité des troubles cognitifs survenant chez le sujet âgé. L'interprétation des résultats se fait comme suit :

- 26-30 : est considéré comme normal.
- 20-25 : indique la présence d'une atteinte cognitive légère.
- 10-18 : indique la présence d'une atteinte cognitive modérée.
- 3-9 : indique la présence d'une atteinte cognitive sévère.

- < 3 : indique la présence d'une atteinte cognitive très sévère.

5.2.2 Dépendance fonctionnelle

▪ *Instrumental Activity of Daily Living (IADL)*

Afin de savoir si une personne âgée a une indépendance préservée ou altérée dans la réalisation, sans aide humaine, de tâches simples et de tâches complexes utilisant des instruments simples de la vie quotidienne, il nous faudra évaluer cette possible perte d'autonomie à l'aide d'outils (64,130). (Annexe VIII).

L'outil utilisé dans notre étude est le test de l'IADL contenant des échelles d'activités en 14 points côtés de 0 (dépendance) à 1 (indépendance), la première partie du test, ayant un score variant de 0 à 8, concerne les activités quotidiennes de la vie courante telles que la capacité à utiliser le téléphone, les moyens de transport, la capacité à gérer son argent la responsabilité pour la prise en charge de son traitement. La deuxième partie comporte 6 points traitant des activités basiques de la vie telles que les repas, l'hygiène corporelle, l'habillement, la locomotion, la continence et possibilité d'aller aux toilettes. Le score global IADL varie entre 0-14.

- Score = 0 : dépendance totale.
- Score = 14 : meilleure indépendance possible.

La dépendance est donc révélée par une baisse du score IADL.

5.2.3 Chutes et hospitalisations

Certaines chutes chez les séniors sont dites « bénignes » parce qu'elles n'engendrent aucune conséquence nécessitant une prise en charge médicale ou un recours aux urgences. D'autres chutes en revanche ont des répercussions néfastes ; ces chutes dites « graves » pouvant faire l'objet d'une hospitalisation (67).

Pour évaluer davantage la situation, les patients âgés sont interrogés sur la survenue ou non de chutes et d'hospitalisations au cours des 6 derniers mois.

5.3 Effets indésirables périphériques

5.3.1 Xérostomie :

▪ Questionnaire XI « *Xerostomia inventory* »

Les médicaments qui ont une action anticholinergique ou parasymphomimétique, inhibent le passage du signal dans les tissus salivaires et réduisent ainsi le fluide sortant de la glande (131,132) provoquant des hyposialies.

Le questionnaire XI permet d'évaluer les différents aspects symptomatologiques et comportementaux de la xérostomie. Il existe une version de 11 questions scorées dont les réponses dépendent de la fréquence de survenue : jamais « 1 », rarement « 2 », occasionnellement « 3 », relativement souvent « 4 », ou toujours « 5 » (133,134).(Annexe II)

Le score final XI obtenue varie de 11 (absence de xérostomie) à 55 et s'interprète comme suit :

- Score < 14 : Absence de xérostomie.
- Score \geq 14 : Présence de xérostomie.
- Score > 20 : Xérostomie sévère.

▪ Sialométrie : Technique pondérale par Laudénbach

L'évaluation du flux salivaire se fait selon la technique pondérale de Laudénbach (135). La mesure se fait à l'aide d'une petite compresse (pesée au préalable) qui constitue le moyen de prélèvement le plus simple et le moins stimulant.

Le prélèvement est effectué en dehors des périodes de digestion et de satiété (environ 2 heures après les repas) en deux étapes.

⇒ Pour recueillir la salive au repos, une compresse est placée dans le creux sublingual pendant 5 minutes, tandis que le visage du patient est incliné vers le bas et vers l'avant, sans qu'il déglutisse. Ensuite, la compresse est retirée et pesée (m_2). Sachant que la compresse est pesée avant son introduction dans la bouche du patient (noté m_1) (136).

Si $m_2 - m_1 < 2,5g \rightarrow$ insuffisance salivaire

- En ce qui concerne la sécrétion stimulée, la mastication de la compresse est considérée comme le facteur de stimulation le plus efficace, le plus simple et surtout le plus physiologique. La mastication est effectuée sans déglutition, avec le visage toujours incliné vers l'avant afin de faciliter l'écoulement de la salive vers le creux sublingual. Le poids de la compresse avant son utilisation est (m'_1) et après la mastication (m'_2).

Si $m'_2 - m'_1 < 2,5g \rightarrow$ sécheresse buccale



Figure 4 : Mesure de la sialométrie selon la méthode de Laudénbach (137)

Les pesées ont été réalisées au service de Toxicologie du CHU de Tlemcen, qui dispose d'une balance analytique de précision. Un sachet en plastique transparent contenant une compresse est d'abord pesé et le poids est noté sur une feuille, la pesée des autres sachets contenant des compresses préalablement testées sur chaque patient est ensuite réalisée, la différence de poids entre les deux mesures est ensuite notée et enregistrée dans les données sur le logiciel SPSS.

5.3.2 Xérophtalmie

- Questionnaire OSDI

Le test de « Indice de maladie de la surface oculaire » ou OSDI (*Ocular Surface Disease Index*) fait partie des divers instruments servant à : évaluer la qualité de vie dans le syndrome sec oculaire des patients et à repérer les patients ayant des symptômes de la maladie de l'œil sec (32).

C'est un questionnaire qui permet une évaluation subjective des symptômes de la sécheresse oculaire et de leurs effets sur les tâches en rapport avec la vision (exemple : la lecture, la conduite, etc. (137)). (Annexe III)

Il comporte 12 questions divisées en trois sections avec pour chacune un score : la première concerne la fréquence des symptômes, la seconde évalue l'impact de ces symptômes sur la réalisation des tâches quotidiennes, et la troisième concerne les. Effets environnementaux sur la vision (exemple : vent, climatisation...). La somme des trois scores donnera ensuite le score OSDI final qui varie de 0 à 100. L'interprétation de ce score se fait comme suit :

- Score < 12 : Absence de sécheresse oculaire
- Score compris entre 13 et 22 : sécheresse oculaire légère

- Score compris entre 23 et 32 : sécheresse oculaire modérée
- Score compris entre 33 et 100 : sécheresse oculaire grave

- Test de Schirmer

Ce test physique fait partie des tests dynamiques permettant d'évaluer objectivement la sécrétion lacrymale dans le but de déceler une sécheresse oculaire chez le sujet examiné (35,138).

C'est un test quantitatif qui consiste à placer délicatement, sans toucher la cornée, une bandelette de papier de nitrocellulose, de 35mm de longueur et de 5mm de largeur dans à la jonction des 2/3 internes et du 1/3 externe du cul-de-sac conjonctival inférieur (139,140)

Le test est réalisé pendant une durée de 5 minutes en ayant les yeux ouverts ou fermés.

La bandelette est graduée tous les 5 mm et s'imprégnera progressivement de larmes par capillarité. Le résultat obtenu sera exprimé en millimètres de papier de nitrocellulose imprégné de larmes durant 5 minutes :

- Larmoiement < 5 mm : Xérophtalmie
- Larmoiement compris entre 5 mm et 20 mm : Résultat douteux
- Larmoiement > 20 mm : Absence de xérophtalmie



Figure 5 : Mesure de la sécrétion lacrymale par le test de Schirmer

5.3.3 Constipation

- Questionnaire CAS « *Constipation Assessment Scale* »

Certains médicaments présentant des propriétés anticholinergiques sont susceptibles d'entraîner des effets indésirables périphériques tels que la constipation (15). (Annexe V et Annexe VI)

Le CAS est un outil d'évaluation de la constipation validé spécifiquement pour la population adulte et pédiatrique traitée en oncologie ainsi que pour la femme durant la grossesse.

Ce questionnaire comprend 8 questions qui portent sur des aspects tels que la fréquence des selles, la difficulté à évacuer, la sensation de vidange incomplète, la présence de douleurs abdominales, etc.

Chaque question est évaluée selon une échelle de 3 points variant de 0 à 1 (0 : pas de problème, 1 : quelques problèmes », 2 : « problème grave »). Chaque élément est évalué en fonction de l'expérience des patients avec chaque caractéristique au cours de la semaine précédente.

Un score total est calculé et s'interprète comme suit :

- Score CAS = 0 : Pas de constipation
- Score CAS ≥ 1 : Présence de constipation
- Score CAS = 16 : Constipation sévère

Aucun score seuil n'a été fourni (141)

5.3.4 Rétention urinaire

La rétention urinaire peut survenir chez le sujet âgé à la suite de la prise de traitement ayant des propriétés anticholinergiques, retrouvé notamment en psychiatrie (142,143).

Afin de déceler la survenue de ce problème, les patients âgés sont questionnés sur la survenue ou non de rétention urinaire durant la période de prise médicamenteuse.

6 Analyse des données

6.1 Analyse descriptive

Afin d'étudier les caractéristiques des sujets de notre population, nous procédons à une analyse descriptive, dans laquelle les variables qualitatives sont décrites en effectif et en pourcentage. Les variables quantitatives sont décrites quant à elles par l'effectif, la moyenne, l'écart type et les extrêmes (minimum et maximum). Les données ont été temporairement regroupées et classées sur un document Excel jusqu'à la fin du recrutement.

Le traitement et l'exploitation des données ont été faits sur le logiciel IBM SPSS 27 et les graphiques ont été réalisés sur le logiciel Microsoft Excel version 2013 et version 2021.

Les scores anticholinergiques ont été calculés à l'aide du site internet « Chronic Pharma » ainsi que du fichier « Calculateur Omedit » datant d'octobre 2021, qui attribue à chaque sujet âgé deux scores suivant des échelles de mesure de la charge anticholinergique, l'échelle CIA et l'échelle ACB. Ces scores différeront d'un patient à l'autre suivant les traitements psychiatriques anticholinergiques enregistrés au moment de l'inclusion. Nous ne retiendrons que l'échelle CIA pour notre étude.

Dans le but de répondre à notre objectif principal, la charge anticholinergique fut considérée comme une variable qualitative à deux modalités pour l'échelle CIA (15).

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

6.2 Analyse statistique

La corrélation entre deux variables qualitatives (survenue d'effets indésirables, caractéristiques socio-démographiques et le score CIA) a été étudiée en utilisant le test de Fischer exact.

CHAPITRE 2 : Résultats

CHAPITRE 2 : Résultats

7 Résultats généraux

7.1 Caractéristiques sociodémographiques de la population

Durant notre étude s'étalant sur une période de 5 mois d'Octobre 2023 à Mars 2024, 41 patients ont été recrutés.

7.1.1 Le genre :

Sur 41 patients, 48,8% (n=20) étaient des hommes et 51,2% (n=21) des femmes, soit un sex ratio de 1,05 comme l'illustre la Figure 6 :

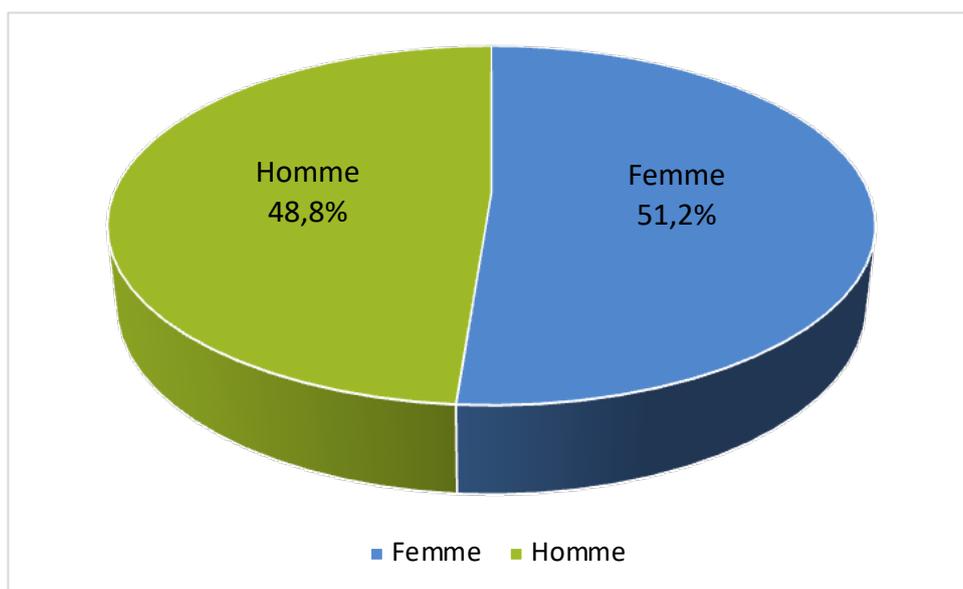


Figure 6 : Répartition de la population selon le sexe

7.1.2 L'âge :

L'âge de nos patients variait d'un minimum de 65 ans à un maximum de 89 ans, avec une moyenne de 72,36 ans \pm 6,89 ans. La répartition des patients par tranche d'âge se fait comme suit :

- ⇒ Près d'un tiers soit 36,6% (n=15) de nos patients avaient un âge compris entre 65 ans et 70 ans
- ⇒ Près de Trente pourcents soit 29,3% (n=12) des patients avaient entre 71 ans et 75 ans
- ⇒ Près de dix-neuf pourcents soit 19,5% (n=8) des patients avaient un âge compris entre 76 ans et 80 ans
- ⇒ Près d'un quart soit 9,8% (n=4) de nos patients avaient un âge de 86 ans et plus
- ⇒ Près de de cinq pourcents soit 4,9% (n=2) de nos patients avaient un âge compris entre 81 et 85 ans

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

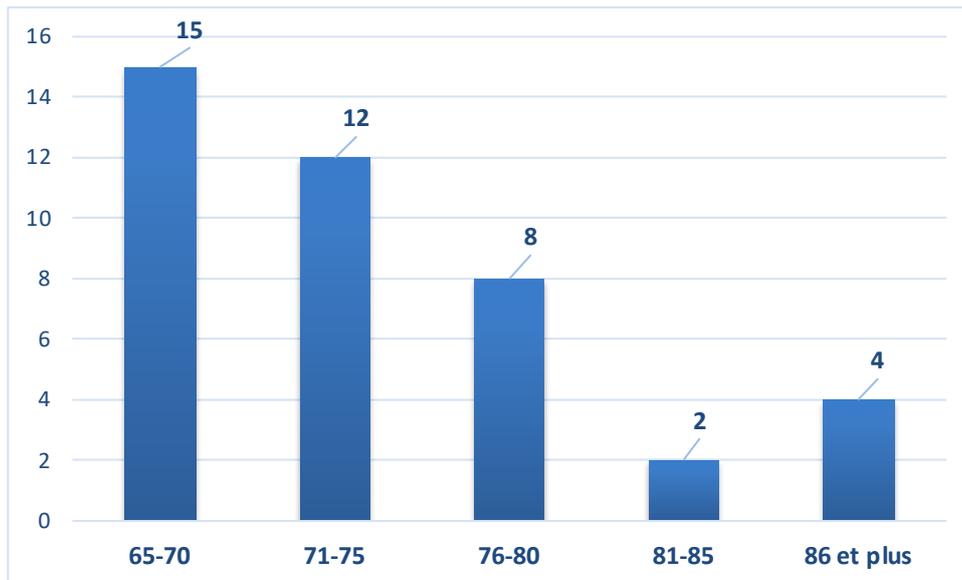


Figure 7 : Répartition de la population selon les tranches d'âge

7.1.3 Activité professionnelle :

La figure ci-dessous montre que près de la moitié de nos patients soit 46% (n=19) étaient des retraités, 41,5% (n=17) étaient au chômage, 9,8% (n=4) étaient des libéraux alors que 2,4% seulement (n=1) travaillaient dans le secteur public.

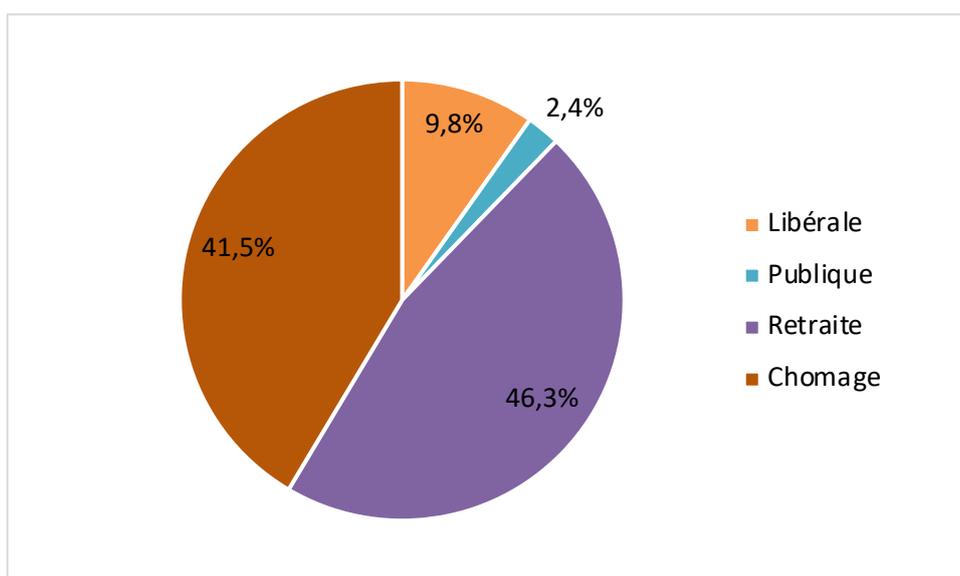


Figure 8 : Répartition de la population selon l'activité professionnelle

7.1.4 Niveau d'instruction :

La figure 4 démontre que près de la moitié des sujets âgés recrutés soit 46,3% (n=19) étaient analphabètes, près d'un tiers soit 29,3% (n=12) avaient un niveau primaire, 12,2% (n=5) avaient un niveau secondaire, 7,3% (n=3) étaient des universitaires et les 4,9% restants (n=2) avaient un niveau de secondaire

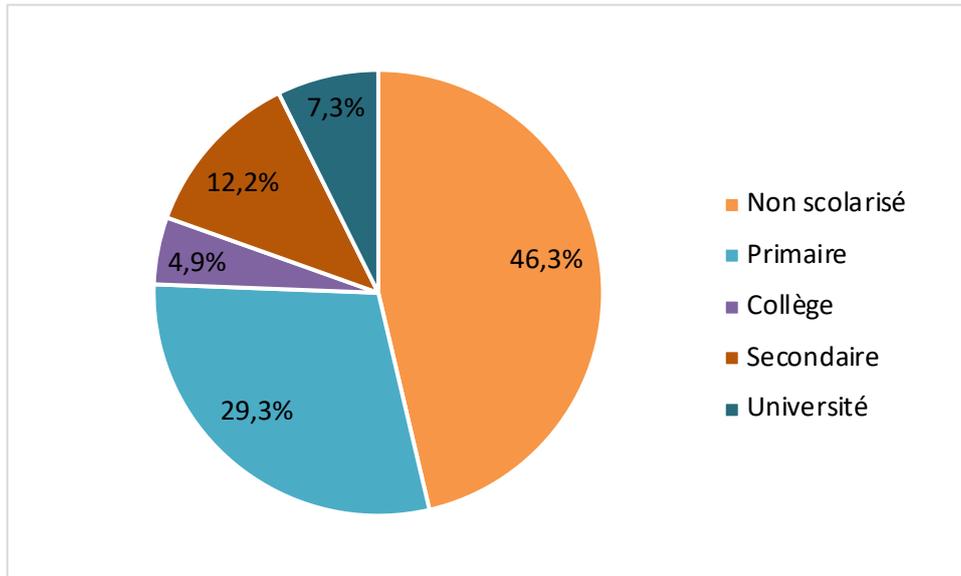


Figure 9 : Répartition de la population selon le niveau d'instruction

7.1.5 État civil :

Un peu plus de la moitié des patients recrutés soit 53% (n=22) étaient mariés, près d'un tiers soit 32% (n=13) étaient veufs(ves), 10% (n=4) étaient célibataires et 5% (n=2) étaient divorcés

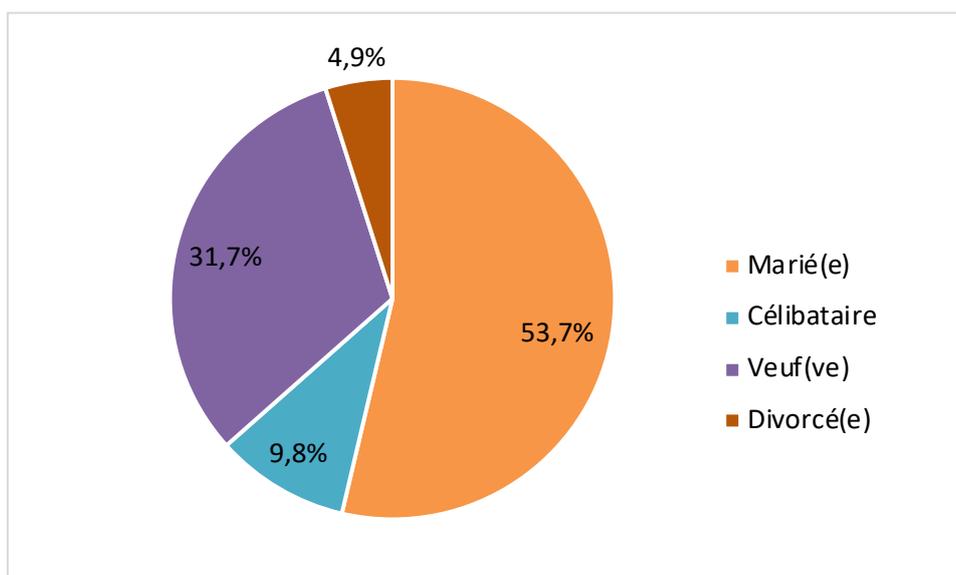


Figure 10 : Répartition de la population selon l'état civil

7.2 Caractéristiques thérapeutiques

7.2.1 Nombre de médicament

La figure ci-dessous désigne le nombre de médicaments prescrits par patient. Ce nombre variait entre un minimum de 1 et un maximum de 8. Le nombre moyen de médicament prescrit est de $3,51 \pm 1,83$.

La répartition de la population s'est faite comme suit :

- ⇒ 11 patients soit 26,8% étaient sous trois médicaments.
- ⇒ Près d'un quart pour cent soit 24,4% des patients étaient sous minimum cinq médicaments.
- ⇒ 22% des patients (n=9) prenaient deux médicaments.
- ⇒ 17,1% des patients (n=7) étaient sous quatre médicaments.
- ⇒ Quatre patients soit 9,8% prenaient un seul médicament.

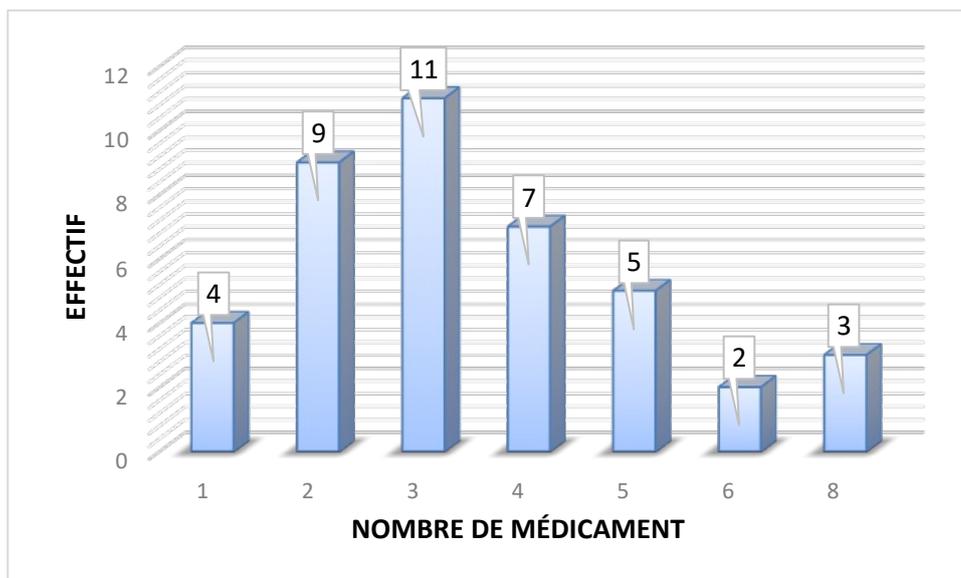


Figure 11 : Répartition de la population selon le nombre de médicaments pris par les sujets

7.2.2 Répartition des scores anticholinergiques

Dans notre population, le score CIA variait entre la valeur minimale de 0 et une valeur maximale de 7, avec un score CIA moyen de $3,17 \pm 1,89$.

La figure ci-dessous illustre la répartition de la population selon les scores CIA obtenus :

- 26,8% (n=11) de nos patients avaient un score CIA de 2.
- Neuf de nos patients, soit 22% avaient un score CIA de 3.
- Six des patients recrutés, soit 14,6% avaient un score CIA de 4.

- Quatre de nos patients, soit 9,8% avaient un score CIA de 5 et quatre autres patients avaient un score CIA de 7.
- Trois patients (7,3%) avaient un score CIA égal à 1 et trois autres patients avaient un score CIA de 0.
- Un seul patient (2,4%) avait un score CIA de 6.

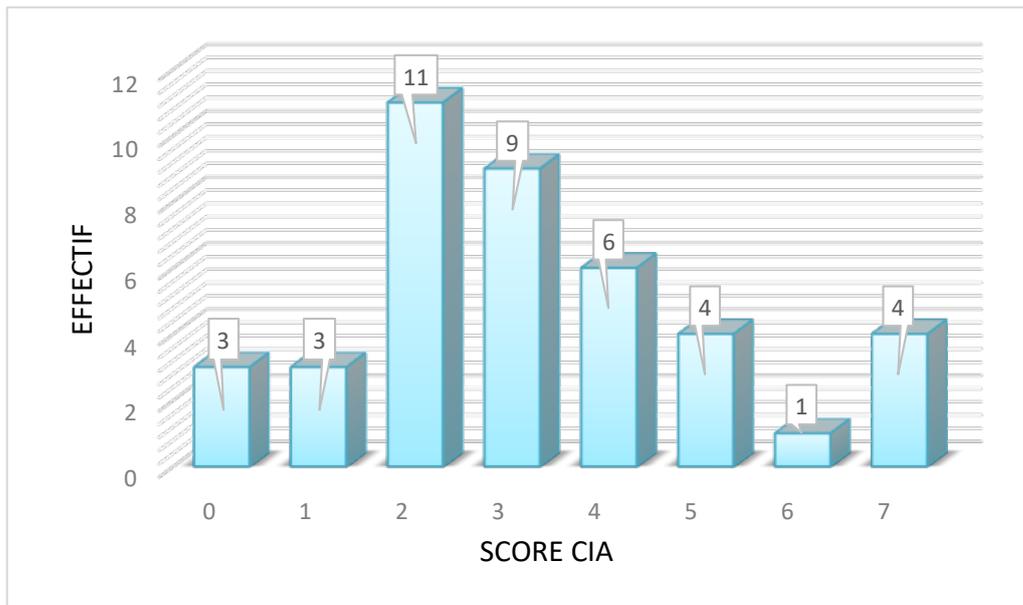


Figure 12 : Répartition de la population selon le score CIA

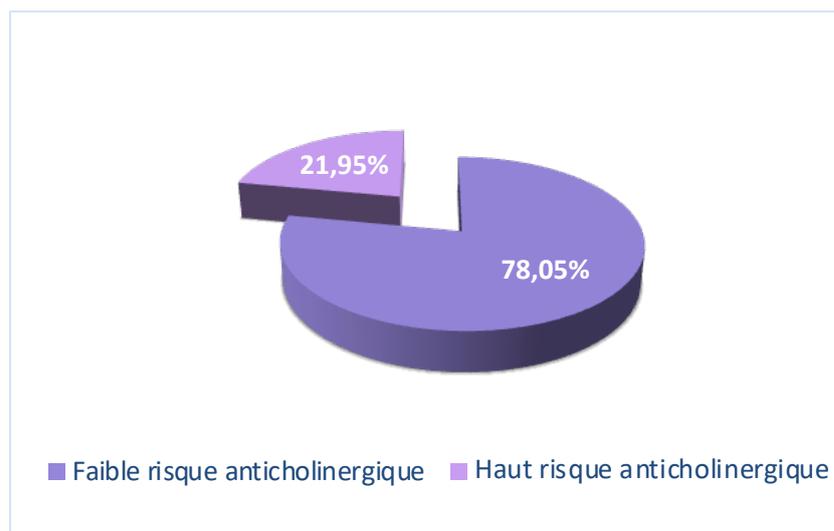


Figure 13 : Répartition de la population selon la présence ou l'absence d'une charge anticholinergique élevée

7.2.3 Présence de médicaments anticholinergiques

Parmi les 41 patients âgés, 92,7% (n=38) prenaient au moins un médicament anticholinergique, alors que 7,3% (n=3) n'en prenaient aucun.

La figure ci-dessous illustre la répartition de la population selon la présence ou non de médicaments anticholinergiques.

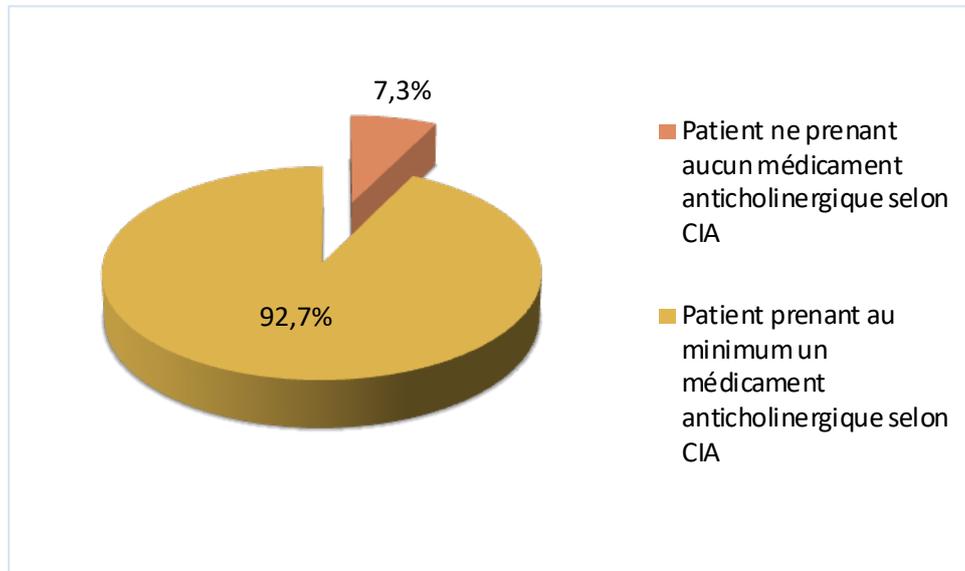


Figure 14 : Répartition de la population selon la présence de médicaments anticholinergiques

7.2.4 Nombre de médicaments anticholinergiques par patient

70 médicaments anticholinergiques au total ont été identifiés. Le nombre de ces médicaments par patient oscillait entre un minimum de 0 et un maximum de 10, avec un nombre moyen de $1,71 \pm 1,23$.

⇒ Seulement 7,3% des sujets ne prenaient aucun médicament anticholinergique.

⇒ 51,2% des sujets prenaient un médicament anticholinergique.

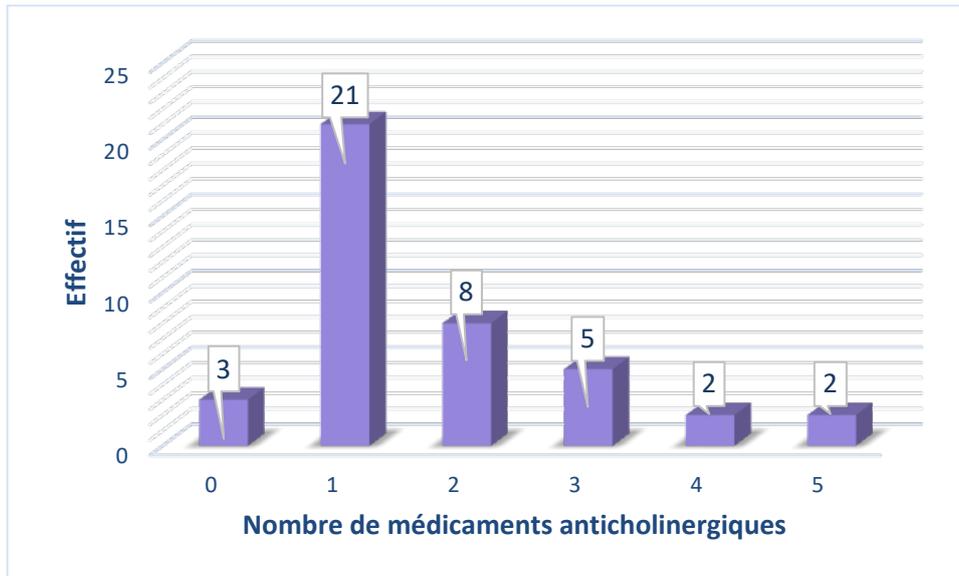


Figure 15 : Répartition de la population selon le nombre de médicaments anticholinergiques par patient

7.2.5 Description des médicaments anticholinergiques

Sur les 59 médicaments enregistrés, 16 (27,1%) traitements présentaient un score CIA de 1, 21 (35,6%) médicaments avaient un score de 2 et 22 (37,3%) médicaments présentaient un score CIA de 3.

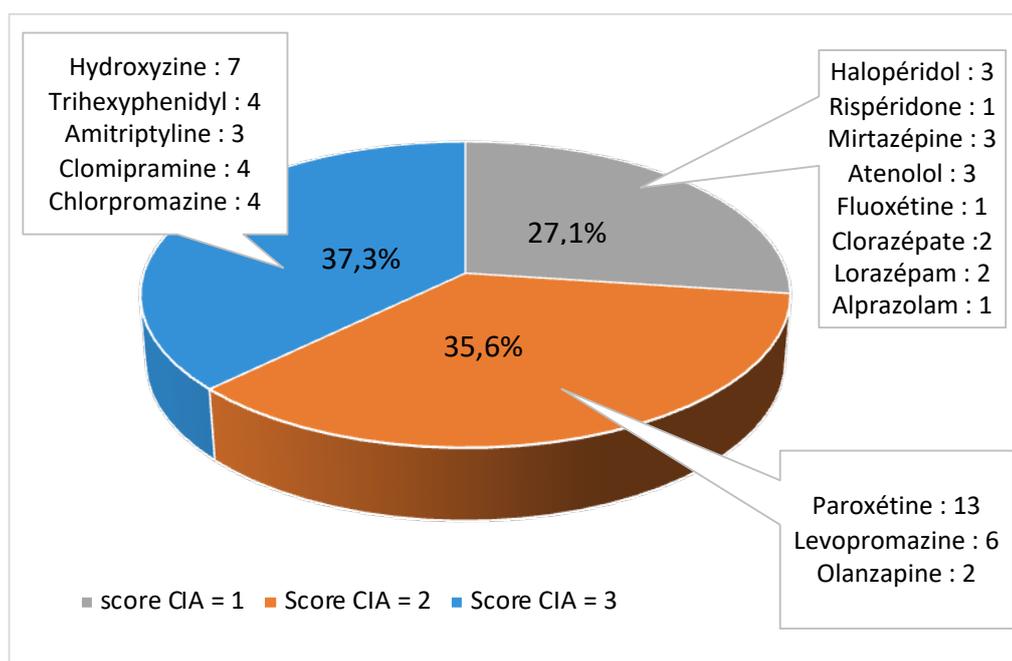


Figure 16 : Répartition de la population selon les médicaments et leur score anticholinergique CIA

7.3 Caractéristiques des effets indésirables anticholinergiques

7.3.1 Nombre d'effets indésirables anticholinergiques par patient :

La figure ci-dessous illustre la répartition de la population étudiée selon le nombre d'effets indésirables survenus, le nombre d'effets indésirables oscille entre un minimum de 0 et un nombre maximal de 7, avec un nombre moyen de $4,24 \pm 1,49$.

- ⇒ Près d'un tiers des sujets recrutés soit 29,3% (n=12) présentaient quatre effets indésirables anticholinergiques.
- ⇒ 22% des sujets âgés avaient trois effets indésirables anticholinergiques.
- ⇒ 41,5% des sujets souffraient d'au moins cinq effets indésirables atropiniques.
- ⇒ Un patient (2,4%) présentait deux effets secondaires anticholinergiques et un autre patient (2,4%) en présentait deux.
- ⇒ Un seul patient (2,4%) ne souffrait d'aucun effet indésirable atropinique.

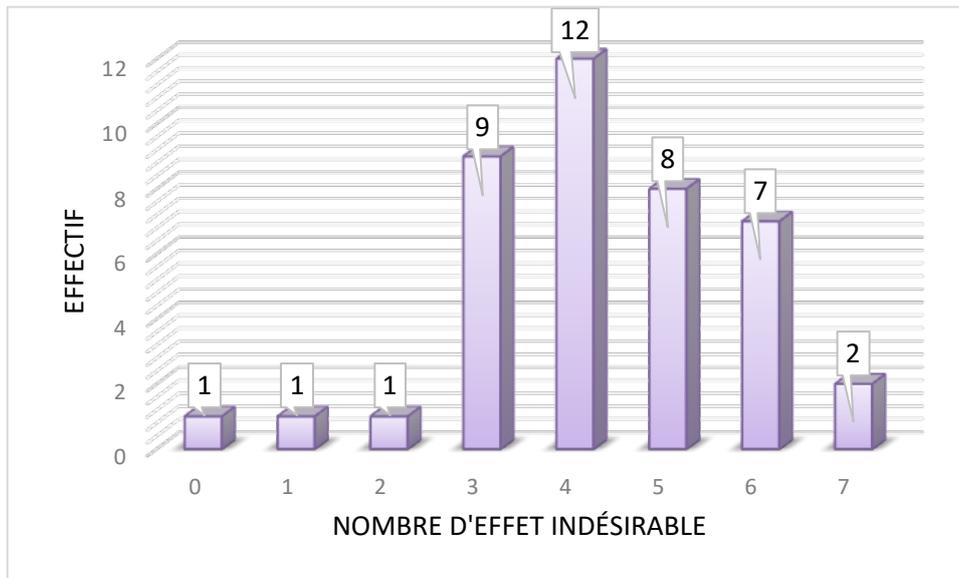


Figure 17 : Répartition de la population selon le nombre d'effets indésirables survenus par patient

7.3.2 Effets indésirables périphériques

7.3.2.1 Xérostomie

- Score questionnaire XI

Les score *XI* obtenus par les 41 patients recrutés varie entre une valeur minimale de 11 et une valeur maximale de 49, avec un score moyen de $29,68 \pm 12,09$.

Comme le montre la figure suivante, la distribution des patients en fonction des scores *XI* était la suivante :

- ⇒ 9,8% (n=4) des sujets n'avaient pas de xérostomie (score *XI* <14).
- ⇒ 90,2% (n=37) des sujets recrutés présentaient une xérostomie (score *XI* ≥ 14), parmi eux vingt-neuf sujets (70,7%) souffraient de xérostomie sévère (score *XI* >20).

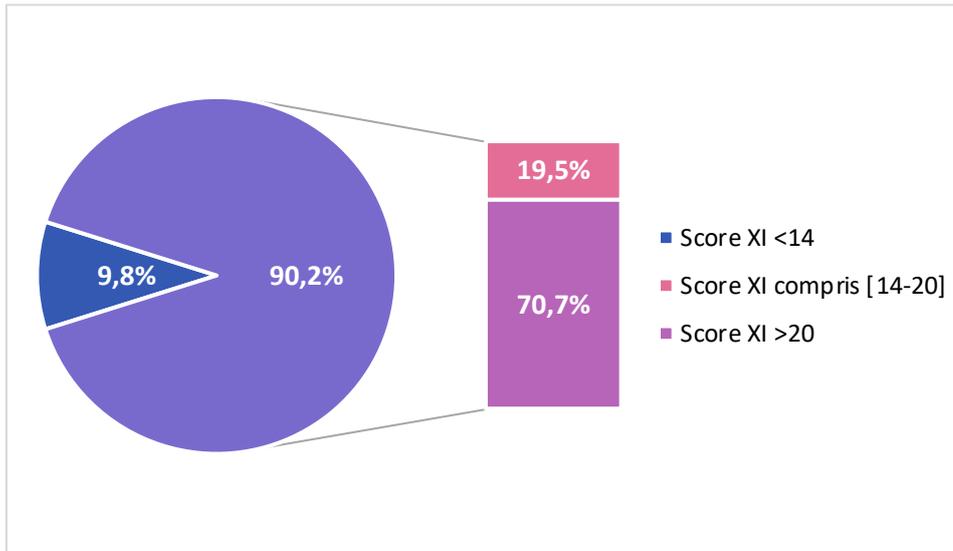


Figure 18 : Répartition de la population selon les scores XI obtenus

- Résultats Sialométrie

- Mesure au repos

La mesure du flux salivaire est réalisée selon la technique de Laudenbach et a donné des résultats exprimés en gramme de salive produite pendant 5 minutes sans mastication.

La mesure a été effectuée sur 20 sujets (48,8%) de la population initiale. Les résultats de la pesée ont donné des valeurs de la quantité de salive produite comprise entre un minimum de 0,03 et un maximum de 3,9, avec une valeur moyenne de $1,21 \pm 1,19$.

⇒ 80% (n=16) des 20 patients recrutés souffraient de xérostomie (valeur de quantité de salive produite < 2,5 g).

⇒ 20% (n=4) de ces sujets avaient un flux salivaire normal (valeur de quantité de salive produite $\geq 2,5$ g).

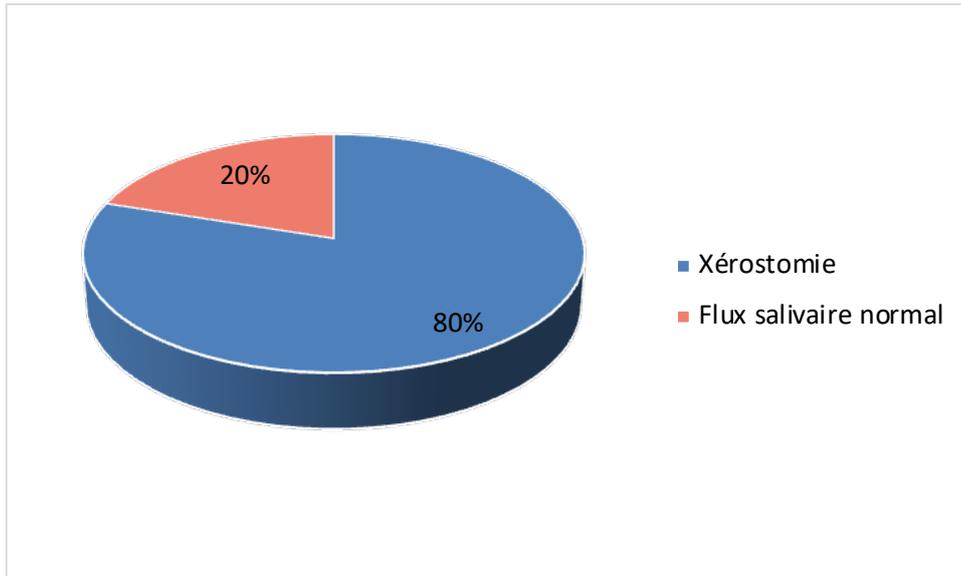


Figure 19 : Répartition des 20 sujets de la population selon les résultats de mesure de la sialométrie au repos

○ Mesure avec stimulation

Le graphique ci-dessous représente les résultats de mesure du flux salivaire avec mastication pendant 1 minute, réalisée sur 20 sujets seulement, variés entre un minimum de 0 et un maximum de 1,83 avec une valeur moyenne de $0,39 \pm 0,53$.

⇒ 100% de ces sujets (n=20) souffraient de xérostomie (valeur de quantité de salive produite < 2,5 g).

⇒ Aucun sujet n'avait un flux salivaire normal

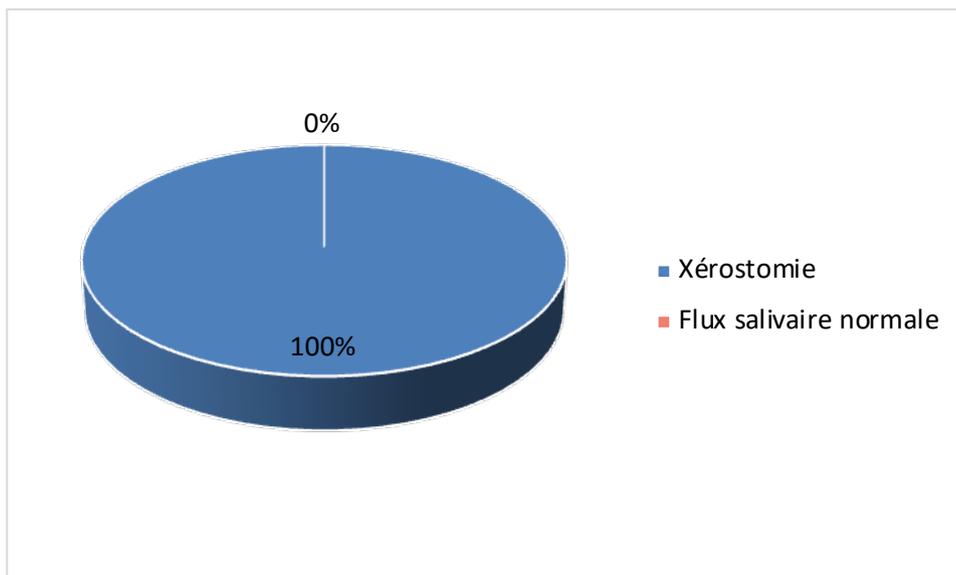


Figure 20 : Répartition des 20 sujets de la population selon les résultats de mesure de la sialométrie avec stimulation

7.3.2.2 Xérophtalmie

- Score questionnaire *OSDI*

La figure suivante démontre la répartition de la population selon les scores obtenus au questionnaire *OSDI*.

Les 41 patients recrutés avaient un score *OSDI* compris entre une valeur minimale de 0 et une valeur maximale de 92,86, avec un score moyen de $36,47 \pm 26,68$.

- ⇒ Près de la moitié des sujets âgés recrutés, soit 46,3% (n=19) avaient une sécheresse oculaire grave (score *OSDI* compris entre 33 et 100).
- ⇒ Près d'un quart des sujets, soit 24,4% (n=10) avaient une sécheresse oculaire légère (score *OSDI* compris entre 13 et 22).
- ⇒ 14,6% (n=6) des sujets, avaient une sécheresse oculaire modérée (score *OSDI* compris entre 23 et 32).
- ⇒ Les 14,6% restants (n=6) ne souffraient pas de sécheresse oculaire (score *OSDI* < 12).

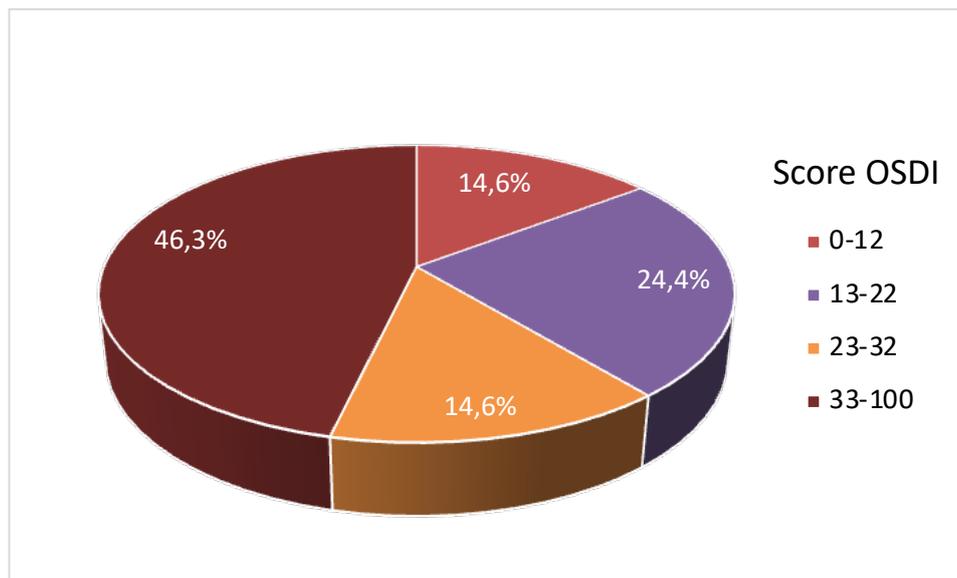


Figure 21: Répartition de la population selon les scores OSDI obtenus

- Résultats du test de Schirmer

La mesure de la sécrétion lacrymale réalisée en 5 minutes, selon le test de Schirmer, a donné des résultats exprimés en millimètres de papier de nitrocellulose imprégnés de larmes.

Le test n'a été réalisé que sur 20 sujets (48,8%) sur les 41 recrutés à la base. Les résultats de larmoiement oscillaient entre une valeur minimale de 1 mm et une valeur maximale de 35 mm avec une moyenne obtenue de $13,33 \pm 10,80$.

- ⇒ 40% (n=8) des sujets 20 recrutés dans la population avaient une xérophtalmie (larmoiement < 5 mm).
- ⇒ Près d'un tiers de ces 20 sujets, soit 30% (n=6) ne souffraient pas de xérophtalmie (larmoiement > 20 mm).
- ⇒ Les sujets restants, soit 30% (n=6) présentaient un résultat douteux (larmoiement compris entre 5 et 20 mm).

La figure suivante représente les résultats obtenus au test de Schirmer :

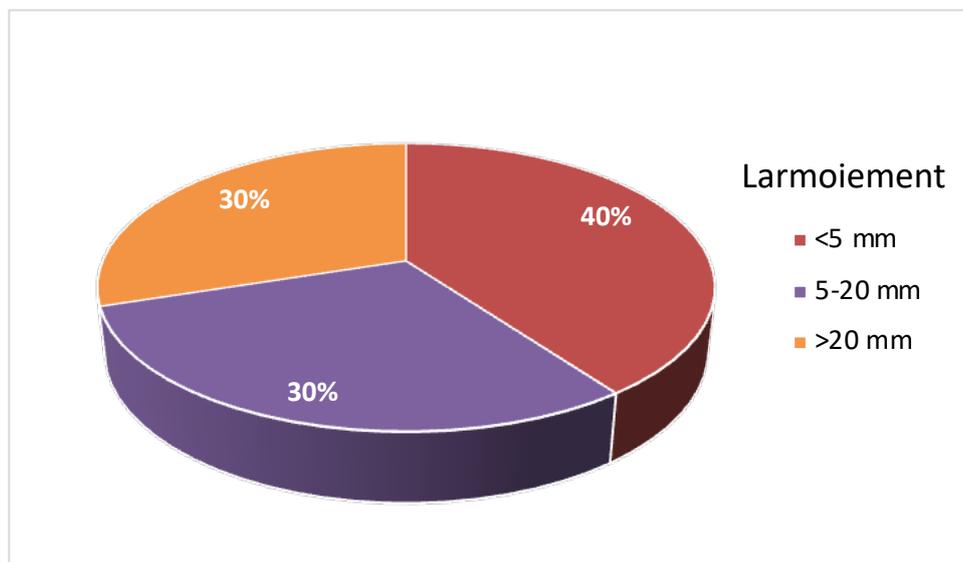


Figure 22 : Répartition des 20 sujets de la population selon les résultats du test de Schirmer

7.3.2.3 Constipation

Parmi nos 41 patients recrutés, les scores du questionnaire *CAS* variaient entre un minimum de 0 et un maximum de 14, avec un score moyen de $4,78 \pm 4,17$.

- ⇒ Plus d'un tiers des sujets, soit 80,5% (n=33) souffraient de constipation (score *CAS* \geq 1).
- ⇒ Près de vingt pour cent, soit 19,5% (n=8) de nos sujets ne souffraient pas de constipation.
- ⇒ Aucun des sujets recrutés ne se plaignait de constipation sévère (score *CAS* = 16).

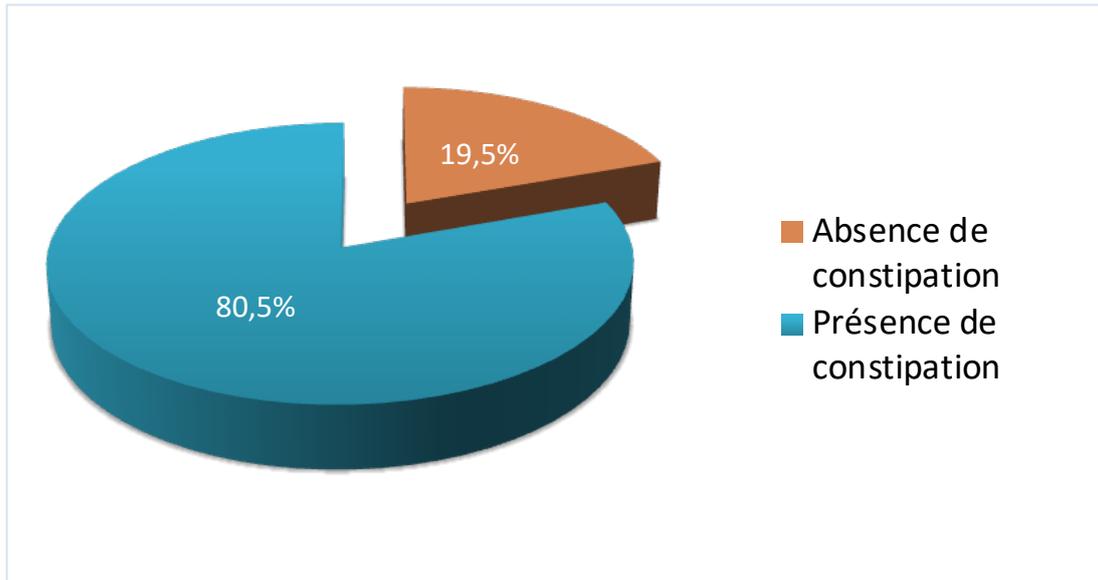


Figure 23 : Répartition de la population selon la présence ou l'absence de constipation

7.3.2.4 Rétention urinaire

Parmi nos 41 patients, près d'un quart, soit 22% (n=9) se plaignaient d'incapacité à uriner normalement, alors que plus de trois quarts d'entre eux, soit 78% (n=32) avaient une fonction urinaire normale.

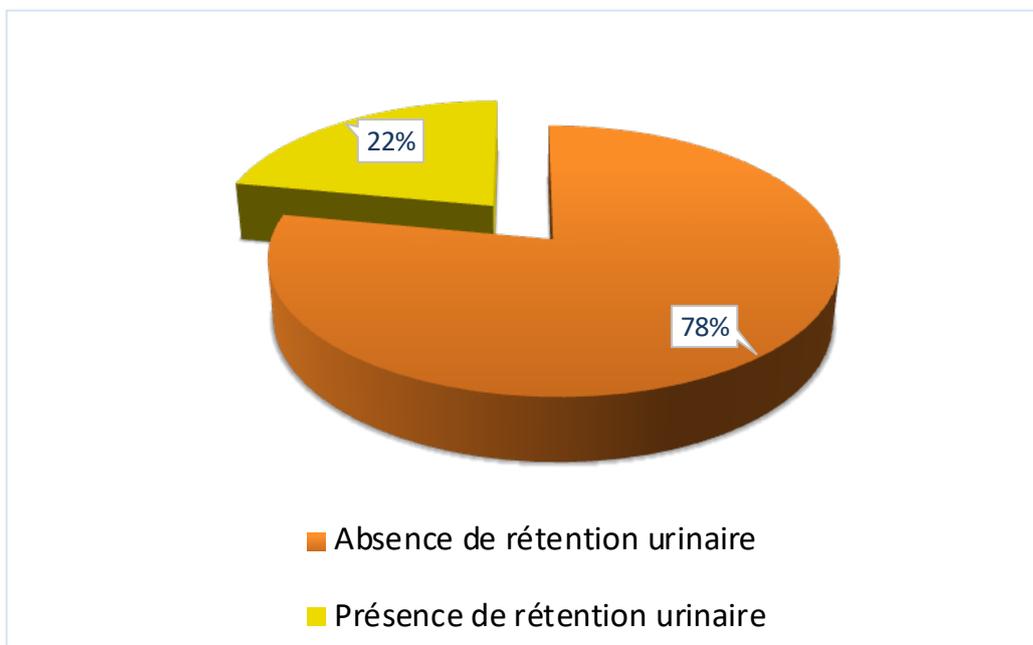


Figure 24 : Répartition de la population selon la présence ou l'absence de la rétention urinaire

7.3.3 Effets indésirables centraux

7.3.3.1 Altération cognitive

- Score *MMSE*

Les 41 sujets recrutés avaient un score *MMSE* variant d'un minimum de 1 et d'un maximum de 30, avec un score moyen de $18,53 \pm 8,99$.

- ⇒ 31,7% (n=13) de nos patients avaient une fonction cognitive normale (score *MMSE* compris entre 26 et 30).
- ⇒ Près d'un tiers de nos patients, soit 29,3% (n=12) avaient une atteinte cognitive modérée (score *MMSE* compris entre 10 et 19).
- ⇒ 17,1% (n=7) des patients recrutés avaient une atteinte cognitive légère (score *MMSE* compris entre 20 et 25).
- ⇒ 14,6% (n=6) des patients avaient une atteinte cognitive sévère (score *MMSE* compris entre 3 et 9).
- ⇒ 7,3% (n=3) des patients recrutés avaient une atteinte cognitive très sévère (score *MMSE* inférieur à 3).

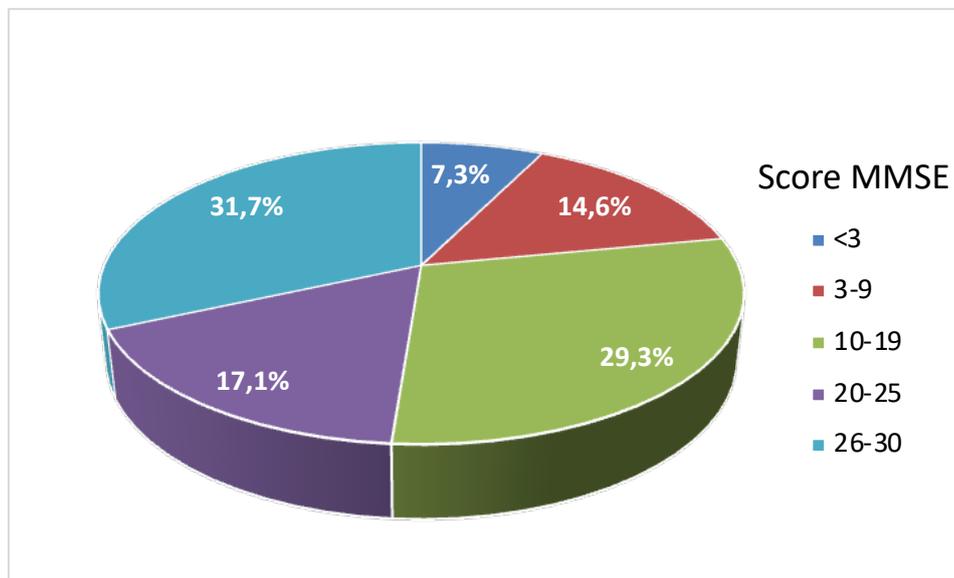


Figure 25 : Répartition de la population selon les scores *MMSE* obtenues

7.3.3.2 Dépendance fonctionnelle

Le graphique suivant expose la variation des effectifs de la population en fonction des scores IADL obtenus.

Les 41 sujets recrutés avaient un score IADL compris entre une valeur minimale de 0 et une valeur maximale de 15, avec un score moyen de $9,56 \pm 5,09$.

- Un seul patient (n=1) soit 2,4% avait une dépendance totale (score *IADL* = 0).
- 97,6% (n=40) des sujets recrutés avaient un score IADL supérieur ou égal à 1, parmi eux 65,9% (n=27) avaient un score compris entre 1 et 13 et étaient donc dépendants, et 31,7% (n=13) étaient totalement indépendants (score IADL = 14).

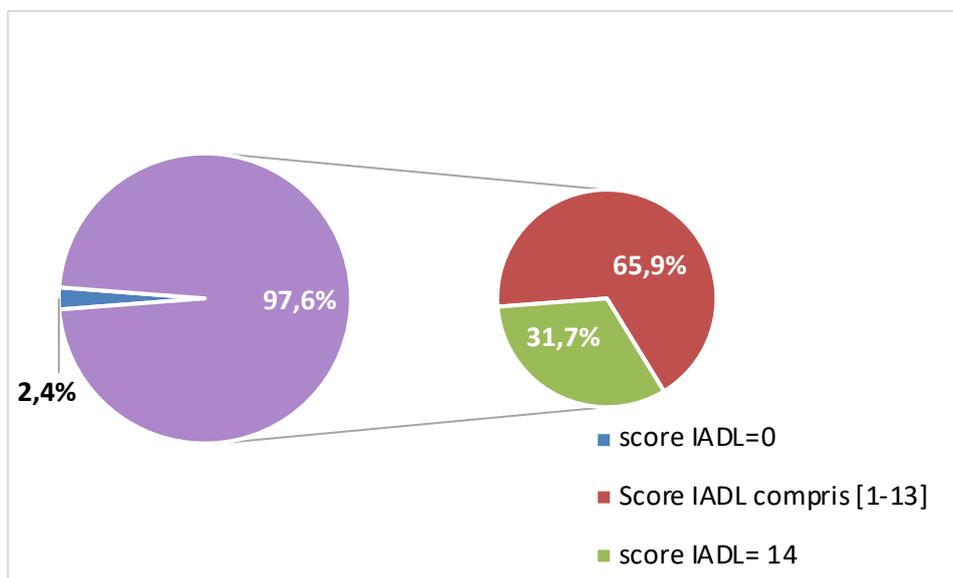


Figure 26 : Répartition de la population selon les scores IADL obtenus

7.3.3.3 Chutes

Parmi les 41 patients recrutés, un peu plus d'un quart, soit 26,8% (n=11) ont rapporté avoir subi des chutes pendant les six derniers mois, à l'inverse près de trois quarts, soit 73,2% (n=30) n'ont pas chuté durant ces six derniers mois.

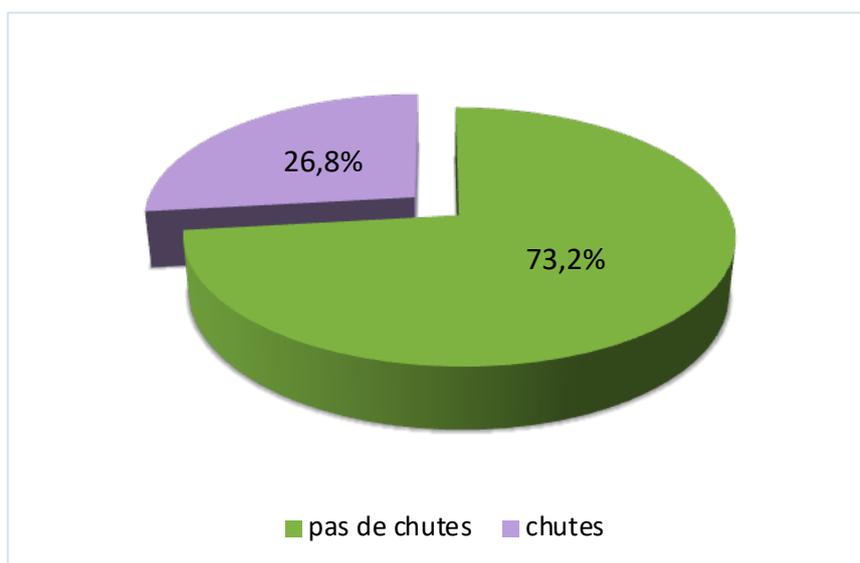


Figure 27 : Répartition de la population selon la présence ou l'absence de chutes

7.3.3.4 Hospitalisations

Parmi nos 41 des patients, 7,3% (n=3) ont rapportés avoir été hospitalisés durant les six derniers mois alors que 92,7% (n=38) n'ont pas été hospitalisés durant les six derniers mois.

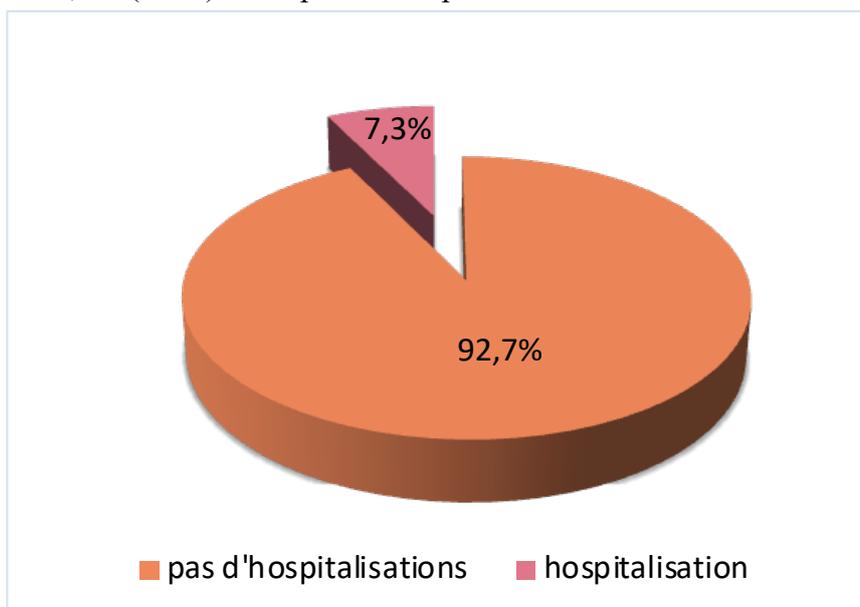


Figure 28 : Répartition de la population selon la présence ou l'absence d'hospitalisations durant les 6 derniers mois

8 Objectif principal : Étude de la corrélation entre la charge anticholinergique et la survenue d'effets indésirables anticholinergiques

8.1 La survenue d'effets indésirables périphériques associés à une charge anticholinergique élevée

Tableau I : Résumé des résultats du Test de Fisher Exact entre les données des caractéristiques des effets indésirables anticholinergiques périphériques et le score CIA

Variables de l'étude	Score CIA <5	Score CIA ≥5	<i>p_a</i>	<i>p_b</i>
Nombre d'effets indésirables par patient				
Pas d'effets indésirables	1	0		
1 - 3 effets indésirables	8	3	0,83	0,05
3 - 5 effets indésirables	15	5		
5 - 7 effets indésirables	8	1		
Sécheresse buccale				
Score XI				
Absence de xérostomie	3	1		
Xérostomie	8	0	0,029	0,05
Xérostomie sévère	21	8		
Sialométrie au repos				
Absence de xérostomie	10	6		
Présence de xérostomie	4	0	0,267	0,05
Sialométrie avec salivation				
Présence de xérostomie	14	6		0,05
Sécheresse oculaire				
Score OSDI				
Absence de xérophtalmie	6	0		
Sécheresse oculaire légère	7	3	0,609	0,05
Sécheresse oculaire modérée	5	1		
Sécheresse oculaire grave	14	5		

Test Schirmer				
Présence de xérophtalmie	5	3		
Résultat douteux	5	1	0,837	0,05
Absence de xérophtalmie	4	2		
Constipation				
Score CAS				
Absence de constipation	4	4	0,05	0,05
Présence de constipation	28	5		
Rétention urinaire				
Absence de rétention urinaire	24	8	0,654	0,05
Présence de rétention urinaire	8	1		

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

La variable « constipation » ainsi que la variable « sécheresse buccale » étaient des facteurs associés à la variation du score CIA ($p < 0,05$). Le score CIA ne semblait pas être influencé par les autres variables de l'étude ($p > 0,05$).

Aucune corrélation n'a pu être calculé pour la variable « sialométrie avec salivation » car cette variable est une constante.

8.2 La survenue d'effets indésirables centraux associés à une charge anticholinergique élevée

Tableau II : Résumé des résultats du Test de Fisher Exact entre les données des caractéristiques des effets indésirables anticholinergiques centraux et le score CIA

Variables de l'étude	Score CIA <5	Score CIA \geq 5	p_a	p_b
Altération cognitive				
Score MMSE				
Atteinte cognitive très sévère	2	1		
Atteinte cognitive sévère	6	0		
Atteinte cognitive modérée	10	2	0,409	0,05
Atteinte cognitive légère	4	3		
Fonction cognitive normale	10	3		

Dépendance fonctionnelle				
Score IADL				
Totalement dépendant	1	0		
Dépendant	19	8	0,032	0,05
Indépendant	12	1		
Chutes durant les six derniers mois				
Pas de chutes	23	7		
Survenue de chutes	9	2	1	0,05
Hospitalisations durant les six derniers mois				
Pas d'hospitalisations	23	9		
Survenue d'hospitalisations	3	0	1	0,05

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

La variable « dépendance fonctionnelle » était un facteur associé à la variation du score CIA ($p < 0,05$). Le score CIA ne semblait pas être influencé par ces variables de l'étude ($p > 0,05$).

9 Objectif secondaire : Étude des facteurs associés à une charge anticholinergique élevée

Tableau III : Résumé des résultats du Test de Fisher Exact entre les données des caractéristiques socio-démographiques et thérapeutiques et le score CIA

Variables de l'étude	Score CIA <5	Score CIA ≥ 5	p_a	p_b
Genre				
Femme	13	8		
Homme	19	1	0,02	0,05
Intervalles d'âge				
65 - 70	13	2		
71 - 75	8	4		
76 - 80	6	2	0,46	0,05
81 - 85	1	1		
86 et plus	4	0		

Activité professionnelle				
Libérale	4	0		
Publique	1	0	0,031	0,05
Retraite	11	8		
Chomage	16	1		
Niveau d'instruction				
Non scolarisé	15	4		
Primaire	9	3		
Collège	1	1	0,841	0,05
Secondaire	4	1		
Université	3	0		
État civil				
Marié(e)	20	2		
Célibataire	0	4	0,001	0,05
Veuf(ve)	11	2		
Divorcé(e)	1	1		
Nombre de médicaments				
0 - 3 médicaments	20	4		
3 - 5 médicaments	9	3	0,5	0,05
Plus de 5 médicaments	3	2		

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

Le genre, l'activité professionnelle et l'état civil étaient des facteurs associés à la variation du score CIA ($p = 0,02$, $p = 0,031$, $p = 0,001 < 0,05$).

CHAPITRE 3 : Discussion

CHAPITRE 3 : Discussion

1 Contexte et rappel des objectifs

Les médicaments dotés de propriétés anticholinergiques sont couramment prescrits et administrés, qu'elles soient explicitement recherchées ou méconnues. Ces caractéristiques exposent les patients à une gamme d'effets indésirables tant centraux que périphériques, collectivement désignés sous le terme de syndrome anticholinergique. Les événements indésirables iatrogéniques de cette nature demeurent fréquents, surtout chez les individus avancés en âge. En effet, ces individus présentent une vulnérabilité accrue aux effets indésirables anticholinergiques en raison de l'accumulation de pathologies, ce qui entraîne fréquemment une polymédication, sans oublier le vieillissement physiologique qui entraîne une sensibilité plus importante à ces effets. (144)

Plusieurs études ont montré le lien entre l'association de plusieurs médicaments anticholinergiques chez les personnes âgées. Cependant, aucune étude, du moins en Algérie, n'a exploré la corrélation entre la charge anticholinergique et l'occurrence simultanée d'effets indésirables anticholinergiques centraux et périphériques. De plus, aucune recherche, à notre connaissance, n'a examiné de manière exhaustive autant d'effets indésirables anticholinergiques directement rapportés par les patients.

Notre étude vise donc à démontrer la corrélation entre la charge anticholinergique et la survenue d'effets indésirables atropiniques centraux et périphériques au sein de la population gériatrique de la wilaya de Tlemcen, dans le cadre du service de psychiatrie.

2 Points forts et points faibles de l'étude

La thématique abordée dans notre étude n'est pas, à notre connaissance, exploitée en Algérie ce qui en fait la première dans son genre. De ce fait les données et résultats apportés permettront d'ouvrir les champs des possibles à de potentielles nouvelles études prometteuses traitant de l'impact de la prise d'anticholinergique sur la survenue d'effets secondaires anticholinergiques centraux et périphériques chez la population gériatrique.

La charge anticholinergique a été évaluée à l'aide de l'échelle anticholinergique française CIA. Tout d'abord, notre étude se distingue des autres études de par la méthode de récolte des données. En effet le recueil des données s'est fait directement auprès des patients âgés coopérant et satisfaisant les critères d'inclusion, suivis par les psychiatres et praticiens du service de Psychiatrie du CHU de Tlemcen, et cela en assistant aux consultations hebdomadaires les dimanche et mardi matin. Les sujets âgés étaient souvent accompagnés de

leur entourage proche qui était d'une grande d'aide dans la confirmation de certaines données tels que le traitement en cours, la posologie ainsi que les effets secondaires survenus et parfois omis par les personnes âgées.

Cette méthode de récolte nous a permis d'éviter tout biais de formulation et de compréhension générale des différents items figurant dans notre questionnaire, optimisant ainsi au mieux le recrutement des sujets âgés tout au long de l'étude.

En l'absence de données épidémiologiques en Algérie, aucun effectif représentatif de notre échantillon n'a pu être calculé. De plus, le recrutement s'étant principalement déroulé pendant la période hivernale, les sujets âgés étaient malheureusement peu présents lors de ces consultations en raison des conditions météorologiques de la saison. Par conséquent, le nombre total cible de patients âgés recrutés a fortement été revue à la baisse.

Afin d'avoir une taille d'échantillon suffisante, le recrutement s'est élargi au centre de retraite de Dr. Tabal Mohamed, auprès des praticiens auprès des praticiens exerçants là-bas, ce qui nous a permis d'atteindre le nombre satisfaisant de $n=41$ malades recrutés.

Les lacunes rencontrées lors de notre étude descriptive sont principalement dues à son caractère transversal. En effet, les seuls médicaments inclus dans nos données sont ceux enregistrés lors du recrutement des patients, or les traitements prescrits ou pris en automédication ont tendance à fluctuer au cours du temps.

A noter aussi que les sujets âgés recrutés dans cette étude ne sont pas représentatifs de la population gériatrique, puisque leur inclusion s'appuie sur leur consentement oral recueilli au début du recrutement, ce qui est source de biais de sélection.

Deux autres biais ont été rencontrés lors du déroulement de notre étude. Le premier étant lié à la méthode d'enquête choisie, qui est donc le questionnaire, source majeure de biais de mémorisation dans le cas où la personne âgée fournit une réponse approximative voire erronée parfois en raison d'oubli ou de confusion.

Le second est le biais de déclaration, ce dernier s'est avéré difficile à éviter étant donné que les personnes âgées, même en présence de professionnels de la santé, étaient souvent gênées et influencées dans la communication des molécules consommées, surtout celles prises en automédication, ainsi que dans le rapport de certains effets secondaires ressentis considérés parfois comme tabou.

Certains biais statistiques ont également été décelés durant l'étude due à l'échantillon de taille relativement réduite, attribuée à la durée courte du stage.

3 Résultats généraux

3.1 Caractéristiques socio-démographiques

Notre population de 41 sujets âgés recrutés se composait de 48.8% (n=20) d'hommes et 51.2% (n=21) de femmes, soit un sex ratio de presque un (1.05), ce résultat se rapproche de celui trouvé lors d'une étude portugaise menée sur 250 patients âgés admis au service de médecine interne, qui ont inclus 50% de chaque sexe (70).

Une étude norvégienne se distingue de la nôtre par sa large prédominance féminine, elle a été réalisée sur 87 sujets âgés résidants dans des maisons de retraite avec 69 femmes pour 18 hommes seulement (16). Cette même tendance est retrouvée dans une étude prospective britannique réalisée sur des personnes âgées hospitalisées au service de gériatrie, qui ont compté 40.6% d'hommes contre 59.4% de femmes (84).

A l'inverse, l'étude menée en Iowa sur 532 patients âgés se démarque par sa forte majorité masculine avec 97.9% d'hommes recrutés dans l'étude (111).

Cette légère prédominance féminine retrouvée dans notre étude est en faveur des données retrouvées dans la littérature qui expliquent que les femmes sont plus enclines à souffrir de trouble mentaux et psychiatriques au cours de leur vie (99,145-147).

L'âge moyen dans notre population est de 72.36 ± 6.89 ans, les âges extrêmes oscillaient entre un minimum de 65ans et un maximum de 89ans. Ce résultat se rapproche beaucoup de celui trouvé dans d'une étude américaine menée en Iowa avec une population dont l'âge moyen était de $74.3 \text{ ans} \pm 5,5$ (111). En revanche d'autres recherches réalisées sur la population gériatrique ont trouvée des moyennes d'âge plus élevées allant de 81.67 ± 7.8 ans (70), 84 ± 7 ans (84), jusqu'à atteindre les 85.5 ans dans une étude norvégienne (16). Cet écart dans les moyennes d'âge en faveur d'une hausse dans les pays occidentaux peut s'expliquer par l'augmentation de l'espérance de vie et la qualité de soins supérieurs prodigués dans leurs établissements de santé (1,148).

3.2 Caractéristiques thérapeutiques

Le nombre de médicament prescrits par patient variait entre un minimum de 1 médicament et un maximum de 8 médicaments, avec un chiffre moyen de 3.51 ± 1.83 . Ce résultat s'écarte fortement de ceux retrouvés dans la littérature, qui estimaient en majeure partie que le nombre moyen de médicaments prescrits était de minimum 5 (10,68,81). Ce chiffre élevé peut s'expliquer par la stratégie de recherche adoptée, qui consiste à lister tous les traitements pris par les sujets âgés, incluant les médicaments prescrits ainsi que ceux pris en automédication.

Notre étude s'étant davantage concentrée sur les médicaments prescrits en psychiatrie, principales sources d'effets anticholinergiques (8), le nombre moyen de molécules consommées était donc réduit.

Dans notre population de 41 sujets âgés, seulement 7.3% ne consommaient aucun traitement à propriétés anticholinergiques selon l'échelle CIA, alors que 92.7% de ces sujets étaient exposés aux médicaments anticholinergiques, plus de la moitié soient 51.2% prenaient un anticholinergique et 41.5% en prenaient deux et plus.

Une étude prospective britannique a montré que 47% des sujets âgés étaient exposés aux médicaments anticholinergiques dont trois-quarts n'en prenaient qu'un seul, et plus de la moitié n'en prenaient aucun (81). Un résultat similaire a été retrouvé dans une autre étude rétrospective australienne qui a démontré que la moitié de leur population de personnes âgées n'étaient sous aucun traitement anticholinergique (90).

D'autres travaux ont démontré des résultats d'exposition aux atropiniques plus basses, c'est le cas d'une étude finlandaise qui a trouvé un pourcentage de 37.46% (95), une autre étude italienne a révélé un pourcentage de 48.38% (149), une troisième étude a démontré une exposition de 34% (86) de leur population aux anticholinergiques.

Ces pourcentages d'exposition sont nettement inférieurs au notre, signifiant ainsi que notre population est plus exposée aux anticholinergiques que ceux des études citées précédemment. Cela peut s'expliquer par l'emploi dans chaque étude d'une échelle de mesure de la charge anticholinergique distincte, ces dernières différant l'une de l'autre par la méthode de réalisation, la population étudiée ainsi que par les médicaments inclus et leur mode classification dans chacune des échelles, aboutissant à la fin à des résultats peu communs (65). Cependant, l'étude menée en Nouvelle-Zélande a démontré que la prévalence d'exposition aux anticholinergiques, mesurée par neuf différentes échelles, variée entre 22.8% et 55.9%, ce qui reste nettement inférieur aux résultats retrouvés dans notre étude (68). Cette forte exposition n'est donc pas due à la divergence existante entre les échelles de mesure mais pourrait s'expliquer par la présence de nombreuses molécules à propriétés anticholinergiques dans les spécialités prescrites en psychiatrie gériatrique

Dans notre population, le score CIA moyen était de 3.17 ± 1.89 , avec 21,95% des sujets qui présentaient un risque anticholinergique élevé, révélé par un score CIA ≥ 5 .

Différentes études se sont intéressées à la quantification du risque anticholinergique chez la population gériatrique, une étude italienne a révélé que 5.32% des sujets âgés présentaient un risque élevé anticholinergique selon l'échelle de mesure ARS (score ARS ≥ 2) et 8.46% selon la liste de Durán (score Durán ≥ 2) (150). De la même manière, 5.15% de la population âgée

d'une étude anglaise présentaient un risque anticholinergique élevé, révélé par un score ACB ≥ 2 (14).

Cette même échelle ACB, utilisée dans une étude au Pays-Bas, a démontré qu'un quart des sujets âgés avaient un risque anticholinergique élevé (151).

De plus, une étude finlandaise a démontré que 10.9% des sujets avaient une charge anticholinergique élevée, démontré par un score DBI ≥ 1 (95).

Ces résultats sont nettement inférieurs à ceux obtenus dans notre étude confirmant ainsi, en plus des résultats cités précédemment, que notre population d'étude est beaucoup plus exposée aux traitements anticholinergiques que celles de la littérature.

3.3 Caractéristiques des effets indésirables anticholinergiques

3.3.1 Effets indésirables périphériques

3.3.1.1 Xérostomie :

La survenue de xérostomie dans notre population fut évaluée de trois manières, la première consistait en évaluation subjective par le questionnaire *XI*, détectant 90.2% (n=37) de sujets atteints de xérostomie, la seconde et la troisième réalisés que sur 20 sujets consistait en une mesure de la salivation au repos et avec mastication, révélant que 80% et 100% de ces sujets étaient atteints de xérostomie respectivement. Nos résultats révèlent donc que la majeure partie de nos patients souffraient de sécheresse buccale.

Plusieurs études dans la littérature ont évalué la prévalence de sécheresse buccale survenant chez les sujets âgés, les résultats variaient entre 10 à 73,5 % (152). Les méthodes de mesure variées considérablement entre les études. Deux études ont d'ailleurs évalué la xérostomie en utilisant des mesures subjectives, c'est le cas d'une étude menée en Grèce qui a démontré que 65.2% des patients âgés hospitalisés en psychogériatrie se plaignaient de sécheresse buccale, ces derniers en ayant répondu par l'affirmatif à la question « ressentez-vous une sécheresse buccale ? » (153). La seconde étude, réalisée au Brésil, a détecté la survenue de xérostomie chez 50% de la population de sujets âgés atteints de dépression (154).

D'autres données dans la bibliographie ont été obtenus par des mesures objectives de la xérostomie. Une étude américaine par exemple a permis de confirmer la survenue de sécheresse buccale chez 34.54% des sujets d'âge moyen, et cela par la mesure du flux salivaire non stimulé (UWS) (99).

3.3.1.2 Xérophtalmie :

La présence de xérophtalmie au sein de notre population a été évaluée selon deux approches distinctes. La première méthode consistait en une évaluation subjective à l'aide du questionnaire OSDI, révélant la présence de xérophtalmie chez 85,4% (n=35) des sujets. La seconde méthode était une mesure objective de la sécrétion lacrymale sur une période de 5 minutes, connue sous le nom de test de Schirmer. Les résultats de ce test ont indiqué que 30% (n=6) de ces sujets ne présentaient pas de xérophtalmie. Nos résultats indiquent donc que la majorité de nos patients souffraient de sécheresse oculaire.

Les techniques de mesure varient considérablement d'une étude à l'autre. Deux études coréennes ont notamment évalué la xérophtalmie en utilisant des méthodes subjectives. Dans l'étude menée sur des sujets âgés de plus de 65 ans atteints de dépression, il a été constaté que 32,9% d'entre eux souffraient de sécheresse oculaire (155). De même, l'étude réalisée par Han et al. a détecté la survenue de xérophtalmie chez 32,8% de la population de sujets âgés (156). Une étude menée aux États-Unis a démontré que 52,1% des patients âgés se plaignaient de sécheresse oculaire, répondant à la question : « Au cours des 4 dernières semaines, à quel point avez-vous été dérangé par la sécheresse oculaire ? » (157).

D'autres données dans la littérature ont été obtenues par des mesures objectives de la xérophtalmie. Par exemple, une étude française a confirmé la survenue de sécheresse oculaire chez 50% des sujets d'âge moyen, en évaluant la sécrétion lacrymale à l'aide du test de Schirmer (158).

En revanche, l'étude menée par Rudolph et al. sur des sujet âgés utilisant des médicaments anticholinergiques a révélé un taux relativement bas de sécheresse oculaire, s'élevant à seulement 13,6 % (159). Bien que ce résultat puisse sembler faible, les conclusions des autres études concordent avec les nôtres, confirmant ainsi que la xérophtalmie est fréquente chez les sujets âgés.

3.3.1.3 Constipation :

La survenue de constipation dans notre population fut évaluée à l'aide du questionnaire *CAS*, dont les scores obtenus variaient entre un minimum de 0 et un maximum de 14 avec un score moyen de 4.78 ± 4.17 . Parmi les 41 sujets âgés recrutés, 80,5% ont rapporté souffrir de constipation et 19,5% n'en souffraient pas, ce qui représente la majorité de la population.

Notre résultat se rapproche de celui retrouvé dans une étude française rétrospective menée sur des sujets hospitalisés âgés de 75 ans et plus, exposés aux anticholinergiques, qui a démontré que 98.94% de ces sujets présentaient des symptômes de constipation, cette dernière était

détectée par la prescription de laxatifs dans les jours suivant l'administration d'anticholinergiques (110). De la même manière, une étude américaine a démontré que 42.4% des personnes âgées prenant au minimum 1 médicament anticholinergique présentaient des signes de constipation (111).

En revanche, d'autres études ont retrouvé des pourcentages plus bas que le nôtre, c'est le cas d'une étude transversale réalisée dans un centre de psychiatrie aux Pays-Bas qui a confirmé que 20.3% des sujets admis souffraient de constipation, diagnostiquée par la prescription d'au moins un laxatif (160). De plus, une étude américaine réalisée sur des personnes âgées hospitalisées en psychiatrie gériatrique avait pour but d'investiguer sur les troubles médicaux non reconnus, dont la constipation détectée par l'examen physique de Prather et Ortiz-Camacho. Les résultats ont démontré que 7% seulement des sujets étaient atteints de constipation (161).

3.3.1.4 Rétention urinaire :

Dans le but d'évaluer la survenue de rétention urinaire dans notre population d'étude, les 41 patients recrutés ont été interrogés sur la survenue ou non de rétention urinaire durant les six derniers mois. Environ un quart, soit 22% (n=9), ont signalé des difficultés à uriner normalement, tandis que plus de trois quarts, soit 78% (n=32), présentaient une fonction urinaire normale. Notre population est donc peu exposée au problème de rétention urinaire.

Le résultat d'une étude menée en Turquie, visant à examiner l'utilisation et les effets secondaires des médicaments anticholinergiques chez les patients de plus de 65 ans fréquentant des centres de soins primaires, converge avec le nôtre en indiquant que 28% des sujets souffrent de rétention urinaire (162). De la même manière, l'étude menée sur des anciens vétérans sous traitement anticholinergique, 30.6% ont rapporté éprouver une rétention urinaire (157).

Dans une étude cas témoins menée au Canada, portant sur le risque de rétention urinaire aiguë chez les individus de 66 ans et plus traités par des médicaments anticholinergiques inhalés, les résultats ont révélé une prévalence de 26% chez les hommes et de 22% chez les femmes (163). De manière similaire, Afonso et al. ont observé une rétention urinaire chez 33 % de la population de sujets âgés de plus de 45 ans (164).

Néanmoins, la plupart des investigations concernant les personnes âgées rapportent des taux de rétention urinaire moins élevés que les nôtres. Par exemple, dans une étude observationnelle rétrospective menée en Slovaquie sur des sujet âgés hospitalisés sous traitement anticholinergique, seuls 19,4 % des cas ont signalé une rétention urinaire (165).

3.3.2 Effets indésirables centraux :

3.3.2.1 Altération cognitive

Afin d'évaluer l'altération cognitive des patients recrutés, le questionnaire MMSE fut testé sur l'ensemble de la population d'étude, les scores variaient entre une valeur minimale de 1 et une valeur maximale de 30, avec un score moyen de $18,53 \pm 8,99$. Seulement 31,7% des sujets avaient une fonction cognitive normale, le restant (68,3%) présentait une altération cognitive soit légère (17,1%), modérée (31,7%), sévère (14,6%) ou très sévère retrouvée chez trois patients (7,3%). Notre population est donc fortement affectée par les troubles cognitifs.

Plusieurs études réalisées dans la littérature ont mesuré le degré d'atteinte des fonctions cognitives des sujets âgés souffrant de troubles psychiatriques, et cela en ayant recours à de multiples méthodes de mesure, dont le test MMSE notamment utilisé dans trois études distinctes.

La première d'entre elles est une étude transversale menée en Iran sur des personnes âgées dont le but était d'évaluer l'atteinte cognitive des sujets en mesurant le score MMSE de chacun. Le score moyen obtenu était de $26,55 \pm 2,34$ et seulement 9,5% de ces sujets présentaient des troubles cognitifs (166).

Ce résultat rejoint celui d'une étude réalisée en Suisse sur des patients âgés non démentes, dont 20,09% étaient atteints de déficience cognitive légère (*mild cognitive impairment* (MCI)), diagnostiqué par un score MMSE ≤ 23 . Les résultats ont démontré aussi que le score MMSE moyen était de $22,6 \pm 1,5$ (167). Notre population d'étude se démarque donc des résultats retrouvés dans la littérature de par sa forte exposition aux troubles cognitifs.

De plus, une autre étude américaine réalisée sur des sujets âgés a démontré que la prévalence des symptômes psychiatriques était plus fréquente chez les patients âgés atteints de troubles cognitifs légers ou de démence, présentant des scores MMSE moyens de $24,1 \pm 1,2$ et de $16,9 \pm 7,2$ respectivement (168). Ce résultat nous réconforte dans l'idée que les personnes âgées atteintes de troubles psychiatriques sont donc plus sujettes à développer des troubles de l'altération cognitive, corroborant ainsi la cohérence de nos résultats.

3.3.2.2 Dépendance fonctionnelle

Le dysfonctionnement physique et fonctionnel a été évalué en utilisant le test IADL (*Instrumental Activity of daily living*), ce dernier fut appliqué sur nos 41 sujets donnant des scores variants entre un minimum de 0 et un maximum de 15, avec un score moyen de $9,56 \pm 5,09$. Ce test a permis de démontrer que 68,3% des sujets recrutés avaient une dépendance fonctionnelle, prouvant ainsi que la majorité de nos patients souffraient de ce trouble. Diverses

recherches se sont également intéressées à l'évaluation de la prévalence de dépendance fonctionnelle au sein de la population gériatrique, et cela en utilisant plusieurs outils de mesure tels que le test BI (*Barthel Index*) et le test IADL.

Une étude réalisée au Brésil sur des patients âgés de 60 et plus, dont le but était d'évaluer la prévalence d'altération fonctionnelle et cognitive, mesurée par le questionnaire PFAQ (*Pfeffer Functional Activities Questionnaire*) et le test MMSE respectivement, a déterminé que 19,2% des sujets dont l'âge était de 60 ans et plus souffraient de dépendance fonctionnelle et d'altération cognitive simultanément, parmi eux seulement 5,3% présentaient une dépendance fonctionnelle isolée (169).

Une autre étude prospective brésilienne menée sur des personnes âgées de 60 ans et plus a prouvé que 18,9% de ces sujets souffraient de déficience fonctionnelle, mesurée par le test de Bayer B-ADL (*Bayer-Activities of Daily Living Scale*) (170).

Pareillement, une étude menée en Égypte réalisée sur des sujets âgés fragiles de 60 ans et plus avait pour but d'évaluer la prévalence de la déficience fonctionnelle et des fonctions cognitives chez ces sujets, et cela en utilisant le test ADL et le test IADL. Les résultats obtenus ont confirmé que 7,7% et 8,7% des sujets âgés étaient dépendants selon le test ADL et le test IADL respectivement (171).

De plus, une étude transversale réalisée au service de gériatrie de Belize sur des sujets âgés hospitalisés a trouvé que 41,14% des sujets étaient atteints de déficience fonctionnelle, évaluée par l'indice BI (172).

En définitive, notre population d'étude est très vulnérable au problème de dépendance fonctionnelle, contrairement aux données décrites dans la littérature. Ceci pourrait s'expliquer par les problèmes psychiatriques dont souffrent nos patients qui peuvent conduire à une détérioration progressive de l'état fonctionnel du sujet âgé.

3.3.2.3 Chutes

Dans le but d'évaluer la fréquence de survenue de chutes récurrentes dans notre population d'étude, les 41 patients recrutés ont été interrogés sur la survenue ou non de chutes durant les six derniers mois. Plus d'un tiers soit 26,8% (n=11) ont rapporté avoir chuté pendant cette période, alors que la majorité de la population, soit 73,2% (n=40) n'ont relaté aucun incident de cette nature. Notre population est donc peu exposée au phénomène de chute.

Une étude menée sur la population âgée malaisienne dont l'âge oscillait entre 55 et 97 ans a permis de confirmer que 22,6% de ces sujets ont rapporté avoir chuté au moins une fois au cours des 12 derniers mois précédant leurs inclusions dans l'étude (88).

Cependant, la majorité des études portant sur les sujets âgés dans la littérature ont recensé de plus faibles fréquences de chutes que les nôtres. On y retrouve par exemple une étude rétrospective réalisée en Australie qui a prouvé que 14,5% des patients âgés souffrant de maladies psychiatriques ont rapporté avoir chuté. Ces derniers étaient plus enclins à avoir une dépression et présentaient un âge plus avancé (173).

Un résultat assez proche est retrouvé dans une étude longitudinale menée en Irlande sur des patients âgés de 65 ans et plus hospitalisés en psychiatrie dont le but était d'identifier les facteurs associés à la prolongation de la durée du séjour dans un établissement psychiatrique. Les résultats ont démontré que 10% seulement des sujets âgés ont rapporté avoir vécu des chutes récurrentes lors de leurs sorties d'hôpital (174).

Pareillement, une étude rétrospective réalisée sur des personnes âgées admises dans un service de psychogériatrie a démontré que 8,2% des patients ont chuté durant la période d'étude s'étalant sur quatre ans, avec une forte prédominance féminine (175).

De plus, une autre étude menée en Chine sur une large population de sujets âgés de 60 ans et plus a découvert que près de 1,2% des patients ont subi des chutes durant leur hospitalisation, avec un total de 106 chutes rapportés au total. Les patients ayant chuté étaient principalement atteints de troubles mentaux organiques, suivis de retard mental et d'épisode dépressif majeur (176).

Bien que la fréquence de chutes de nos sujets recrutés soit faible, notre population est plus exposée au risque de chutes que ceux décrits dans la littérature.

3.3.2.4 Hospitalisations

La prévalence de survenue d'hospitalisations dans notre population d'étude a été déterminée en demandant à chaque sujet recruté s'il a été hospitalisé ou non durant les six derniers mois précédant le recrutement. Trois patients seulement (7,3%) ont rapporté avoir été hospitalisés, ce qui représente une faible fréquence dans notre population.

Une étude rétrospective britannique menée sur des sujets âgés de 60 et plus atteints de maladies mentales telles que la dépression, l'anxiété et le délire, avait pour but d'étudier le risque d'hospitalisations lié à une chute ou une fracture de la hanche chez les personnes âgées. Cette étude a démontré que 15,2% des patients ont été hospitalisés au moins une fois pour cause de chutes et que l'incidence de chutes était plus élevée chez ces sujets atteints de troubles mentaux que dans la population générale (177).

De plus, une étude britannique prospective dont le but était d'évaluer si des personnes d'âge moyen et plus âgées souffrant de dépression présentaient davantage de risques d'être admises

à l'hôpital, a confirmé par ces résultats que 27% de ces sujets âgés déprimés ont été hospitalisés au moins une fois, contre 23% seulement chez des sujets ne souffrant pas de dépression (178). Une autre étude de type observationnelle menée en Finlande sur des sujets âgés de 75 ans et plus vivant en communauté a prouvé que 40,1% de ces sujets ont été hospitalisés au cours de l'année qui a suivi leur inclusion (95).

Notre population d'étude est donc moins exposée au risque d'hospitalisations que celles décrites de la littérature. Cela pourrait s'expliquer par le manque de centres hospitaliers dans les régions rurales ainsi que la tendance de la population algérienne à préférer l'hospitalisation à domicile de leurs aînés.

4 Corrélation entre la charge anticholinergique et la survenue d'effets indésirables anticholinergiques

4.1 Effets indésirables périphériques

4.1.1 Xérostomie

La survenue de xérostomie au sein de notre population, déterminée par l'augmentation du score XI, est corrélée de manière significative à la hausse du risque anticholinergique, démontré par l'augmentation des scores CIA ($p_{(XI)} < 0,05$).

Ce résultat rejoint ceux des recherches recensées dans la littérature qui démontrent par ailleurs des corrélations significatives entre la survenue de sécheresse buccale et la CA des médicaments à propriétés anticholinergiques.

C'est le cas d'une étude menée sur des sujets âgés de 75 ans et plus en Finlande, qui a prouvé que la survenue fréquente de sensation de bouche sèche était corrélée significativement à une charge anticholinergique élevée, démontré par un score ADS ≥ 3 chez certains patients, cette corrélation n'est cependant pas prouvée lorsque les score ADS sont compris entre 1 et 2, retrouvés dans le cas des sujets âgés présentant une CA modérée (97).

Pareillement, une étude transversale américaine a rapporté que les sujets âgés exposés à une forte CA étaient plus enclins à souffrir de xérostomie, prouvé par la relation linéaire négative établit entre la diminution du flux salivaire et la CA élevée, déterminé par la mesure du flux salivaire mineur (MSF) et du flux salivaire non stimulé (UWS) ainsi que par l'échelle ADS et la méthode SAA respectivement (99).

De plus, une étude portugaise et une étude norvégienne ont prouvé l'association significative entre la survenue de xérostomie, mesurée par la méthode d'écouvillonnage, et les scores élevés des échelles de mesure de la CA utilisées dans chacune d'entre elles correspondant à l'échelle ARS et l'échelle ADS respectivement (70,101).

De la même manière, une étude américaine réalisée sur des personnes âgées résidants dans un centre d'hébergement a confirmé l'association significative entre l'apparition de xérostomie, rapportée par les patients eux-mêmes, et la prise de médicaments anticholinergiques (100). Une étude transversale brésilienne a prouvé que les sujets âgés souffrant de dépression et d'anxiété chronique étaient plus susceptibles de souffrir de xérostomie (98).

4.1.2 Xérophtalmie

Dans notre population, l'existence de xérophtalmie ne présente pas de corrélation notable avec les scores du CIA ($p_{(OSDI)}$ et $p_{(Schirmer)} > 0,05$). Ce constat s'écarte des résultats d'études antérieures, notamment celle menée au Portugal, qui s'est penchée sur les liens entre les scores de l'outil de charge anticholinergique et les effets indésirables chez les personnes âgées. Cette recherche, basée sur quatre échelles anticholinergiques, a conclu à une corrélation significative entre la sécheresse oculaire et la charge anticholinergique (179).

De la même manière, une étude réalisée en Australie auprès de 182 sujets âgés de plus de 65 ans, résidant dans des maisons de retraite, a démontré qu'une charge anticholinergique plus élevée était associée à la sécheresse oculaire (180).

De plus, une association entre la charge anticholinergique et la sécheresse oculaire a été identifiée dans une étude menée en Colombie, qui a examiné les schémas de prescription de médicaments possédant des propriétés anticholinergiques, mesurée par le score ADS, chez des patients d'âge moyen diagnostiqués avec le syndrome de Sjögren (181).

Par ailleurs, une recherche réalisée en Turquie a examiné la corrélation entre la charge anticholinergique, évaluée par le score ACB, et la sécheresse oculaire. Les résultats ont montré une relation significative entre les scores ACB et les symptômes de sécheresse oculaire mesurée par l'OSDI, tandis qu'une association inverse a été observée entre les résultats du test de Schirmer et les scores ACB (182).

L'absence de corrélation significative dans notre étude pourrait s'expliquer par la taille d'échantillon réduite comparée aux études citées précédemment, ce qui aurait pu entraîner certains biais statistiques et donc fausser les résultats de corrélation.

4.1.3 Constipation

L'apparition de constipation chez les sujets âgés inclus dans notre étude, détectée par l'accroissement du score CAS, est liée de façon significative à l'augmentation des scores CIA ($p = 0,05$). Les données mentionnées dans la littérature ont également révélé une association

importante et significative entre la survenue de constipation chez le sujet âgé et la charge anticholinergique attribuable à l'utilisation des atropiniques.

Une étude rétrospective réalisée sur des sujets âgés de 65 ans et plus en Corée avait pour but d'étudier l'impact d'une charge anticholinergique élevée sur les visites aux urgences de ces sujets. Les chercheurs ont permis de confirmer que les personnes âgées exposées à une CA conséquente, déterminée par un score $ARS \geq 2$, présentaient un risque plus élevé que le groupe non exposé de souffrir de constipation par la suite (113). Similairement, les chercheurs d'une étude rétrospective américaine menée dans des établissements de soins infirmiers ont prouvé que les sujets adultes recevant plusieurs médicaments atropiniques simultanément et donc exposés à une forte charge anticholinergique, déterminée par un score moyen ACB élevé, étaient plus susceptibles d'être atteints de constipation induite par les opioïdes (114).

Pareillement, les résultats d'une étude longitudinale réalisée en Irlande ont révélé l'existence d'une association significative entre la survenue de constipation ou de constipation chronique diagnostiquée chez des sujets âgés atteints de déficiences intellectuelles et une CA élevée causée par l'exposition aux anticholinergiques, mesurée par l'échelle ACB (112).

Une autre étude rétrospective française menée sur des sujets hospitalisés de 75 ans et plus a prouvé que l'apparition de constipation, déterminée par la détection de prescription de laxatifs durant les cinq jours suivants la prise d'anticholinergiques, était plus fréquente chez les sujets prenant un traitement à base de molécules anticholinergiques, confirmant ainsi que l'utilisation prolongée d'atropiniques est fortement corrélée à la survenue de constipation (110).

De même, l'étude réalisée aux États-Unis sur des personnes âgées vivant dans des établissements d'hébergement a corroboré le lien significatif entre l'apparition de constipation, telle que rapportée par les patients eux-mêmes, et l'utilisation de médicaments anticholinergiques (100).

4.1.4 Rétention urinaire

Dans notre échantillon, la présence de rétention urinaire ne montre pas de lien significatif avec les scores du CIA ($p = 0,654, > 0,05$). Cette constatation diverge des conclusions des études précédentes, comme par exemple, l'étude transversale rétrospective réalisée en Chine sur des sujets âgés souffrant de troubles atropiniques, où la charge anticholinergique mesurée par l'échelle ACB a révélé une association significative avec la rétention urinaire (183).

De la même manière, une étude réalisée aux USA avait pour objectif d'examiner les répercussions de la charge anticholinergique, évaluée par ARS, sur la rétention urinaire chez les femmes ayant subi des tests urodynamiques dans un établissement universitaire. En somme,

les analyses de sensibilité ont révélé qu'il existe bel et bien une corrélation entre une valeur élevée de l'ARS (≥ 5) et la rétention urinaire (184).

Par ailleurs, une association significative entre la charge anticholinergique et la rétention urinaire a été mise en évidence dans une étude menée au Liban, qui s'est intéressée à l'exposition aux anticholinergiques et à la charge cumulée évaluée par l'échelle ACB chez des personnes âgées atteintes de maladies psychiatriques (185).

De plus, une recherche réalisée en Corée auprès de personnes âgées visait à évaluer l'incidence d'une charge anticholinergique élevée, mesurée par l'échelle ARS, sur les visites aux urgences et spécifiquement sur les visites liées aux effets indésirables des médicaments anticholinergiques. Les résultats ont révélé une corrélation entre la charge anticholinergique et la rétention urinaire (186).

4.2 Effets indésirables centraux

4.2.1 Altération cognitive

Au sein de notre population d'étude, l'augmentation des scores CIA n'est pas significativement liée à la survenue de troubles cognitifs chez les sujets âgés recrutés, décelée par la réduction des scores MMSE ($p = 0,409, > 0,05$). Toutefois, cette relation est bien établie dans de nombreuses études décrites dans la littérature.

Une étude américaine rétrospective menée sur des personnes âgées dont le but était d'étudier l'association entre l'altération des fonctions cognitives et l'exposition antérieure aux anticholinergiques a démontré que l'exposition continue pendant deux à trois mois à une charge anticholinergique élevée, estimée par l'échelle ACB, était liée significativement à l'apparition d'altération cognitive. Néanmoins, l'exposition même prolongée aux atropiniques n'est pas associée de manière statistiquement significative à un diagnostic de démence (72). Une corrélation similaire de type dose-réponse est également observée dans une étude prospective réalisée en Angleterre sur des individus âgés de 65 ans et plus recrutés dans des centres d'étude. Cette étude a confirmé que les sujets âgés prenant des traitements anticholinergiques, dont la CA fut mesurée par l'échelle ACB, étaient plus susceptibles de présenter un déclin des scores MMSE et, par conséquent, un déclin cognitif (14).

Une étude longitudinale française menée sur des sujets âgés de 60 ans et plus recrutés auprès des médecins généralistes de la région de Montpellier a comparé la survenue de déficiences cognitives légères (MCI) chez un groupe de sujets exposés aux anticholinergiques et un groupe de sujets non exposés. Les résultats obtenus ont démontré que les individus ayant une CA scorée à 3 selon la classification établie dans l'étude (prenant en compte l'activité

anticholinergique sérique SAA et le mode d'administration), présentaient de multiples déficits cognitifs, déterminés par de faibles scores aux examens cognitifs réalisés durant l'étude (71). L'étude rétrospective réalisée sur des sujets âgés italiens hospitalisés a analysé la relation entre la CA globale mesurée à l'aide des échelles ACB et ARS et la déficience cognitive. Les résultats ont prouvé que les sujets souffrants de déclin cognitif marqué, démontré par des scores MMSE significativement plus faibles à leur sortie d'hôpital, étaient exposés à une charge anticholinergique élevée, estimée par des scores $ARS \geq 1$ (77).

4.2.2 Dépendance fonctionnelle

Dans notre analyse, une relation significative a été mise en évidence entre la dépendance fonctionnelle et les scores du CIA ($p = 0,032, < 0,05$), ce qui est similaire aux résultats des études antérieures. Comme exemple, l'étude prospective menée au Royaume-Uni qui visait à examiner l'association entre le score ARS et l'indice de Barthel chez des patients âgés hospitalisés. Les résultats ont révélé une corrélation entre la dépendance fonctionnelle et la charge anticholinergique. Chaque augmentation d'une unité du score ARS était associée à une réduction de 29 % de la probabilité d'appartenir au quartile supérieur de l'indice de Barthel (187).

De la même façon, les résultats d'une enquête menée au Royaume-Uni ont révélé que l'exposition aux médicaments anticholinergiques, évaluée par l'échelle ARS, était de manière indépendante liée à une diminution de l'indépendance fonctionnelle. Celle-ci a été évaluée par l'indice de Barthel, chez les patients âgés en cours de réadaptation (188).

De plus, Aux États-Unis, une étude de type cohorte longitudinale a investigué l'utilisation de médicaments potentiellement inappropriés chez des femmes âgées de plus de 75 ans. Cette étude s'est appuyée sur l'échelle de charge cognitive anticholinergique (ACB) pour évaluer la charge anticholinergique. Les résultats ont mis en évidence une forte association entre des scores ACB plus élevés et la déficience fonctionnelle, mesurée par les activités instrumentales de la vie quotidienne (IADL) (189).

Par ailleurs, une étude italienne visait à évaluer l'association entre la charge anticholinergique et l'état fonctionnel des patients âgés hospitalisés. La charge anticholinergique a été mesurée chez chaque patient à l'aide des scores ACB et ARS. Les patients identifiés par l'ARS ont présenté des déficiences physiques plus sévères que ceux identifiés par l'échelle ACB. De plus, une relation dose-réponse a été observée entre un score total ARS plus élevé et la capacité dans les activités de base de la vie quotidienne (190).

4.2.3 Chutes

L'occurrence de chutes durant les six derniers mois dans notre population était liée de façon non significative à une augmentation du risque anticholinergique ($p > 0,05$). Certaines études décrites dans la littérature ont permis de démontrer une association entre la prise de médicaments à propriétés anticholinergiques et le phénomène de chutes, d'autres sont cependant plus sceptiques quant à la significativité de cette relation.

L'étude prospective malaisienne menée sur des sujets d'âge moyen durant cinq ans a par exemple rapporté que les sujets consommant à court terme des médicaments atropiniques et exposés à des scores ACB élevés (allant de trois et plus), étaient plus enclins à faire des chutes par la suite (92). Ce résultat concorde avec celui d'une étude rétrospective malaisienne qui a confirmé une corrélation significative entre la prise d'anticholinergiques listés dans l'échelle ACB et la survenue de chutes chez des patients âgés de 75 ans et plus (88).

Une étude rétrospective menée en Angleterre qui a démontré l'existence d'une association significative entre une hausse de l'incidence de chutes causant une hospitalisation et l'exposition des sujets de l'étude à des scores ACB supérieurs ou égaux à un. Cette étude a également rajouté que le taux de survenue d'hospitalisations pour chutes augmente considérablement avec l'âge, atteignant son maximum dans le groupe d'individus âgés de 70 et plus (91).

Pareillement, les travaux réalisés sur des personnes âgées au Portugal ont déterminé que l'occurrence des chutes rapportées par les patients ou leurs soignants était significativement liée à des scores anticholinergiques élevés mesurés par les échelles ADS et ACB (70).

En revanche, deux études citées dans la littérature ont prouvé que l'usage de médicaments atropiniques, dont la charge anticholinergique fut évaluée par l'échelle ARS et le score DBI, n'était pas directement corrélé à la survenue de chutes chez le sujet âgé (89,90).

En conclue donc que l'association non significative retrouvée dans notre étude pourrait s'expliquer par le nombre restreint de participants inclus dans l'étude en comparaison avec les larges populations des études décrites précédemment.

4.2.4 Hospitalisations

Alors que plusieurs recherches antérieures ont établi un lien significatif entre l'utilisation de médicaments anticholinergiques et le risque accru d'hospitalisations, nos résultats divergent des conclusions antérieures ($p > 0,05$). En effet, ils n'ont pas mis en évidence de corrélation notable entre la charge anticholinergique et le risque d'hospitalisation (68,94,95,191).

Une étude australienne rétrospective menée sur des anciens combattants a examiné l'utilisation de médicaments anticholinergiques et son lien avec le risque d'hospitalisation pour confusion ou démence. Les résultats ont montré que prendre deux médicaments anticholinergiques ou plus augmentait significativement ce risque. Même après avoir exclu les participants prenant des antipsychotiques, le risque restait élevé, avec un doublement du risque pour deux médicaments et un quadruplement pour trois médicaments ou plus (191).

Deux études finlandaises se sont intéressées à la relation entre la charge anticholinergique et l'hospitalisation chez les personnes âgées vivant dans la communauté. Les données sur l'utilisation des médicaments ont été extraites du registre national finlandais des prescriptions. Dans la première étude, l'exposition aux médicaments présentant des propriétés anticholinergiques, évaluée par le DBI, a été associée à une augmentation du taux d'hospitalisation et à une utilisation plus importante des jours d'hospitalisation chez les personnes âgées. Cependant, aucune relation dose-réponse cumulative n'a été établie entre l'utilisation des jours d'hospitalisation et la charge anticholinergique (192).

Parallèlement, une étude de cohorte rétrospective a examiné la relation entre l'exposition cumulée aux anticholinergiques, mesurée à l'aide du DBI, et l'hospitalisation ainsi que la mortalité chez les personnes atteintes et non atteintes de la maladie d'Alzheimer en Finlande. Les résultats ont montré une relation dose-réponse entre l'utilisation cumulée d'anticholinergiques et de sédatifs et l'hospitalisation ainsi que la mortalité chez les personnes atteintes et non atteintes de la maladie d'Alzheimer (193).

Par ailleurs, une étude pharmaco épidémiologique basée sur la population, menée en Nouvelle-Zélande et portant sur une population âgée de 65 ans et plus, avait pour objectif de déterminer si la charge anticholinergique, évaluée selon chacune des neuf échelles anticholinergiques publiées, était associée à des résultats de santé indésirables globaux tels que les admissions à l'hôpital, les hospitalisations pour chutes, la durée de séjour à l'hôpital et les visites chez les médecins généralistes. Les analyses de régression multivariée ont révélé une association significative entre les scores de charge anticholinergique quantifiés selon les neuf échelles et les admissions à l'hôpital (194).

5 Facteurs corrélés à une charge anticholinergique élevée

Dans notre population d'étude, les femmes âgées étaient plus exposées au haut risque anticholinergique, mesuré par l'échelle CIA, comparé aux hommes ($p = 0,02, > 0,05$). En effet, 38,09% ($n=8$) des femmes incluses dans l'étude présentaient un score CIA supérieur ou égal à

cinq, contre 5,26% (n=1) seulement pour les hommes, et cela bien que notre population ne présentât qu'une légère prédominance féminine (51,2% de femmes pour 48,8% d'hommes).

Ce résultat est confirmé dans une étude longitudinale réalisée dans le sud de la France sur des sujets âgés de 60 ans et plus qui a révélé que les consommateurs réguliers d'anticholinergiques étaient principalement des femmes (71). Pareillement, une enquête réalisée en Suède sur 48 500 sujets a confirmé que les femmes avaient un risque élevé d'exposition aux anticholinergiques (195).

De plus, une étude italienne réalisée sur des sujets âgés de 65 ans et plus majoritairement du sexe féminin a démontré que les femmes sont plus exposées à une forte charge anticholinergique s'élevant à un ou plus selon l'échelle ARS (149).

Cette association est également prouvée dans une étude transversale espagnole portée sur une population de personnes âgées, majoritairement féminine (65,5% de femmes), hospitalisées au service de soins gériatriques aigus. L'étude a confirmé que le sexe féminin était associé à un risque élevé d'exposition aux anticholinergiques selon l'échelle DBI (196).

Étant donné que la proportion de femmes dans notre population n'était que légèrement supérieures, nos résultats restent tout autant pertinents et significatifs que ceux décrits précédemment.

Concernant l'âge, aucune association significative n'a été retrouvée entre la charge anticholinergique mesurée à l'aide l'échelle CIA et l'âge des sujets de l'étude ($p=0,46, >0,05$).

Néanmoins, plusieurs études menées sur la population gériatrique ont démontré le contraire.

Nous citerons par exemple une étude réalisée sur des patients âgés hospitalisés dans les services de gériatrie des hôpitaux italiens qui a confirmé que les sujets ayant des scores ACB plus élevés étaient plus âgés (77).

Par ailleurs, une étude anglaise menée sur des sujets âgés de 65 ans et plus vivant en communauté a démontré une association indépendante entre l'exposition aux médicaments anticholinergiques et l'avancée de l'âge (14).

De la même manière, une étude longitudinale portée sur une population de sujets âgés de 41 à 90 ans souffrant de déficiences intellectuelles a prouvé que les sujets âgés de 65 ans et plus étaient plus susceptibles de déclarer un score ACB élevé comparé aux sujets plus jeunes (112).

De plus, une étude transversale colombienne menée sur les prescriptions de médicaments anticholinergiques chez les patients souffrant de constipation a démontré que la CA augmentait progressivement avec l'âge et notamment chez près de deux tiers des patients âgés de 80 ans ou plus (106). Pareillement, l'étude réalisée dans le sud de la France a confirmé que les principaux consommateurs d'atropiniques étaient des sujets plus âgés, dont l'âge moyen était

de $80,9 \pm 8$ ans (71). La taille réduite de notre population pourrait expliquer la divergence de nos résultats.

Pour ce qui est du nombre de médicaments, cette variable ne semble pas non plus influencer la charge anticholinergique scorée par l'échelle CIA ($p = 0,5, >0,05$). Un résultat similaire est retrouvé dans une étude menée en Italie qui a montré qu'aucune différence dans le nombre de médicaments consommés n'a été observée entre le groupe de sujets âgés exposés aux médicaments anticholinergiques et le groupe non exposé (149).

En revanche, une étude française réalisée sur des personnes âgées de 65 ans et plus hospitalisées en gériatrie a prouvé que le nombre de médicaments augmentait à mesure que l'exposition aux anticholinergiques augmentait, mesurée par le score DBI (12).

D'autres données décrites dans la littérature ont aussi rapporté que les sujets âgés ayant des scores ACB élevés présentaient un nombre total de médicaments plus élevé (197).

Conclusion et perspectives

Actuellement, les médicaments dotés de propriétés anticholinergiques, aussi appelés atropiniques ou antimuscariniques, sont fortement prescrits chez la population gériatrique en psychiatrie, et ce malgré qu'ils soient considérés comme des médicaments potentiellement inappropriés chez le sujet âgé. Que leur effet soit recherché ou latéral, ces médicaments sont responsables de nombreux effets secondaires délétères chez le sujet âgé, dits « effets indésirables anticholinergiques ». Ces derniers englobent des effets indésirables tant centraux (altération cognitive, dépendance fonctionnelle, chutes et hospitalisations) que périphériques (sécheresse buccale et oculaire, constipation et rétention urinaire). Le sujet âgé étant déjà fragile de par son état polypathologique et le phénomène de polymédication, la consommation de ces molécules peut entraîner ou aggraver certaines pathologies liées au déficit de la transmission cholinergique, pouvant parfois conduire à des hospitalisations.

De ce fait, l'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'effet de la prise de médicaments atropiniques, quantifiée par l'échelle CIA, sur la survenue d'effets indésirables anticholinergiques centraux et périphériques chez une population de sujets âgés souffrant de comorbidités psychiatriques et suivis au service Psychiatrie du CHU de Tlemcen sur une période de cinq mois de novembre 2023 à mars 2024.

Les résultats obtenus dans notre étude tendent à dire que notre population est fortement exposée aux anticholinergiques. L'utilisation de l'échelle anticholinergique CIA a révélé que 92,7% des sujets âgés prenaient au moins un médicament anticholinergique, avec une légère prédominance féminine, et que 78% des sujets avaient une charge anticholinergique élevée, démontrée par un score CIA supérieur ou égal à cinq. Ces données dénotent de celles décrites dans la littérature qui révèlent des populations moins exposées que la nôtre.

Notre population a également présenté un nombre conséquent d'effets indésirables survenus durant la période précédant le recrutement. En effet, près d'un tiers de nos patients, soit 29,3% souffraient de quatre effets indésirables anticholinergiques, 41,46% en ont rapporté cinq et seulement un seul patient n'en souffrait d'aucun.

Cette forte exposition est étroitement liée à la tendance des prescripteurs à la polymédication ainsi qu'à leur non-connaissance des risques iatrogènes liés à l'utilisation de certaines molécules à fort pouvoir anticholinergique.

Par conséquent, des collaborations interdisciplinaires entre pharmaciens et prescripteurs sont fondamentalement cruciales afin de mettre en garde les médecins du danger des médicaments atropiniques et de les guider dans la prescription de molécules alternatives à faible pouvoir

anticholinergique. Ces coopérations viseront ainsi à prévenir la iatrogénie à long terme chez le sujet âgé, réduisant par la suite la survenue d'effets indésirables engendrés par la prescription concomitante de ces médicaments.

En vue du nombre réduit de notre population et du caractère transversal de notre étude, seulement trois effets indésirables (sécheresse buccale, constipation et dépendance fonctionnelle) ont été corrélés à une charge anticholinergique élevée ($p < 0,05$) et trois facteurs ont été associés significativement à une charge atropinique élevée.

Par conséquent, la réalisation d'études longitudinales de type interventionnelles auprès de la population psycho-gériatrique serait d'autant plus convenable pour prouver que la diminution des prescriptions d'anticholinergiques en psychiatrie favorisera la réduction significative de la survenue d'effets secondaires atropiniques, concrétisant ainsi la pertinence de l'intervention pharmaceutique sur le risque anticholinergique encouru par le sujet âgé souffrant de comorbidités psychiatriques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Devos C. Pertinence des prescriptions de la personne âgée : mise en application d'outils d'optimisation de la prise en charge médicamenteuse au CH d'Armentières. 2014.
2. Drusch S. Analyses des prescriptions potentiellement inappropriées en population âgée à partir des données de l'Assurance Maladie [Internet] [phdthesis]. Université Paris-Saclay; 2023 [cité 11 févr 2024]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-04386736>
3. Hammouda NE, Zidouni H. Quelques statistiques sur la population algérienne âgée de 65 ans et plus. 30 sept 2020;N°1:7-14.
4. Organization WH. World Report on Ageing and Health. World Health Organization; 2015. 260 p.
5. Allan J, McLean, David G, Le Couteur. Aging Biology and Geriatric Clinical Pharmacology. *Pharmacol Rev.* 1 juin 2004;56(2):163.
6. Davies EA, O'Mahony MS. Adverse drug reactions in special populations – the elderly. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 1 oct 2015;80(4):796-807.
7. Noble RE. Drug therapy in the elderly. *Metabolism.* 1 oct 2003;52:27-30.
8. Csajka C, Bremond C, Lang PO. Détecter et évaluer l'impact des médicaments anticholinergiques. *Revue Médicale Suisse.* 2017;13(582):1931-7.
9. Chatterjee S, Bali V, Carnahan RM, Chen H, Johnson ML, Aparasu RR. Risk of Mortality Associated with Anticholinergic Use in Elderly Nursing Home Residents with Depression. *Drugs & Aging.* 1 sept 2017;34(9):691-700.
10. Nishtala PS, Narayan SW, Wang T, Hilmer SN. Associations of drug burden index with falls, general practitioner visits, and mortality in older people. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 1 juill 2014;23(7):753-8.
11. Collamati A, Martone AM, Poscia A, Brandi V, Celi M, Marzetti E, et al. Anticholinergic drugs and negative outcomes in the older population: from biological plausibility to clinical evidence. *Aging Clinical and Experimental Research.* 1 févr 2016;28(1):25-35.
12. Dauphinot V, Mouchoux C, Veillard S, Delphin-Combe F, Krolak-Salmon P. Anticholinergic drugs and functional, cognitive impairment and behavioral disturbances in patients from a memory clinic with subjective cognitive decline or neurocognitive disorders. *Alzheimer's Research & Therapy.* 1 août 2017;9(1):58.
13. Mebarki S, Trivalle C. Échelles d'évaluation de l'effet anticholinergique des médicaments. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie.* juin 2012;12(69):131-8.
14. Fox C, Richardson K, Maidment ID, Savva GM, Matthews FE, Smithard D, et al. Anticholinergic Medication Use and Cognitive Impairment in the Older Population: The Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. *Journal of the American Geriatrics Society.* 1 août 2011;59(8):1477-83.
15. Briet J, Javelot H, Vaillau JL. Échelle d'imprégnation anticholinergique : mise au point d'une nouvelle échelle incluant les molécules françaises, et application en psychiatrie. *European Psychiatry.* 1 nov 2015;30:S154-5.
16. Kersten H, Molden E, Tolo IK, Skovlund E, Engedal K, Wyller TB. Cognitive Effects of Reducing Anticholinergic Drug Burden in a Frail Elderly Population: A Randomized Controlled Trial. *The Journals of Gerontology: Series A.* 1 mars 2013;68(3):271-8.
17. Bollecker A. La sécheresse buccale chez la personne âgée: causes, conséquences et solutions.
18. Pierrard L. Présentée et soutenue publiquement par.
19. Liebaut L. Xerostomie et implications odonto-stomatologiques.
20. Schubert MM, Izutsu KT. Iatrogenic Causes of Salivary Gland Dysfunction. *J Dent Res.* févr 1987;66(1_suppl):680-8.

21. Georges D. Pathologies générales et salive.
22. Gauzeran D, Saricassapian B. Pathologies de la muqueuse buccale chez le sujet âgé en perte d'autonomie. *Actual Odonto-Stomatol.* avr 2013;(262):13-23.
23. Ferry M. Hydratation, déshydratation et sujets âgés. *Sci Aliments.* 28 déc 2003;23(5-6):569-75.
24. Gobin HM. État de santé bucco-dentaire de sujets présentant une addiction aux substances: étude transversale dans le service d'addictologie du CHU de Bordeaux.
25. Vallois É. Les syndromes secs: cas particulier du syndrome de Gougerot-Sjögren, iatrogénie et conseil à l'officine. 2018;
26. Viau S, Maire MA, Pasquis B, Grégoire S, Fourgeux C, Acar N, et al. Time course of ocular surface and lacrimal gland changes in a new scopolamine-induced dry eye model. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.* 1 juin 2008;246(6):857-67.
27. Humbert S, Le Quellec A, Gil H, Méaux-Ruault N, Magy-Bertrand N. Différences clinicobiologiques entre les syndromes de Gougerot-Sjögren isolés et ceux associés à d'autres maladies auto-immunes : étude bicentrique de 206 patients. *La Revue de Médecine Interne.* 1 juin 2013;34:A61-2.
28. Weglinski L, Manceau P, Thomas-Pohl M, Le Breton F, Amarenco G. Évaluation prospective de l'impact des anticholinergiques sur la sécheresse buccale et oculaire chez 35 patients atteints de sclérose en plaque avec hyperactivité vésicale neurogène. *Progrès en Urologie.* 1 mars 2017;27(4):253-60.
29. Mariette X. Les syndromes secs médicamenteux. *Revue du Rhumatisme.* avr 2002;69(4):386-9.
30. Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, Baron G, Tzioufas A, Theander E, et al. EULAR Sjogren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* juin 2010;69(6):1103-9.
31. Editor BLS Associate. (OSDI scores et interprétation) How to Use Dry Eye Questionnaires in Your Practice [Internet]. [cité 1 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.reviewofoptometry.com/article/how-to-use-dry-eye-questionnaires-in-your-practice>
32. Nakouri Y. Étude multicentrique concernant la qualité de vie chez les patients bénéficiant d'injections intravitréennes à répétition, étude IVIS.
33. Doan S, Touati M. Ojo seco. *EMC - Tratado de Medicina.* 1 mars 2014;18(1):1-6.
34. Majstruk L, Qu-Knafo L, Sarda V, Fajnkuchen F, Nghiem-Buffet S, Grenet T, et al. Implant de dexaméthasone (Ozurdex) dans l'œdème maculaire diabétique : efficacité, et sécurité d'utilisation en vraie vie. *Journal Français d'Ophtalmologie.* 1 mars 2020;43(3):197-204.
35. Bitton E, Wittich W. Influence of eye position on the Schirmer tear test. *Contact Lens and Anterior Eye.* 4 juill 2014;37:257-61.
36. Fathallah N, Bouchard D, De Parades V. Les règles hygiéno-diététiques dans la constipation chronique de l'adulte : du fantasme à la réalité.... *La Presse Médicale.* janv 2017;46(1):23-30.
37. Van Kemseke C. [Constipation and fecal incontinence in the elderly]. *Rev Med Liege.* 2014;69(5-6):337-42.
38. Wickham RJ. Assessment of Constipation in Patients With Cancer.
39. J. Wickham, PhD, Rn, Aocn R. Assessment of Constipation in Patients With Cancer. *JADPRO* [Internet]. 1 juin 2016 [cité 17 déc 2023];7(4). Disponible sur: <http://www.advancedpractitioner.com/issues/volume-7,-number-4-%28mayjun-2016%29/assessment-of-constipation-in-patients-with-cancer.aspx>
40. Brefel-Courbon C. Médicaments et cognition chez le sujet âgé. *Thérapies.* nov 2015;70(6):523-6.

41. Pariel-Madjlessi S, Opéron C, Péquignot R, Konrat C, Léonardelli S, Belmin J. Syndromes démentiels du sujet âgé: démarches diagnostiques. *La Presse Médicale*. oct 2007;36(10):1442-52.
42. Monod-Zorzi S. Maladies chroniques et dépendance fonctionnelle des personnes âgées: données épidémiologiques et économiques de la littérature. Neuchâtel: Observatoire suisse de la santé : Commandes : Office fédéral de la statistique; 2007.
43. Campbell N, Boustani M, Limbil T, Ott C, Fox C, Maidment I, et al. The cognitive impact of anticholinergics: A clinical review. *Clinical Interventions in Aging*. 9 juin 2009;4(null):225-33.
44. Léo H, Gallarda T, Amado I, Olie JP. Les signes cliniques précurseurs d'un processus démentiel chez le sujet âgé. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. oct 2005;189(7):1383-91.
45. Tune L, Carr S, Hoag E, Cooper T. Anticholinergic effects of drugs commonly prescribed for the elderly: potential means for assessing risk of delirium. *Am J Psychiatry*. oct 1992;149(10):1393-4.
46. Sophie Billioti de Gage, Bernard Bégaud, Fabienne Bazin, Hélène Verdoux, Jean-François Dartigues, Karine Pérès, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ*. 27 sept 2012;345:e6231.
47. Hindmarch I. Cognitive toxicity of pharmacotherapeutic agents used in social anxiety disorder. *International Journal of Clinical Practice*. juill 2009;63(7):1085-94.
48. Martin J Prince, Anne S Bird, Robert A Blizard, Anthony H Mann. Is the cognitive function of older patients affected by antihypertensive treatment? Results from 54 months of the Medical Research Council's treatment trial of hypertension in older adults. *BMJ*. 30 mars 1996;312(7034):801.
49. Veglio F, Paglieri C, Rabbia F, Bisbocci D, Bergui M, Cerrato P. Hypertension and cerebrovascular damage. *Atherosclerosis*. 1 août 2009;205(2):331-41.
50. Peila R, White LR, Masaki K, Petrovitch H, Launer LJ. Reducing the Risk of Dementia: Efficacy of Long-Term Treatment of Hypertension. *Stroke*. mai 2006;37(5):1165-70.
51. Jaulin P. Troubles bipolaires du sujet âgé : pièges diagnostiques à éviter. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie*. 1 févr 2008;8(43):47-53.
52. Gilbody S, Bower P, Fletcher J, Richards D, Sutton AJ. Collaborative Care for Depression: A Cumulative Meta-analysis and Review of Longer-term Outcomes. *Archives of Internal Medicine*. 27 nov 2006;166(21):2314-21.
53. Limosin F. Le lithium chez le sujet bipolaire âgé. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. 1 mai 2014;172(3):234-7.
54. Walker WR, Yancu CN, Skowronski JJ. Trait anxiety reduces affective fading for both positive and negative autobiographical memories. *Adv Cogn Psychol*. 2014;10(3):81-9.
55. Rangaraj J, Pelissolo A. Anxiety disorders in the elderly: Clinical and therapeutic aspects. *Psychologie & neuropsychiatrie du vieillissement*. 1 oct 2006;4:179-87.
56. Rigaud AS, Lenoir H, Hugonot-Diener L. Psychopathologie du sujet âgé. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie*. 1 avr 2020;20(116):67-82.
57. Roblin J, Vaille-Perret E, Tourtauchaux R, Malet L, Galland F, Jalenques I. Qualité de vie, schizophrénie et avancée en âge. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. juin 2009;167(5):392-6.
58. Heinrichs W, Zakzanis K. Neurocognitive Deficit in Schizophrenia: A Quantitative Review of the Evidence. *Neuropsychology*. 1 juill 1998;12:426-45.
59. Stein RA, Strickland TL. A Review of the Neuropsychological Effects of Commonly Used Prescription Medications. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 1 avr 1998;13(3):259-84.
60. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the

- Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med.* 8 déc 2003;163(22):2716-24.
61. Tune LE. Anticholinergic effects of medication in elderly patients. *J Clin Psychiatry.* 2001;62 Suppl 21:11-4.
 62. Autonomie et dépendance chez le sujet âgé [Internet]. [cité 25 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.larevuedupraticien.fr/article/autonomie-et-dependance-chez-le-sujet-age>
 63. Chassagne P. Évaluation de la dépendance.
 64. Belmin J, Chassagne P, Friocourt P, Fumat C. *Gériatrie pour le praticien.* 4e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2023. (Pour le praticien).
 65. Martin S. Anticholinergiques et population âgée : de l'identification à l'optimisation des ordonnances par le pharmacien.
 66. Haute Autorité de Santé HAS. Prévenir la dépendance iatrogène liée à l'hospitalisation chez les personnes âgées [Internet]. Saint-Denis La Plaine; 2017. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2801190/fr/prevenir-la-dependance-iatrogene-liee-a-l-hospitalisation-chez-les-personnes-agees
 67. Mensah KA. Risques de chutes et de troubles cognitifs consécutifs à la consommation de certains médicaments chez les seniors: approche translationnelle.
 68. Salahudeen MS, Hilmer SN, Nishtala PS. Comparison of Anticholinergic Risk Scales and Associations with Adverse Health Outcomes in Older People. *Journal of the American Geriatrics Society.* 1 janv 2015;63(1):85-90.
 69. Rodríguez-Ramallo H, Báez-Gutiérrez N, Prado-Mel E, Alfaro-Lara ER, Santos-Ramos B, Sánchez-Fidalgo S. Association between Anticholinergic Burden and Constipation: A Systematic Review. *Healthcare.* 13 mai 2021;9(5):581.
 70. Lavrador M, Cabral AC, Figueiredo IV, Veríssimo MT, Castel-Branco MM, Fernandez-Llimos F. Size of the associations between anticholinergic burden tool scores and adverse outcomes in older patients. *International Journal of Clinical Pharmacy.* 1 févr 2021;43(1):128-36.
 71. Marie L Ancelin, Sylvaine Artero, Florence Portet, Anne-Marie Dupuy, Jacques Touchon, Karen Ritchie. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ.* 23 févr 2006;332(7539):455.
 72. Cai X, Campbell N, Khan B, Callahan C, Boustani M. Long-term anticholinergic use and the aging brain. *Alzheimer's & Dementia.* 1 juill 2013;9(4):377-85.
 73. Lampela P, Lavikainen P, Garcia-Horsman JA, Bell JS, Huupponen R, Hartikainen S. Anticholinergic Drug Use, Serum Anticholinergic Activity, and Adverse Drug Events Among Older People: A Population-Based Study. *Drugs & Aging.* 1 mai 2013;30(5):321-30.
 74. Kashyap M, Belleville S, Mulsant BH, Hilmer SN, Paquette A, Tu LM, et al. Methodological Challenges in Determining Longitudinal Associations Between Anticholinergic Drug Use and Incident Cognitive Decline. *Journal of the American Geriatrics Society.* 1 févr 2014;62(2):336-41.
 75. Pasina L, Djade CD, Lucca U, Nobili A, Tettamanti M, Franchi C, et al. Association of Anticholinergic Burden with Cognitive and Functional Status in a Cohort of Hospitalized Elderly: Comparison of the Anticholinergic Cognitive Burden Scale and Anticholinergic Risk Scale. *Drugs & Aging.* 1 févr 2013;30(2):103-12.
 76. Low LF, Anstey KJ, Sachdev P. Use of medications with anticholinergic properties and cognitive function in a young-old community sample. *International Journal of Geriatric Psychiatry.* 1 juin 2009;24(6):578-84.
 77. Brombo G, Bianchi L, Maietti E, Malacarne F, Corsonello A, Cherubini A, et al. Association of Anticholinergic Drug Burden with Cognitive and Functional Decline Over Time in Older Inpatients: Results from the CRIME Project. *Drugs & Aging.* 1 oct 2018;35(10):917-24.

78. Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM, Cao Y, Ling SM, Windham BG, et al. A Drug Burden Index to Define the Functional Burden of Medications in Older People. *Archives of Internal Medicine*. 23 avr 2007;167(8):781-7.
79. Cao YJ, Mager D, Simonsick E, Hilmer S, Ling S, Windham B, et al. Physical and Cognitive Performance and Burden of Anticholinergics, Sedatives, and ACE Inhibitors in Older Women. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1 mars 2008;83(3):422-9.
80. Gnjidic D, Le Couteur DG, Naganathan V, Cumming RG, Creasey H, Waite LM, et al. Effects of Drug Burden Index on Cognitive Function in Older Men. *Journal of Clinical Psychopharmacology* [Internet]. 2012;32(2). Disponible sur: https://journals.lww.com/psychopharmacology/fulltext/2012/04000/effects_of_drug_burden_index_on_cognitive_function.18.aspx
81. Bostock CV, Soiza RL, Mangoni AA. Associations between different measures of anticholinergic drug exposure and Barthel Index in older hospitalized patients. *Therapeutic Advances in Drug Safety*. 1 déc 2013;4(6):235-45.
82. Campbell SE, Seymour DG, Primrose WR, for the ACMEplus project. A systematic literature review of factors affecting outcome in older medical patients admitted to hospital. *Age and Ageing*. 1 mars 2004;33(2):110-5.
83. Koyama A, Steinman M, Ensrud K, Hillier TA, Yaffe K. Long-term Cognitive and Functional Effects of Potentially Inappropriate Medications in Older Women. *The Journals of Gerontology: Series A*. 1 avr 2014;69(4):423-9.
84. Lowry E, Woodman RJ, Soiza RL, Mangoni AA. Associations Between the Anticholinergic Risk Scale Score and Physical Function: Potential Implications for Adverse Outcomes in Older Hospitalized Patients. *Journal of the American Medical Directors Association*. oct 2011;12(8):565-72.
85. Koshoedo S, Soiza RL, Purkayastha R, Mangoni AA. Anticholinergic Drugs and Functional Outcomes in Older Patients Undergoing Orthopaedic Rehabilitation. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*. 1 août 2012;10(4):251-7.
86. Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM, Ling SM, Windham BG, Harris TB, et al. Drug Burden Index Score and Functional Decline in Older People. *The American Journal of Medicine*. déc 2009;122(12):1142-1149.e2.
87. Wouters H, van der Meer H, Taxis K. Quantification of anticholinergic and sedative drug load with the Drug Burden Index: a review of outcomes and methodological quality of studies. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 1 mars 2017;73(3):257-66.
88. Zia A, Kamaruzzaman S, Myint PK, Tan MP. Anticholinergic burden is associated with recurrent and injurious falls in older individuals. *Maturitas*. 1 févr 2016;84:32-7.
89. Fraser LA, Adachi JD, Leslie WD, Goltzman D, Josse R, Prior J, et al. Effect of Anticholinergic Medications on Falls, Fracture Risk, and Bone Mineral Density Over a 10-Year Period. *Ann Pharmacother*. 1 août 2014;48(8):954-61.
90. Best O, Gnjidic D, Hilmer SN, Naganathan V, McLachlan AJ. Investigating polypharmacy and drug burden index in hospitalised older people. *Internal Medicine Journal*. 1 août 2013;43(8):912-8.
91. Tan MP, Tan GJ, Mat S, Luben RN, Wareham NJ, Khaw KT, et al. Use of Medications with Anticholinergic Properties and the Long-Term Risk of Hospitalization for Falls and Fractures in the EPIC-Norfolk Longitudinal Cohort Study. *Drugs & Aging*. 1 févr 2020;37(2):105-14.
92. Xu XJ, Myint PK, Kioh SH, Mat S, Rajasuriar R, Kamaruzzaman SB, et al. A five-year prospective evaluation of anticholinergic cognitive burden and falls in the Malaysian elders longitudinal research (MELoR) study. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 1 janv 2022;98:104535.
93. Lavrador M, Castel-Branco MM, Cabral AC, Veríssimo MT, Figueiredo IV,

- Fernandez-Llimos F. Association between anticholinergic burden and anticholinergic adverse outcomes in the elderly: Pharmacological basis of their predictive value for adverse outcomes. *Pharmacological Research*. 1 janv 2021;163:105306.
94. Gnjjidic D, Hilmer SN, Hartikainen S, Tolppanen AM, Taipale H, Koponen M, et al. Impact of High Risk Drug Use on Hospitalization and Mortality in Older People with and without Alzheimer's Disease: A National Population Cohort Study. *PLOS ONE*. 13 janv 2014;9(1):e83224.
 95. Lönnroos E, Gnjjidic D, Hilmer SN, Bell JS, Kautiainen H, Sulkava R, et al. Drug Burden Index and Hospitalization among Community-Dwelling Older People. *Drugs & Aging*. 1 mai 2012;29(5):395-404.
 96. Kalisch Ellett LM, Pratt NL, Ramsay EN, Barratt JD, Roughead EE. Multiple Anticholinergic Medication Use and Risk of Hospital Admission for Confusion or Dementia. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1 oct 2014;62(10):1916-22.
 97. Tiisanoja A, Syrjälä AM, Komulainen K, Lampela P, Hartikainen S, Taipale H, et al. Anticholinergic burden and dry mouth among Finnish, community-dwelling older adults. *Gerodontology*. 1 mars 2018;35(1):3-10.
 98. Fornari CB, Bergonci D, Stein CB, Agostini BA, Rigo L. Prevalence of xerostomia and its association with systemic diseases and medications in the elderly: a cross-sectional study. *Sao Paulo Med J*. août 2021;139(4):380-7.
 99. Michail A, Almirza M, Alwaely F, Arany S. Anticholinergic burden of medications is associated with dry mouth and reflected in minor labial gland secretion. *Archives of Oral Biology*. 1 déc 2023;156:105824.
 100. Katz IR, Stoff D, Muhly C, Bari M. Identifying Persistent Adverse Effects of Anticholinergic Drugs in the Elderly. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1 oct 1988;1(4):212-7.
 101. Kersten H, Molden E, Willumsen T, Engedal K, Wyller TB. Higher anticholinergic drug scale (ADS) scores are associated with peripheral but not cognitive markers of cholinergic blockade. Cross sectional data from 21 Norwegian nursing homes. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1 mars 2013;75(3):842-9.
 102. Kersten H, Molden E, Tolo IK, Skovlund E, Engedal K, Wyller TB. Cognitive Effects of Reducing Anticholinergic Drug Burden in a Frail Elderly Population: A Randomized Controlled Trial. *The Journals of Gerontology: Series A*. 1 mars 2013;68(3):271-8.
 103. les pathologies des annexes oculaire d'origine toxique.pdf.
 104. Prado-Mel E, Ciudad-Gutiérrez P, Rodríguez-Ramallo H, Sánchez-Fidalgo S, Santos-Ramos B, Villalba-Moreno AM. Association between anticholinergic activity and xerostomia and/ or xerophthalmia in the elderly: systematic review. *BMC Pharmacol Toxicol*. 21 déc 2022;23(1):94.
 105. Katipoğlu Z, Abay RN. The relationship between dry eye disease and anticholinergic burden. *Eye*. oct 2023;37(14):2921-5.
 106. Valladales-Restrepo LF, Paredes-Mendoza M, Machado-Alba JE. Potentially Inappropriate Prescriptions for Anticholinergic Medications for Patients with Constipation. *Dig Dis*. 2020;38(6):500-6.
 107. Gomes JAP, Azar DT, Baudouin C, Efron N, Hirayama M, Horwath-Winter J, et al. TFOS DEWS II iatrogenic report. *Ocul Surf*. juill 2017;15(3):511-38.
 108. Wolpert LE, Snieder H, Jansonius NM, Utheim TP, Hammond CJ, Vehof J. Medication use and dry eye symptoms: A large, hypothesis-free, population-based study in the Netherlands. *The Ocular Surface*. oct 2021;22:1-12.
 109. Weglinski L, Manceau P, Thomas-Pohl M, Le Breton F, Amarenco G. Évaluation prospective de l'impact des anticholinergiques sur la sécheresse buccale et oculaire chez 35 patients atteints de sclérose en plaque avec hyperactivité vésicale neurogène. *Progrès en Urologie*. mars 2017;27(4):253-60.

110. Ferret L, Ficheur G, Delaviez E, Luyckx M, Quenton S, Beuscart R, et al. Inappropriate anticholinergic drugs prescriptions in older patients: analysing a hospital database. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 1 févr 2018;40(1):94-100.
111. Ness J, Hoth A, Barnett MJ, Shorr RI, Kaboli PJ. Anticholinergic medications in community-dwelling older veterans: Prevalence of anticholinergic symptoms, symptom burden, and adverse drug events. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*. 1 mars 2006;4(1):42-51.
112. O'Dwyer M, Maidment ID, Bennett K, Peklar J, Mulryan N, McCallion P, et al. Association of anticholinergic burden with adverse effects in older people with intellectual disabilities: an observational cross-sectional study. *British Journal of Psychiatry*. 2018/01/02 éd. 2016;209(6):504-10.
113. Hwang S, Jun K, Ah YM, Han E, Chung JE, Lee JY. Impact of anticholinergic burden on emergency department visits among older adults in Korea: A national population cohort study. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. nov 2019;85:103912.
114. Allen C, Zarowitz Barbara J, O'Shea T, Datto C, Olufade T. Clinical and Functional Characteristics of Nursing Facility Residents with Opioid-Induced Constipation. *consult pharm*. 1 mai 2017;32(5):285-98.
115. Pasquali N. Les troubles urinaires et vésicaux induits par les médicaments.
116. Godbout É. blème très fréquent, particulièrement Pourquoi diable Éphrem Godbout souffre-t-il de rétention chez l'homme. De fait, on estime que urinaire ? 20 % des hommes de plus de 60 ans. 2001;36.
117. Drake MJ, Nixon PM, Crew JP. Drug-induced bladder and urinary disorders. Incidence, prevention and management. *Drug Saf*. juill 1998;19(1):45-55.
118. Cohen R, Wilkins KM, Ostroff R, Tampi RR. Olanzapine and acute urinary retention in two geriatric patients. *Am J Geriatr Pharmacother*. sept 2007;5(3):241-6.
119. Hwang YJ, Dixon SN, Reiss JP, Wald R, Parikh CR, Gandhi S, et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk for acute kidney injury and other adverse outcomes in older adults: a population-based cohort study. *Ann Intern Med*. 19 août 2014;161(4):242-8.
120. Mirzakhani H, Rahim M, Mathew J. Expanding our Understanding of Atypical Antipsychotics: Acute Urinary Retention Secondary to Olanzapine. *Case Rep Psychiatry*. 2020;2020:6157548.
121. De La Cruz JF, Kisby C, Wu JM, Geller EJ. Impact of anticholinergic load on bladder function. *Int Urogynecol J*. avr 2015;26(4):545-9.
122. Stephenson A, Seitz D, Bell CM, Gruneir A, Gershon AS, Austin PC, et al. Inhaled Anticholinergic Drug Therapy and the Risk of Acute Urinary Retention in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Population-Based Study. *Arch Intern Med [Internet]*. 23 mai 2011 [cité 22 avr 2024];171(10). Disponible sur: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinternmed.2011.170>
123. Pras E, Stienlauf S, Pinkhas J, Sidi Y. Urinary Retention Associated with Ipratropium Bromide. *DICP*. sept 1991;25(9):939-40.
124. de Gernay S, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL, Montastruc F. Poids atropinique et médicaments anticholinergiques: intérêt et application en pratique clinique chez la personne âgée. *Therapies*. 2021;76(6):665-73.
125. Pont LG, Nielen JTH, McLachlan AJ, Gnjjidic D, Chan L, Cumming RG, et al. Measuring anticholinergic drug exposure in older community-dwelling Australian men: a comparison of four different measures. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1 nov 2015;80(5):1169-75.
126. Gnjjidic D, Cumming RG, Le Couteur DG, Handelsman DJ, Naganathan V, Abernethy DR, et al. Drug Burden Index and physical function in older Australian men. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1 juill 2009;68(1):97-105.

127. Dauphinot V, Faure R, Omrani S, Goutelle S, Bourguignon L, Krolak-Salmon P, et al. Exposure to Anticholinergic and Sedative Drugs, Risk of Falls, and Mortality: An Elderly Inpatient, Multicenter Cohort. *Journal of Clinical Psychopharmacology* [Internet]. 2014;34(5). Disponible sur: https://journals.lww.com/psychopharmacology/fulltext/2014/10000/exposure_to_anticholinergic_and_sedative_drugs,.6.aspx
128. Campbell N, Perkins A, Hui S, Khan B, Boustani M. Association Between Prescribing of Anticholinergic Medications and Incident Delirium: A Cohort Study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1 nov 2011;59(s2):S277-81.
129. Campbell NL, Perkins AJ, Bradt P, Perk S, Wielage RC, Boustani MA, et al. Association of Anticholinergic Burden with Cognitive Impairment and Health Care Utilization Among a Diverse Ambulatory Older Adult Population. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 1 nov 2016;36(11):1123-31.
130. Pashmdarfard M, Azad A. Assessment tools to evaluate Activities of Daily Living (ADL) and Instrumental Activities of Daily Living (IADL) in older adults: A systematic review. *Med J Islam Repub Iran*. 2020;34:33.
131. Sreebny LM, Schwartz SS. A reference guide to drugs and dry mouth--2nd edition. *Gerodontology*. juill 1997;14(1):33-47.
132. Porter SR, Scully C, Hegarty AM. An update of the etiology and management of xerostomia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. janv 2004;97(1):28-46.
133. Thomson WM, Chalmers JM, Spencer AJ, Williams SM. The Xerostomia Inventory: a multi-item approach to measuring dry mouth. *Community Dent Health*. mars 1999;16(1):12-7.
134. Alcázar B, Gómez-Moreno G, Aguilar-Salvatierra A, Guardia J, Romero Palacios P. Xerostomia relates to the degree of asthma control. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 26 août 2014;44.
135. Laudenschach P, Huynh D. [For practical salivary flowmetry. A weighing technic]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 1994;95(2):130-3.
136. Philippe A. Mise en place d'un protocole d'évaluation de l'indice de résistance de l'échographie Doppler comme outil de suivi de la sécrétion salivaire chez des patients porteurs de xérostomie et traités par Pilocarpine. 12 déc 2012;173.
137. Lisa P, Bitton E, Barbara C, Michaud L, Derek C, Karpecki P, et al. Dépistage, diagnostic et prise en charge de la sécheresse oculaire : Guide pratique à l'intention des optométristes canadiens. *Canadian Journal of Optometry*. 1 janv 2016;76.
138. Jones L, Wobig J. The Wendell L. Hughes Lecture. Newer concepts of tear duct and eyelid anatomy and treatment. *Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1977;83(4 Pt 1):603-16.
139. Vallois É. Les syndromes secs: cas particulier du syndrome de Gougerot-Sjögren, iatrogénie et conseil à l'officine. 2018;
140. de Rötth A. On the Hypofunction of the Lacrimal Gland*. *American Journal of Ophthalmology*. 1 janv 1941;24(1):20-5.
141. Mccrea GL, Miaskowski C, Stotts NA, Macera L, Hart SA, Varma MG. Review article: self-report measures to evaluate constipation. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2008;27(8):638-48.
142. Parmar M, Lau T. Catatonia-Associated Urinary Retention in Geriatric Patients: A Case Series Report [Internet]. In Review; 2023 nov [cité 24 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.researchsquare.com/article/rs-3592354/v1>
143. Trinchieri M, Perletti G, Magri V, Stamatiou K, Montanari E, Trinchieri A. Urinary side effects of psychotropic drugs: A systematic review and metanalysis. *Neurourology and Urodynamics*. août 2021;40(6):1333-48.
144. Malbos D, Laroche ML. Le syndrome anticholinergique. *Actualités Pharmaceutiques*.

avr 2022;61(615):52-6.

145. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jönsson B, et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology*. sept 2011;21(9):655-79.

146. Gove WR. The Relationship Between Sex Roles, Marital Status, and Mental Illness*. *Social Forces*. 1 sept 1972;51(1):34-44.

147. Merikangas KR, He JP, Burstein M, Swanson SA, Avenevoli S, Cui L, et al. Lifetime prevalence of mental disorders in U.S. adolescents: results from the National Comorbidity Survey Replication--Adolescent Supplement (NCS-A). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. oct 2010;49(10):980-9.

148. Khatib SE. Promouvoir l'usage approprié des médicaments chez les personnes âgées libanaises en soins primaires: chutes et facteurs associés.

149. Landi F, Dell'Aquila G, Collamati A, Martone AM, Zuliani G, Gasperini B, et al. Anticholinergic Drug Use and Negative Outcomes Among the Frail Elderly Population Living in a Nursing Home. *Journal of the American Medical Directors Association*. nov 2014;15(11):825-9.

150. Gutiérrez-Valencia M, Martínez-Velilla N, Vetrano DL, Corsonello A, Lattanzio F, Ladrón-Arana S, et al. Anticholinergic burden and health outcomes among older adults discharged from hospital: results from the CRIME study. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 1 nov 2017;73(11):1467-74.

151. Egberts A, van der Craats ST, van Wijk MD, Alkilabe S, van den Bemt PMLA, Mattace-Raso FUS. Anticholinergic drug exposure is associated with delirium and postdischarge institutionalization in acutely ill hospitalized older patients. *Pharmacology Research & Perspectives*. 1 juin 2017;5(3):e00310.

152. Sutarjo FNA, Rinthani MF, Brahmanikanya GL, Parmadiati AE, Radhitia D, Mahdani FY. Common Precipitating Factors of Xerostomia in Elderly. *Journal of Health and Allied Sciences NU*. janv 2024;14(01):011-6.

153. Kossioni AE, Kossionis GE, Polychronopoulou A. Self-reported oral complaints in older mentally ill patients. *Geriatrics & Gerontology International*. 1 avr 2013;13(2):358-64.

154. Leal SC, Bittar J, Portugal A, Falcão DP, Faber J, Zanotta P. Medication in elderly people: its influence on salivary pattern, signs and symptoms of dry mouth. *Gerodontology*. 1 juin 2010;27(2):129-33.

155. Kim KW, Han SB, Han ER, Woo SJ, Lee JJ, Yoon JC, et al. Association between depression and dry eye disease in an elderly population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 10 oct 2011;52(11):7954-8.

156. Han SB. Prevalence of Dry Eye Disease in an Elderly Korean Population. *Arch Ophthalmol*. 9 mai 2011;129(5):633.

157. Ness J, Hoth A, Barnett MJ, Shorr RI, Kaboli PJ. Anticholinergic medications in community-dwelling older veterans: Prevalence of anticholinergic symptoms, symptom burden, and adverse drug events. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*. mars 2006;4(1):42-51.

158. Weglinski L, Manceau P, Thomas-Pohl M, Le Breton F, Amarenco G. Évaluation prospective de l'impact des anticholinergiques sur la sécheresse buccale et oculaire chez 35 patients atteints de sclérose en plaque avec hyperactivité vésicale neurogène. *Progrès en Urologie*. mars 2017;27(4):253-60.

159. Rudolph JL. The Anticholinergic Risk Scale and Anticholinergic Adverse Effects in Older Persons. *Arch Intern Med*. 10 mars 2008;168(5):508.

160. Jessurun JG, van Harten PN, Egberts TCG, Pijl YJ, Wilting I, Tenback DE. The Relation between Psychiatric Diagnoses and Constipation in Hospitalized Patients: A Cross-Sectional Study. *Thakore J, éditeur. Psychiatry Journal*. 10 mars 2016;2016:2459693.

161. Woo BKP, Daly JW, Allen EC, Jeste DV, Sewell DD. Unrecognized Medical Disorders in Older Psychiatric Inpatients in a Senior Behavioral Health Unit in a University Hospital. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1 juin 2003;16(2):121-5.
162. Yayla E, Yavuz E, Bilge U, Keskin A, Binen E. Drugs with anticholinergic side-effects in primary care. *Niger J Clin Pract*. 2015;18(1):18.
163. Stephenson A, Seitz D, Bell CM, Gruneir A, Gershon AS, Austin PC, et al. Inhaled Anticholinergic Drug Therapy and the Risk of Acute Urinary Retention in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Population-Based Study. *Arch Intern Med* [Internet]. 23 mai 2011 [cité 5 mai 2024];171(10). Disponible sur: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinternmed.2011.170>
164. Afonso ASM, Verhamme KMC, Stricker BHC, Sturkenboom MCJM, Brusselle GGO. Inhaled anticholinergic drugs and risk of acute urinary retention. *BJU International*. avr 2011;107(8):1265-72.
165. Wawruch M, Macugova A, Kostkova L, Luha J, Dukat A, Murin J, et al. The use of medications with anticholinergic properties and risk factors for their use in hospitalised elderly patients. *Pharmacoepidemiology and Drug*. févr 2012;21(2):170-6.
166. Aajami Z, kazazi L, Toroski M, Bahrami M, Borhaninejad V. Relationship between Depression and Cognitive Impairment among Elderly: A Cross-sectional Study. *J Caring Sci*. 18 août 2020;9(3):148-53.
167. Forsell Y, Palmer K, Fratiglioni L. Psychiatric symptoms/syndromes in elderly persons with mild cognitive impairment. Data from a cross-sectional study. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1 févr 2003;107(s179):25-8.
168. Chan DC, Kasper JD, Black BS, Rabins PV. Prevalence and correlates of behavioral and psychiatric symptoms in community-dwelling elders with dementia or mild cognitive impairment: the Memory and Medical Care Study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 1 févr 2003;18(2):174-82.
169. Laks J, Batista EMR, Guilherme ERL, Contino ALB, Faria MEV, Rodrigues CS, et al. Prevalence of cognitive and functional impairment in community-dwelling elderly: importance of evaluating activities of daily living. *Arq Neuro-Psiquiatr*. juin 2005;63(2a):207-12.
170. Lopes MA, Hototian SR, Bustamante SEZ, Azevedo D, Tatsch M, Bazzarella MC, et al. Prevalence of cognitive and functional impairment in a community sample in Ribeirão Preto, Brazil. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 1 août 2007;22(8):770-6.
171. Amer MS, Mabrouk RA, Dayem TKA, ShKhater M, Farag NM. Prevalence of Functional Impairment Among Frail Elderly.
172. Castelblanco Toro SM, Suárez Acosta AM, Sánchez Plazas D, Coca León DJ, Chavarro-Carvajal DA. Prevalence of Hospital Functional Impairment in a Colombian Elderly Population at the San Ignacio University Hospital. *Rev Cienc salud*. 31 oct 2019;17(3):20-30.
173. Furness T, Mnatzaganian G, Garlick R, Ireland S, McKenna B, Hill KD. Post-fall reporting in aged acute inpatient mental health units: an 18-month observational cohort study. *International Psychogeriatrics*. 2017/09/04 éd. 2017;29(12):2007-16.
174. Greene E, Cunningham CJ, Eustace A, Kidd N, Clare AW, Lawlor BA. Recurrent falls are associated with increased length of stay in elderly psychiatric inpatients. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 1 oct 2001;16(10):965-8.
175. Aizenberg D, Sigler M, Weizman A, Barak Y. Anticholinergic Burden and the Risk of Falls Among Elderly Psychiatric Inpatients: A 4-Year Case-Control Study. *International Psychogeriatrics*. 2005/01/10 éd. 2002;14(3):307-10.
176. An FR, Xiang YT, Lu JY, Lai KYC, Ungvari GS. Falls in a Psychiatric Institution in Beijing, China. *Perspectives in Psychiatric Care*. 1 juill 2009;45(3):183-90.
177. Stubbs B, Perera G, Koyanagi A, Veronese N, Vancampfort D, Firth J, et al. Risk of Hospitalized Falls and Hip Fractures in 22,103 Older Adults Receiving Mental Health Care vs

- 161,603 Controls: A Large Cohort Study. *Journal of the American Medical Directors Association*. 1 déc 2020;21(12):1893-9.
178. Prina AM, Deeg D, Brayne C, Beekman A, Huisman M. The Association between Depressive Symptoms and Non-Psychiatric Hospitalisation in Older Adults. *PLOS ONE*. 4 avr 2012;7(4):e34821.
179. Lavrador M, Cabral AC, Figueiredo IV, Veríssimo MT, Castel-Branco MM, Fernandez-Llimos F. Size of the associations between anticholinergic burden tool scores and adverse outcomes in older patients. *Int J Clin Pharm*. févr 2021;43(1):128-36.
180. Hughes J, Puangsombat, J, Roberts. M. The association between anticholinergic load and cognitive performance, elevated blood pressure and the presence of peripheral anticholinergic side effects. *amj*. 31 avr 2009;1(4):1-27.
181. Valladales-Restrepo LF, Machado-Alba JE. Potentially inappropriate anticholinergic drug prescriptions for patients with Sjögren's syndrome. *Journal of Translational Autoimmunity*. déc 2019;2:100007.
182. Katipoğlu Z, Abay RN. The relationship between dry eye disease and anticholinergic burden. *Eye*. oct 2023;37(14):2921-5.
183. Lu X, Huang H, Huang Y, Zhang L, Wu X, Wang Z, et al. Evaluation of anticholinergic burden in elderly outpatients and the risk factors. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 1 janv 2023;48(1):114-22.
184. De La Cruz JF, Kisby C, Wu JM, Geller EJ. Impact of anticholinergic load on bladder function. *Int Urogynecol J*. avr 2015;26(4):545-9.
185. Chahine B, Al Souheil F, Yaghi G. Anticholinergic burden in older adults with psychiatric illnesses: A cross-sectional study. *Archives of Psychiatric Nursing*. 1 juin 2023;44:26-34.
186. Hwang S, Jun K, Ah YM, Han E, Chung JE, Lee JY. Impact of anticholinergic burden on emergency department visits among older adults in Korea: A national population cohort study. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 1 nov 2019;85:103912.
187. Lowry E, Woodman RJ, Soiza RL, Mangoni AA. Associations Between the Anticholinergic Risk Scale Score and Physical Function: Potential Implications for Adverse Outcomes in Older Hospitalized Patients. *Journal of the American Medical Directors Association*. oct 2011;12(8):565-72.
188. Koshoedo S, Soiza RL, Purkayastha R, Mangoni AA. Anticholinergic Drugs and Functional Outcomes in Older Patients Undergoing Orthopaedic Rehabilitation. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*. août 2012;10(4):251-7.
189. Koyama A, Steinman M, Ensrud K, Hillier TA, Yaffe K. Long-term Cognitive and Functional Effects of Potentially Inappropriate Medications in Older Women. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 1 avr 2014;69(4):423-9.
190. Pasina L, Djade CD, Lucca U, Nobili A, Tettamanti M, Franchi C, et al. Association of Anticholinergic Burden with Cognitive and Functional Status in a Cohort of Hospitalized Elderly: Comparison of the Anticholinergic Cognitive Burden Scale and Anticholinergic Risk Scale: Results from the REPOSI Study. *Drugs Aging*. févr 2013;30(2):103-12.
191. Kalisch Ellett LM, Pratt NL, Ramsay EN, Barratt JD, Roughead EE. Multiple Anticholinergic Medication Use and Risk of Hospital Admission for Confusion or Dementia. *J American Geriatrics Society*. oct 2014;62(10):1916-22.
192. Lönnroos E, Gnjjidic D, Hilmer SN, Bell JS, Kautiainen H, Sulkava R, et al. Drug Burden Index and hospitalization among community-dwelling older people. *Drugs Aging*. 1 mai 2012;29(5):395-404.
193. Gnjjidic D, Hilmer SN, Hartikainen S, Tolppanen AM, Taipale H, Koponen M, et al. Impact of High Risk Drug Use on Hospitalization and Mortality in Older People with and without Alzheimer's Disease: A National Population Cohort Study. Slegers K, éditeur. *PLoS*

ONE. 13 janv 2014;9(1):e83224.

194. Salahudeen MS, Hilmer SN, Nishtala PS. Comparison of Anticholinergic Risk Scales and Associations with Adverse Health Outcomes in Older People. *J American Geriatrics Society*. janv 2015;63(1):85-90.

195. Arany S, Kopycka-Kedzierawski DT, Caprio TV, Watson GE. Anticholinergic medication: Related dry mouth and effects on the salivary glands. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. déc 2021;132(6):662-70.

196. Sevilla-Sánchez D, Molist-Brunet N, González-Bueno J, Solà-Bonada N, Espauella-Panicot J, Codina-Jané C. Prevalence, risk factors and adverse outcomes of anticholinergic burden in patients with advanced chronic conditions at hospital admission. *Geriatrics Gerontology Int*. août 2018;18(8):1159-65.

197. Green AR, Oh E, Hilson L, Tian J, Boyd CM. ANTICHOLINERGIC BURDEN IN OLDER ADULTS WITH MILD COGNITIVE IMPAIRMENT. *J Am Geriatr Soc*. déc 2016;64(12):e313-4.

198. constipation-french-2010.pdf [Internet]. [cité 13 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/constipation-french-2010.pdf>

199. SPF Santé publique [Internet]. 2017 [cité 13 mai 2024]. The Constipation assessment scale. Disponible sur: <https://www.health.belgium.be/fr/constipation-assessment-scale>

200. 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 Med*. juin 1999;28(21):1141-8.

ANNEXES

Annexe I : Exemple de médicaments provoquant une hyposialie (19)

Catégories	Molécule	Nom commercial
Antidépresseurs tricycliques	Clomipranine	Anafranil®
	Amitriptyline	Laroxyl®
IMAO	Iproniazide	Marsilid®
	Isocarboxazide	Marplan N®
	Nialamide	Niamide®
	Benmoxine	Neuralex®
Neuroleptiques	Halopéridol	Haldol®
	Cyamémazine	Tercian®
	Chlorpromazine	Largactil®
	Lévoméprozamine	Nozinan®
Antidépresseurs sérotoninergiques purs	Citalopram	Seropram
	Paroxétine	Deroxat®
	Sertraline	Zoloft®
	Fluoxétine	Prozac®
Benzodiazépine	Alprazolam	Xanax®
	Triazolam	Halcion®
	Diazepam	Valium®
	Lorazépam	Temesta®
Antiparkinsoniens	Trihéxyphénidyle	Artane-Parkinone®
	Procyclidine	Kemadrine®
Antiépileptiques	Phénytoïne	Dihydan®
	Succimide	Zumontin®
Antihypertenseurs	Trimétaphan Camsilate	Arfonad®
Antibiotiques	Chloramphénicol	Chloramphénicol®
Antispasmodiques	Atropine Sulfate	Atropine®
Anti-inflammatoires	Phénylbutazone	Butazolidine®

Annexe II : Questionnaire XI « Xerostomia Inventory » (24)

QUESTIONNAIRE XEROSTOMIA INVNTORY

Au cours des 2 dernières semaines

Entourez la réponse correspondant à votre ressenti, une par ligne

	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours	
1 – Je bois pour m'aider à avaler la nourriture	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
2 – J'ai la sensation d'avoir la bouche sèche quand je mange un repas	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
3 – J'ai la sensation d'avoir les lèvres sèches	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
4 – J'ai des difficultés à avaler certains aliments	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
5 – J'ai la sensation d'avoir la bouche sèche	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
6 – Je me lève la nuit pour boire	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
7 – J'ai des difficultés à manger des aliments secs	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
8 – J'ai la sensation d'avoir les yeux secs	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
9 – Je suce des bonbons ou des glaces pour soulager ma sensation de bouche sèche	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
10 – J'ai la sensation d'avoir les narines sèches	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
11 – J'ai la sensation que la peau de mon visage est sèche	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>

Annexe III : Questionnaire de qualité de vie OSDI « *Ocular Surface Disease Index* » (32)

Veillez répondre aux questions suivantes en cochant la case qui correspond le mieux à votre cas.

La semaine passée, avez-vous eu les problèmes suivants :

		Tout le temps	La plupart du temps	La moitié du temps	De temps en temps	Jamais
1	Sensibilité des yeux à la lumière ?					
2	Sensation de sable dans les yeux ?					
3	Douleur ou irritation au niveau des yeux ?					
4	Vision trouble ?					
5	Mauvaise vision ?					

La semaine passée, les problèmes que vous avez aux yeux vous ont-ils gêné(e) pour...

		Tout le temps	La plupart du temps	La moitié du temps	De temps en temps	Jamais	Non concerné(e)
6	lire ?						
7	conduire de nuit ?						
8	utiliser un ordinateur ou un distributeur automatique de billet ?						
9	regarder la télévision ?						

La semaine passée, avez-vous eu une sensation désagréable au niveau des yeux...

		Tout le temps	La plupart du temps	La moitié du temps	De temps en temps	Jamais	Non concerné(e)
10	quand il y avait du vent ?						
11	quand vous étiez dans un endroit peu humide (air très sec) ?						
12	quand vous étiez dans un endroit climatisé ?						

Annexe IV : Critères uniformes pour le diagnostic de la constipation ont été développés par un panel d’experts internationaux—les critères de Rome III. (198)

Tableau 4 Critères de Rome III pour la constipation fonctionnelle

Critères généraux
<ul style="list-style-type: none"> • Présence pendant au moins les 3 derniers mois sur une période de 6 mois • Critères spécifiques présents lors d’au moins une sur quatre défécations • Critères insuffisants pour un syndrome de côlon irritable (IBS) • Pas de selle, ou selles défaites rares
Critères spécifiques: présence de deux ou plus des critères spécifiques suivants :
<ul style="list-style-type: none"> • Efforts à la défécation • Selles dures ou en morceaux • Sensation d’exonération incomplète • Sentiment de blocage anorectal ou d’obstruction • Manoeuvres manuelles ou digitales nécessaires pour faciliter la défécation • Moins de trois défécations par semaine

Annexe V : Questionnaire CAS « Constipation Assessment Scale » (39)

Directions: Circle the appropriate number to indicate whether, during the past 3 days, you have had No Problem, Some Problem, or a Severe Problem with each of the items listed below.

Item	No problem	Some problem	Severe problem
1. Abdominal distention or bloating	0	1	2
2. Change in amount of gas passed rectally	0	1	2
3. Less frequent bowel movements	0	1	2
4. Oozing liquid stool	0	1	2
5. Rectal fullness or pressure	0	1	2
6. Rectal pain with bowel movement	0	1	2
7. Small stool size	0	1	2
8. Urge but inability to pass stool	0	1	2

Annexe VI : Questionnaire CAS « Constipation Assessment Scale » traduit (199)

Instruction : En comparaison à votre habitude éprouvez-vous (ou votre enfant) aucun problèmes, quelques problèmes ou des problèmes sérieux par rapport à chaque item listé ci-dessous ?

Item	Pas de problème(0)	Quelques problèmes(1)	Problèmes sérieux (2)	Impossible à évaluer
Distension abdominale ou ballonnement <u>Question alternative :</u> Votre ventre ou celui de votre enfant semble-t-il trop rempli?				
Changement dans la quantité de gaz évacués par voie rectale <u>Question alternative :</u> Y a-t-il un changement dans la quantité de gaz produite pour vous ou votre enfant ?				
Diminution de la fréquence des selles <u>Question alternative :</u> Allez –vous / votre enfant va-t-il moins au toilette que d’habitude?				
Suintement de selles liquides <u>Question alternative :</u> Avez-vous / votre enfant a-t-il des pertes de selles liquides ?				
Plénitude du rectum ou pression rectale <u>Question alternative :</u> Ressentez-vous/votre enfant ressent-il quelque chose exerçant une pression au niveau du rectum ?				
Douleurs rectales à la défécation <u>Question alternative :</u> Ressentez-vous/votre enfant ressent-il une douleur lors de la défécation ?				
Petit volume de selles <u>Question alternative :</u> Vos selles / les selles de votre enfant sont-elles plus petites que d’habitude ?				
Urgence, mais incapacité d'aller à la selle <u>Question alternative :</u> Ressentez-vous/votre enfant ressent-il le besoin d'aller à selles mais rien ne vient ?				

Annexe VII : Questionnaire Mini-Mental State Examination dans sa version consensuelle établie par le groupe de recherche et d'évaluation des outils cognitifs (GRECO) (200)

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 ?

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 socioculturel).

Annexe VIII : Questionnaire IADL « *Instrumental Activities of Daily Living* » (64)

Tableau 110.2 Les 14 items des activités instrumentales de la vie quotidienne (IADL).

	Score
I. Activités courantes	
1. Aptitude à utiliser le téléphone	
Se sert normalement du téléphone	1
Compose quelques numéros très connus	1
Répond au téléphone mais ne l'utilise pas spontanément	1
N'utilise pas du tout le téléphone spontanément	0
Incapable d'utiliser le téléphone	0
2. Courses	
Fait des courses normalement	1
Fait quelques courses normalement (nombre limité d'achats : trois au moins)	0
Doit être accompagné pour faire des courses	0
Complètement incapable de faire des courses	0
3. Préparation des aliments	
Non applicable : n'a jamais préparé des repas	
Prévoit, prépare et sert normalement les repas	1
Prépare normalement les repas si les ingrédients lui sont fournis	0
Réchauffe et sert des repas préparés ou prépare des repas mais de façon plus ou moins adéquate	0
Il est nécessaire de lui préparer des repas et de les lui servir	0
4. Entretien ménager	
Non applicable : n'a jamais eu d'activités ménagères	
Entretient sa maison seul ou avec une aide occasionnelle	1
Effectue quelques tâches quotidiennes légères telles que : laver la vaisselle, faire les lits	1
A besoin d'aide pour les travaux d'entretien ménagers	1
Est incapable de participer à quelque tâche ménagère que ce soit	0
5. Blanchisserie	
Non applicable : n'a jamais eu d'activités ménagères	
Effectue totalement sa blanchisserie personnelle	1
Lave les petits articles, rince les chaussettes, les bas, etc.	1
Toute la blanchisserie doit être faite par d'autres	0
6. Moyens de transport	
Utilise les transports publics de façon indépendante ou conduit sa propre voiture	1
Organise ses déplacements en taxi, mais autrement n'utilise aucun transport public	1
Utilise les transports publics avec l'aide de quelqu'un ou accompagné	1
Déplacement limité, en taxi ou en voiture avec l'aide de quelqu'un	0
7. Responsable à l'égard de son traitement	
Est responsable de la prise de ses médicaments (doses et rythmes corrects)	1
Est responsable de ses médicaments si des doses séparées lui sont préparées à l'avance	0
Est incapable de prendre seul ses médicaments même s'ils lui sont préparés à l'avance en doses séparées	0
8. Aptitude à manipuler l'argent	
Non applicable : n'a jamais manipulé l'argent	
Gère ses finances de façon autonome (rédaction de chèques, budget, loyer, factures, opérations à la banque), recueille et ordonne ses revenus	1
Se débrouille pour les achats quotidiens mais a besoin d'aide pour les opérations à la banque, les achats importants	1
Incapable de manipuler l'argent	0
Total des points « Activités courantes »	.../8

Tableau 110.2 Suite.

II. Entretien quotidien	
1. Propreté	
Se débrouille seul aux toilettes, pas d'incontinence	1
On doit rappeler au patient qu'il doit aller aux toilettes, ou il a besoin d'aide, ou il a quelques accidents (au plus une fois par semaine)	0
Se souille en dormant plus d'une fois par semaine	0
Se souille éveillé plus d'une fois par semaine	0
Aucun contrôle sphinctérien	0
2. Alimentation	
Mange sans aide	1
Mange avec aide mineure aux heures de repas et/ou avec une préparation spéciale de la nourriture ou une aide pour se nettoyer après les repas	0
S'alimente seul avec une aide modérée et est « négligé »	0
Nécessite une aide importante pour les repas	0
Ne s'alimente pas seul du tout et résiste aux efforts des autres pour s'alimenter	0
3. Habillage	
S'habille, se débrouille et sélectionne ses vêtements de sa propre garde-robe	1
S'habille, se déshabille seul si les vêtements sont présélectionnés	0
A besoin d'une aide pour s'habiller même lorsque les vêtements sont présélectionnés	0
A besoin d'une aide importante pour s'habiller mais coopère à l'habillage	0
Complètement incapable de s'habiller seul et/ou résiste à l'aide des autres	0
4. Soins personnels (propreté, cheveux, ongles, mains, visage, vêtements)	
Toujours proprement vêtu, bien tenu sans aide	1
Prend soin de lui de façon appropriée, avec une aide mineure occasionnellement (p. ex. pour se raser)	0
Nécessite une aide modérée et régulière ou une supervision	0
Nécessite une aide totale mais peut rester bien net après l'aide de l'entourage	0
Refuse toute aide de l'entourage pour rester net	0
5. Déplacements	
Se déplace dans les étages ou en ville	1
Se déplace dans le quartier, dans les environs proches	0
Se déplace avec l'aide de quelqu'un ou utilise une aide (clôture, rampe), une canne, un fauteuil roulant	0
S'assoit sur un siège ou dans un fauteuil roulant, ne peut se mouvoir seul, sans aide	0
Alité la plupart du temps	0
6. Bains	
Se lave seul (baignoire, douche, etc.) sans aide	1
Se lave seul avec une aide pour entrer dans la baignoire ou pour en sortir	0
Se lave le visage et les mains facilement mais ne peut se laver le reste du corps	0
Ne se lave pas seul mais coopère lorsqu'on le lave	0
N'essaie pas de se laver seul et/ou résiste à l'aide de l'entourage	0
Total des points « Entretien quotidien »	.../6
Total IADL = points « Activités courantes » + « Entretien quotidien »	.../14

Annexe IX : L'échelle CIA (15)

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	Propericiazine
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)	Score 3 (fort)	
Amantadine	Amitriptyline	Hydroxyzine
Baclofene	Amoxapine	Imipramine
Carbamazepine	Atropine	Ipratropium
Cetirizine	Biperidene	Maprotiline
Cimetidine	Brompheniramine	Meclozine
Disopyramide	Chlorpheniramine	Mequitazine
Dosulepine	Chlorpromazine	Nortriptyline
Doxylamine	Clomipramine	Oxybutynine
Fexofenadine	Clozapine	Perphenazine
Levomepromazine	Cyamemazine	Prochlorperazine
Loperamide	Cyproheptadine	Scopolamine
Loratadine	Desloratadine	Solifenacine
Loxapine	Dexchlorpheniramine	Tizanidine
Methadone	Dimenhydrinate	Tolterodine
Olanzapine	Diphenhydramine	Trihexyphenidyle
Oxcarbazepine	Doxepine	Trimipramine
Paroxetine	Flavoxate	Tropatepine
Pethidine	Fluphenazine	Trospium
Pimozide		
Pseudoephedrine		
Quetiapine		
Triprolidine		

Annexe X : Questionnaire d'évaluation des effets indésirables anticholinergiques

Xerostomia Inventory					
	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
Q1	1	2	3	4	5
Q2	1	2	3	4	5
Q3	1	2	3	4	5
Q4	1	2	3	4	5
Q5	1	2	3	4	5
Q6	1	2	3	4	5
Q7	1	2	3	4	5
Q8	1	2	3	4	5
Q9	1	2	3	4	5
Q10	1	2	3	4	5
Q11	1	2	3	4	5

Score :

Xerostomia Inventory					
	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
Q1	1	2	3	4	5
Q2	1	2	3	4	5
Q3	1	2	3	4	5
Q4	1	2	3	4	5
Q5	1	2	3	4	5
Q6	1	2	3	4	5
Q7	1	2	3	4	5
Q8	1	2	3	4	5
Q9	1	2	3	4	5
Q10	1	2	3	4	5
Q11	1	2	3	4	5

Score :

OSDI						
	Tout le temps	La plupart du temps	La moitié du temps	De temps en temps	Jamais	Non concerné
Q1	4	3	2	1	0	
Q2	4	3	2	1	0	
Q3	4	3	2	1	0	
Q4	4	3	2	1	0	
Q5	4	3	2	1	0	
Q6	4	3	2	1	0	
Q7	4	3	2	1	0	
Q8	4	3	2	1	0	
Q9	4	3	2	1	0	
Q10	4	3	2	1	0	
Q11	4	3	2	1	0	

OSDI						
	Tout le temps	La plupart du temps	La moitié du temps	De temps en temps	Jamais	Non concerné
Q1	4	3	2	1	0	
Q2	4	3	2	1	0	
Q3	4	3	2	1	0	
Q4	4	3	2	1	0	
Q5	4	3	2	1	0	
Q6	4	3	2	1	0	
Q7	4	3	2	1	0	
Q8	4	3	2	1	0	
Q9	4	3	2	1	0	
Q10	4	3	2	1	0	
Q11	4	3	2	1	0	

Score OSDI :

MMSE

CAS			
	Pas de problème	Quelques problèmes	Problèmes sérieux
Q1	0	1	2
Q2	0	1	2
Q3	0	1	2
Q4	0	1	2
Q5	0	1	2
Q6	0	1	2
Q7	0	1	2
Q8	0	1	2

1	1	0
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		
12		
13		
14		
15		
16		
17		
18		
19		
20		
21		
22		
23		
24		
25		
26		
27		
28		
29		
30		

Score OSDI :

MMSE

CAS			
	Pas de problème	Quelques problèmes	Problèmes sérieux
Q1	0	1	2
Q2	0	1	2
Q3	0	1	2
Q4	0	1	2
Q5	0	1	2
Q6	0	1	2
Q7	0	1	2
Q8	0	1	2

1	1	0
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		
12		
13		
14		
15		
16		
17		
18		
19		
20		
21		
22		
23		
24		
25		
26		
27		
28		
29		
30		

Score CAS :

Score CAS :

IADL		
	1	0
Q1		
Q2		
Q3		
Q4		
Q5		
Q6		
Q7		
Q8		
Q1		
Q2		
Q3		
Q4		
Q5		
Q6		

Rétention urinaire
 Oui
 Non

Chutes : (6 mois)
 Oui
 Non

Hospitalisations (6 mois)
 Oui
 Non

IADL		
	1	0
Q1		
Q2		
Q3		
Q4		
Q5		
Q6		
Q7		
Q8		
Q1		
Q2		
Q3		
Q4		
Q5		
Q6		

Rétention urinaire
 Oui
 Non

Chutes : (6 mois)
 Oui
 Non

Hospitalisations (6 mois)
 Oui
 Non

Score IADL :

Score IADL :

Patient :

Score MMSE :

Patient :

Score MMSE :

Données sociodémographiques

Nom et prénom :

Âge :

État civil :

Marié Célibataire Veuf(ve) Divorcé

Niveau d'étude :

Non scolarisé Primaire Moyen

Secondaire Universitaire

Activité professionnelle :

Libérale Publique Retraité Chômage

Données sociodémographiques

Nom et prénom :

Âge :

État civil :

Marié Célibataire Veuf(ve) Divorcé

Niveau d'étude :

Non scolarisé Primaire Moyen

Secondaire Universitaire

Activité professionnelle :

Libérale Publique Retraité Chômage

Données Thérapeutiques

Motif de consultation :

Pathologie(s)	DCI et posologie

Données Thérapeutiques

Motif de consultation :

Pathologie(s)	DCI et posologie

Résumé

Les effets indésirables anticholinergiques et la charge anticholinergique représentent des facteurs de risque modifiables au sein de la population gériatrique. En Algérie, aucune étude 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 cette étude était de démontrer l'effet de la prise de médicaments définis comme anticholinergiques sur la survenue d'effets indésirables centraux et périphériques chez des personnes âgées avec comorbidités psychiatriques. Quarante et un patients âgés ont été recrutés dans la Wilaya de Tlemcen pendant une période de cinq mois dans le cadre d'une étude transversale à visée analytique. Les données ont été recueillies par des questionnaires et des tests physiques évaluant les effets indésirables anticholinergiques, réalisés directement auprès des patients. Un score anticholinergique a été attribué à chaque patient, établi à l'aide de l'échelle CIA. Parmi les sujets âgés recrutés, 78 % présentaient une charge anticholinergique élevée. Les résultats statistiques ont montré que la constipation, la sécheresse buccale et la dépendance fonctionnelle étaient associées à la variation du score CIA. Parmi les facteurs sociodémographiques liés à la variation du score CIA, on retrouve le genre. L'élaboration et la mise en place d'études à grande échelle s'imposent pour permettre une intervention pharmaceutique efficace face à l'exposition aux anticholinergiques.

Mots Clés: effets indésirables anticholinergiques, charge anticholinergique, population gériatrique, psychiatrie, intervention pharmaceutique.

Abstract

Anticholinergic side effects and anticholinergic burden are modifiable risk factors in the geriatric population. In Algeria, no study has addressed this issue. Assessing patient exposure could improve their management. The primary objective of this study was to demonstrate the effect of taking medications defined as anticholinergic on the occurrence of central and peripheral side effects in elderly people with psychiatric comorbidities. Forty-one elderly patients were recruited in the Wilaya of Tlemcen over a five-month period as part of an analytical cross-sectional study. Data were collected through questionnaires and physical tests evaluating anticholinergic side effects, conducted directly with the patients. An anticholinergic score was assigned to each patient, established using the CIA scale. Among the elderly subjects recruited, 78% had a high anticholinergic burden. Statistical results showed that constipation, dry mouth, and functional dependency were associated with variations in the CIA score. Among the sociodemographic factors related to variations in the CIA score, gender was identified. The development and implementation of large-scale studies are necessary to enable effective pharmaceutical intervention in response to anticholinergic exposure.

Keywords: anticholinergic side effects, anticholinergic burden, geriatric population, psychiatry, pharmaceutical intervention.

المخلص

تمثل الآثار الجانبية المضادة للكولين والعبء المضاد للكولين عوامل خطر قابلة للتعديل لدى السكان المسنين. في الجزائر، لم تتناول أي دراسة هذه المشكلة. يمكن أن يساهم تقييم تعرض المرضى في تحسين إدارة حالتهم. كان الهدف الرئيسي من هذه الدراسة هو إثبات تأثير تناول الأدوية التي تُعرّف بأنها مضادة للكولين على حدوث الآثار الجانبية المركزية والطفوية لدى كبار السن الذين يعانون من اعتلالات نفسية مصاحبة. تم تجنيد واحد وأربعين مريضاً مسناً في ولاية تلمسان على مدى فترة خمسة أشهر كجزء من دراسة مقطعية تحليلية. تم جمع البيانات من خلال استبيانات واختبارات جسدية لتقييم الآثار الجانبية المضادة للكولين، أجريت مباشرة مع المرضى. تم تخصيص درجة مضادة للكولين لكل مريض، تم تحديدها باستخدام مقياس عبء مضادات الكولين. من بين المرضى المسنين المجندين، كان 78٪ منهم يعانون من عبء مضاد للكولين مرتفع. أظهرت النتائج الإحصائية أن الإمساك، وجفاف الفم، والاعتماد الوظيفي كانت مرتبطة بتغيرات درجة عبء مضادات الكولين. من بين العوامل الاجتماعية الديموغرافية المتعلقة بتغيرات درجة عبء مضادات الكولين، تم تحديد الجنس. يتطلب تطوير وتنفيذ دراسات واسعة النطاق لتمكين تدخل صيدلاني فعال استجابةً للتعرض لمضادات الكولين.

الكلمات المفتاحية: الآثار الجانبية المضادة للكولين، العبء المضاد للكولين، السكان المسنين، الطب النفسي، التدخل الصيدلاني.