

## Les Pathologies les plus fréquentes du sujet âgé



**Pr R. Mahmoudi**

PU-PH Médecine Interne – Gériatrie et Biologie du Vieillissement

Service de médecine interne et gériatrie aiguë – CHU Reims

Unité de recherche EA 3797 Vieillissement – Fragilité

Université Reims Champagne Ardenne

Centre Mémoire Ressources et Recherche Champagne Ardenne

Unité de Coordination Oncogériatrie Champagne Ardenne

[rmahmoudi@chu-reims.fr](mailto:rmahmoudi@chu-reims.fr)



## Introduction

- ☐ De qui parle-t-on ?
  - La personne âgée
  - **Quelles spécificités ?**
  - Quel raisonnement ?
- ☐ Pathologies les + fréquentes ???
- ☐ Syndromes gériatriques
- ☐ Iatrogénie / EIM / psychotropes/Antichol
- ☐ Conclusion

R. MAHMOUDI, DES Pharmacie, Reims le 14 Mars 2019

2

## Généralités: Le Sujet âgé ?

- ☐ Selon l'OMS  $\Rightarrow$  PA > 65 ans.
- ☐ Sur le plan social  $\Rightarrow$  la vieillesse  $\Leftrightarrow$  âge de cessation d'activité professionnelle (entre 55 et 65 ans) !!!
- ☐ Dans les services et institutions destinées aux PA, l'âge est en moyenne de 85 ans.
- ☐ National Institut of Aging, 1984 : (USA)
  - Young old (jeune vieux) : 65-74 ans
  - Old Old (vieux vieux) : 75-84 ans
  - Oldest Old-Very old (très très vieux) : 85 ans et plus

Jeandel C. Vieillesse et Santé. Les différents parcours du vieillissement. Sève. 2005;25-35.  
Lutzler P et al. Les mécanismes du vieillissement. Phytothérapie. 2005(2):53-6.

R. MAHMOUDI, DES Pharmacie, Reims le 14 Mars 2019

3

## Généralités Pourquoi s'intéresse t on au vieillissement?

- 1<sup>er</sup> Janvier 2009: 64.3 M d'habitants en France
  - $\Rightarrow$  5.6 M > 75 ans (8,7%)
- personnes > 75 ans 4%  $\rightarrow$  8%
- **espérance de vie H: 77.5 ans**
  - F: 84.3 ans
- L'arrivée aux âges avancés de la génération du baby-boom + allongement de l'EV à la naissance (1/4 d'année de vie gagnée par an depuis les années 1950)
- **↓ de la mortalité cardiovasculaire**
  - $\Rightarrow$  ↑ du nombre de PA  $\Rightarrow$  Vieillesse de la population

## Le Vieillessement... Une évidence épidémiologique

R. MAHMOUDI, DES Pharmacie, Reims le 14 Mars 2019

4

## Sujets âgés (SA): Quelles spécificités ???

R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

5

## SA : Quelles Spécificités ?

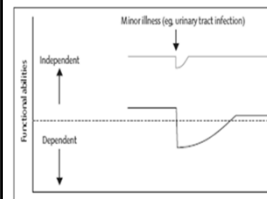


Figure 1: Vulnerability of frail elderly people to a sudden change in health status after a minor illness

Clegg et al. Lancet 2013

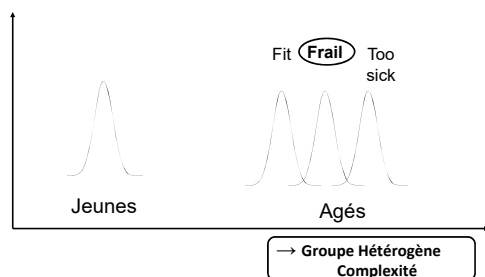
R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

6

- Pas la même robustesse face à un événement
- Certains SA sont + fragiles que d'autres

Hétérogénéité

## SA : Quelles Spécificités ?



R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

7

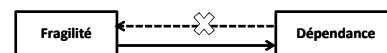
## Fragilité du SA

### □ Syndrome clinique

- Vulnérabilité au stress : anémie, infection, iatrogénie etc...

### □ Marqueur du risque de mortalité et d'événements péjoratifs

- Chutes, perte d'indépendance, hospitalisation, institutionnalisation



### □ Plusieurs modèles

- **Unidomaine : Modèle de Fried** (sarcopénique)
  - ↓ de la force, de la fonction et de l'endurance musculaire
- **Multi domaine** : intégration de **plusieurs domaines** : thymie, cognition, nutrition, social...

Morley et al. J Am Med Dir Assoc 2013

Mahmoudi et al. Maturitas 2017.

R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

8

## « FRAGILITÉ » ???

FRIED L et al In: HAZZARD W New York 1998: 1387-1402

**VULNÉRABILITÉ liée à l'âge,  
résultant à la fois de**

**↓ RÉSERVES PHYSIOLOGIQUES**

**et de**

**l'IMPOSSIBILITÉ pour l'organisme  
de FAIRE FACE AU STRESS**

Fried LP et al. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001

Rockwood et al. CMAJ 2005

R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

9

## En pratique: Comment évaluer la fragilité du sujet âgé?

### ☐ Deux approches :

Phénotype de fragilité = unidomaine	Fragilité globale = multidomaine
Vitesse de marche	Mobilité
Faiblesse musculaire	AVQ
Sentiment d'épuisement	Incontinence
Perte de poids	Déclin cognitif
Faible activité physique	
<i>Robuste : aucun critère</i> <i>Pré-fragile : 1 à 2 critères</i> <i>Fragile : 3 critères et plus</i>	

Fried LP et al. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001

Rockwood et al. CMAJ 2005

R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

10

## En pratique: Comment évaluer la fragilité du sujet âgé?

Appendix 1: List of variables used by the Canadian Study of Health and Aging to construct the 70-item CSHA Frailty Index

- Changes in everyday activities
- Head and neck problems
- Poor muscle tone in neck
- Problems getting dressed
- Problems with bathing
- Problems carrying out personal grooming
- Urinary incontinence
- Tussling problems
- Bulb difficulties
- Rectal problems
- Gastrointestinal problems
- Problems cooking
- Sucking problems
- Problems getting out alone
- Impaired mobility
- Musculoskeletal problems
- Brakiness of the limbs
- Poor muscle tone in limbs
- Poor limb coordination
- Poor coordination, mark
- Poor standing posture
- Irregular gait pattern
- Falls
- Mood problems
- Feeling sad, blue, depressed
- History of depressed mood
- Tiredness all the time
- Depression (clinical impression)
- Sleep changes
- Restlessness
- Memory changes
- Short-term memory impairment
- Long-term memory impairment
- Changes in general mental functioning
- Onset of cognitive symptoms
- Clonidine or delirium
- Parosid lesions
- History relevant to cognitive impairment or loss
- Family history relevant to cognitive impairment or loss
- Impaired vibration
- Tremor at rest
- Postural tremor
- Intention tremor
- History of Parkinson's disease
- Family history of degenerative disease
- Seizures, partial complex
- Seizures, generalized
- Syncope or blackouts
- Headache
- Cardiovascular problems
- History of stroke
- History of diabetes mellitus
- Arterial hypertension
- Peripheral pulses
- Cardiac problems
- Myocardial infarction
- Arrhythmia
- Congestive heart failure
- Lung problems
- Respiratory problems
- History of thyroid disease
- Thyroid problems
- Skin problems
- Malignant disease
- Breast problems
- Abdominal problems
- Presence of areol reflex
- Presence of the palmonental reflex
- Other medical history

0 → 1

R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

11

## En pratique: Comment évaluer la fragilité du sujet âgé?

### ☐ Autres méthodes d'évaluation de la fragilité du sujet âgé:

- Grille SEGAm
- Outil de repérage du Gérontopôle de Toulouse

Mahmoudi et al. J Nutr Health Aging. 2014  
Mahmoudi et al. Arch Gerontol Geriatr. 2017

R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

12

### En pratique: Comment évaluer la fragilité du sujet âgé?

Âge	74 ans ou moins	Entre 75 et 84 ans	85 ans ou plus
Provenance	Domicile	Domicile + aides	FL ou EHPAD
Médicaments	≤ 3 médicaments	4 à 5 médicaments	≥ 6 médicaments
Humeur	Normale	Parfois anxiéux ou triste	Déprimé
Perception de sa santé	Meilleure santé	Santé équivalente	Moins bonne santé
Chute dans les 6 derniers mois	Aucune chute	1 chute sans gravité	Chutes multiples ou 1 chute compliquée
Nutrition	Poids stable	Perte d'appétit nette depuis 15 jours ou perte de poids (3Kgs en 3 mois)	Dénutrition franche
Maladies associées	Absence de maladie connue et traitée	De 1 à 3 maladies	> 3 maladies
AIVQ	Indépendance	Aide partielle	Incapacité
Mobilité	Indépendance	Soutien	Incapacité
Continence	Continence	Incontinence occasionnelle	Incontinence permanente
Prise de repas	Indépendance	Aide ponctuelle	Assistance complète
Fonctions cognitives	Normales	Peu altérées	Très altérées
TOTAL			

Score ≤ 8 : Peu fragile  
8 < Score ≤ 11 : fragile  
Score ≥ 11 : Très fragile

Schouardts et al. Revue de Gériatrie : 2004.  
Mahmoudi et al. J Nutr Health Aging. 2014  
Mahmoudi et al. Arch Gerontol Geriatr. 2017

FL = Foyer logement

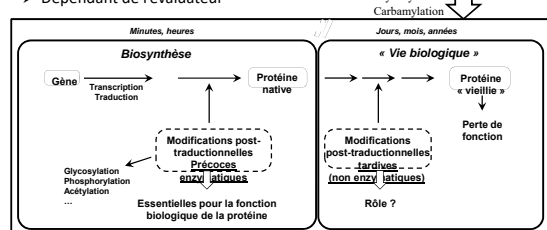
R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

13

### Fragilité du SA Les marqueurs biologiques ?

#### ❑ Pourquoi ?

- EGS : chronophage (1h30-3h)
- Subjectivité
- Dépendant de l'évaluateur

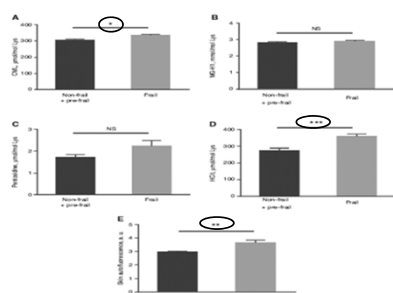


Mahmoudi et al. Clin Chem Lab Med 2019

R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

14

### Fragilité du SA Les marqueurs biologiques ?



Mahmoudi et al. Clin Chem Lab Med 2019

R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

15

### Fragilité du SA Les marqueurs biologiques ?

Table 2: Multivariate analysis of factors independently associated with frailty for different levels of variation of the explanatory variables.

Variable	Unit	OR	95% CI	p-Value
CML, μmol/mol Lys	1	1.004	1.000-1.008	ns
	100	1.419	0.997-2.055	ns
	250	1.882	0.938-3.773	ns
Pentosidine, μmol/mol Lys	1	1.080	0.939-1.241	ns
	2	0.83	0.434-1.590	ns
	5	4.02	0.827-19.55	ns
MG-H1, μmol/mol Lys	1	0.929	0.639-1.350	ns
	3	0.779	0.421-1.440	ns
HcIt, μmol/mol Lys	1	1.003	1.000-1.005	0.016
	100	1.259	1.024-1.547	0.029
	250	1.684	1.081-2.624	0.021
SAF, arbitrary units	1	1.775	1.238-2.546	0.002
	1.5	1.794	1.156-2.785	0.009
	3	1.903	1.153-3.141	0.012

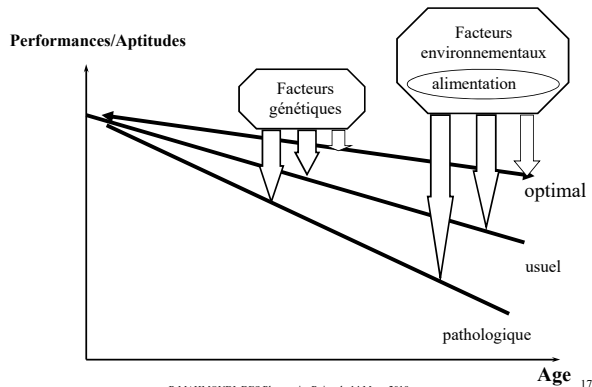
CML, carboxymethyllysine; MG-H1, methylglyoxal-hydroimidazolone-1; HcIt, homocitrulline; SAF, skin autofluorescence; OR, odds ratio; 95% CI, 95% confidence interval. \*Model adjusted for age, glomerular filtration rate, albumin, TSH, smoking status, diabetes mellitus and C-reactive protein. ns, not significant.

Mahmoudi et al. Clin Chem Lab Med 2019

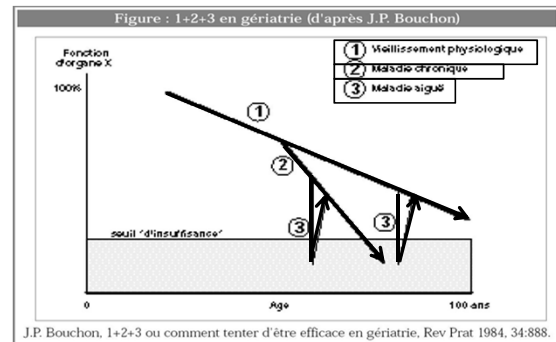
R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

16

## Le Vieillissement...Un phénomène hétérogène



## SA : quel raisonnement ? +++



### Modèle de Bouchon

ex. : (1) Vieillesse + (2) Maladie Chronique sur (3) Maladie Aiguë

R. MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

18

## Qu'y a-t-il de spécial chez les SA ? (Rubenstein 2001)

- Diminution des réserves physiologiques associées à l'âge  
→ **Vieillesse** → **Modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (1)**
- Fréquence des maladies chroniques (IR, cardiopathies) **(2)**  
particulièrement sensible à la iatrogénie **(2)**
- Interaction fréqtes et multiples entres maladies chroniques (≈40% des SA de + de 80 ans présentent une affection cardiovx) et (≈ 20% des TNC)  
→ fréquence et Atypies de présentation de la iatrogénie **(3 : exemple de la iatrogénie→ révélée par un Syndrome confusionnel aigu)**

R. MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

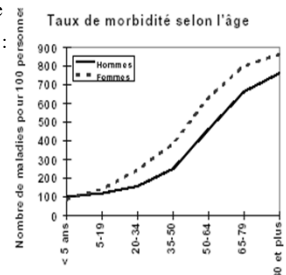
19

## Un nombre de pathologies qui augmente !

En moyenne, chaque personne âgée déclare 7,6 maladies un jour donné :

- 6,8 pour les hommes
- 8,1 pour les femmes

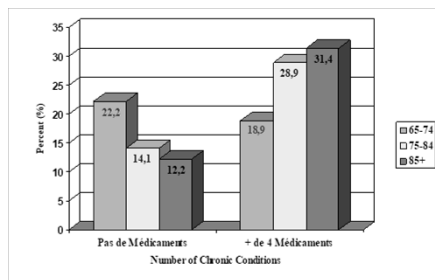
La progression avec l'âge très rapide chez les adultes, se ralentit chez les octogénaires



R. MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

20

### Un âge élevé, un vieillissement hétérogène... mais pas seulement !



• Sujets Agés

• Polypathologies-Polymédication

Gériatre

R. MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

21

### Les Pathologies les plus fréquentes du sujet âgé ?



### Les Syndromes gériatriques ?

R. MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

22

### Les Syndromes gériatriques ?

Syndrome gériatrique (SG) = une situation de santé définie par 4 critères

1. Sa fréquence augmente fortement avec l'âge (et/ou observée seulement chez des sujets âgés)
2. Elle résulte de facteurs multiples et divers, dont
  - des facteurs favorisants (chroniques), incluant les effets du vieillissement
  - des facteurs précipitants (aigus ou intermittents)
3. Elle a pour conséquences fréquentes un risque de perte d'indépendance fonctionnelle et/ou d'entrée en institution
4. Sa prise en charge est multifactorielle (intervention multicomposante) et requiert une approche globale et holistique du patient

R. MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

23

### Les « Pathologies » les plus fréquentes du SA

- Démences, dépression, Σd confusionnel et TDC
- Σd de glissement ?
- Iatrogénie
- Chutes- Dénutrition- Troubles de la marche et de l'équilibre
- Σd d'immobilisation-État grabataire
- Troubles mictionnels
- Douleurs (Aigues, chroniques)
- Maladies infectieuses (pneumopathies, inf urin)

⇒ **Cascade**

R. MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

24

## Les Démences

25

## Introduction (1)

- Dégénératifs??
- Distinction entre  $\perp$  et pathologique chez le SA:  
+++
- Maladies dégénératives  $\Rightarrow$  seul facteur causal identifié = Ecoulement du temps ???  
(insatisfaisante)
- Seuls certains SA sont atteints de maladies et à des âges différents!!!

R MAHMOUDI DES Pharmacie, Reims le 14 Mars 2019

26

## Introduction (2) Processus dégénératifs ??

- Auditifs (presbycousie...)
- Visuels (Cataracte, DMLA, Glaucome...)
- Arthrose
- Athérosclérose...
- Démences+++
- .....

R MAHMOUDI DES Pharmacie, Reims le 14 Mars 2019

27

## Plus d'un Siècle d'histoire!

☐ **Augusta D 51 ans:** admise à l'hôpital des maladies mentales et épileptiques de Francfort le 25 Novembre 1901.

☐ **Le cas Augusta D:** Hallucinations A, inaptitude sociale?, DTS, Troubles de la compréhension, Paranoïa...

☐ DCD le 08 avril 1906 à Francfort.

☐ Le 4 novembre 1906: 37<sup>e</sup> Conférence des psychiatres allemands à Tübingen  $\rightarrow$  Présentation du « cas » par Alois Alzheimer à l'initiative de Emil Kraepelin.



- 1 A. Alzheimer, *Neurologisches Centralblatt*, 23, 1129, 1906.  
2 E. Kraepelin, *Psychiatrie - Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*, Leipzig, Barth, 593, 1910.  
3 G. Pernst, « Über klinisch und histologisch eigenartige psychische Erkrankungen des späteren Lebensalters » In F. Nissl, A. Alzheimer eds, *Histologische und Histopathologische Arbeiten*, Jena, Verlag G. Fischer, 297, 1909.  
4 A. Alzheimer, *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychiatrisch-Gerichtliche Medizin*, 64, 146, 1907.  
5 F. Bonfiglioli, *Riv. Sper. Freniatria*, 34, 196, 1908.  
6 O. Fischer, *Monatsschr. Psychiatr. Neurol.*, 22, 361, 1907.  
7 A. Alzheimer, *Zeitschrift für die Gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 4, 356, 1911.

R MAHMOUDI DES Pharmacie, Reims le 14 Mars 2019

28

## Plus d'un Siècle d'histoire!

□ 1907: 1<sup>ère</sup> Publication « Une maladie caractéristique grave du cortex cérébral ». Il décrit, sans la nommer, « une femme de 51 ans » qui présentait « parmi les premiers symptômes de sa maladie, un fort sentiment de jalousie envers son mari. Elle montra très vite des signes de dégradation importante de la mémoire ; elle était désorientée, elle déplaçait les objets n'importe où dans son appartement et les cachait. Parfois elle avait l'impression que quelqu'un cherchait à la tuer, ce qui la faisait hurler. Elle mourut après quatre ans et demi de maladie. »



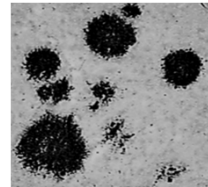
□ Environnement sécurisant + Chloroforme

4 A. Alzheimer, Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychisch-Gerichtliche Medizin, 64, 146, 1907.

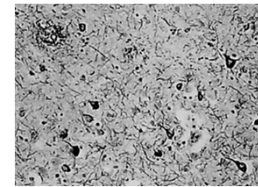
R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

29

## Les lésions Neuropathologiques



Dépôts amyloïdes  
Aβ42



DNE  
Tau- TauP

MALADIE D'ALZHEIMER

30

## A presenilin 1 mutation in the first case of Alzheimer's disease

1<sup>ère</sup> surprise : Auguste D était ε3/ε3 pour le gène de l'apo E, ce qui indique l'absence du facteur de risque majeur que représente l'allèle ε4.

2<sup>ème</sup> surprise : il existait une substitution T → C en position 526 sur l'exon 6 du gène de la PSEN1. Les auteurs développent les arguments qui leur permettent d'affirmer que cette mutation n'est pas un simple polymorphisme mais est bien pathogène et donc responsable de la maladie.

➤ DNE + importante, quasiment le double que dans les formes sporadiques.

➤ Perte neuronale + rapide → brève évolution de la maladie d'Auguste D.

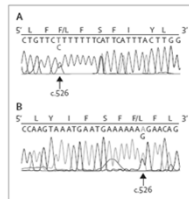


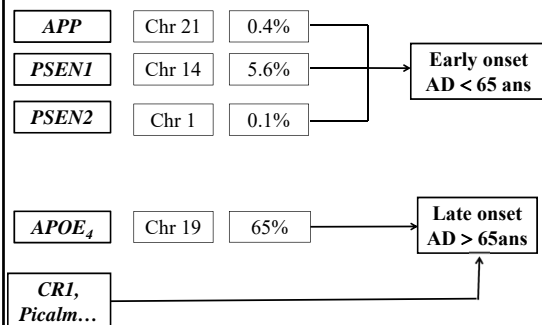
Figure: Sequence chromatograms of 28 bp of exon 6 of PSEN1 in DNA extracted from brain samples of Auguste Deter. Sequencing detected a c.526T → C substitution. Both the sequence of the forward strand (A) and the sequence of the reverse strand (B) are shown. The resulting amino acid change, Presenilin1, is indicated (P1). The slight compressions at positions c.533 and c.537 were resolved on the reverse strand.

Ulrich Müller, Pia Winter, Manuel B Graeber  
Lancet Neurol, Vol 12 February 2013:129-30.

R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

31

## Les MA ou la MA?



R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

32



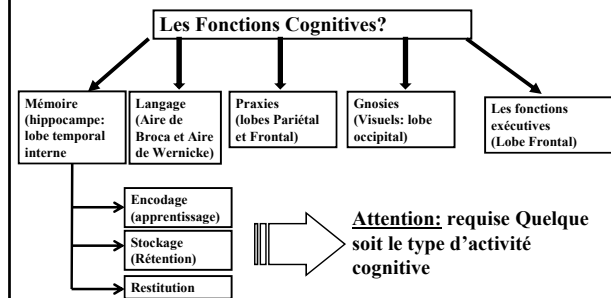
## Les démences

- Démence (*du latin demens*) = détérioration progressive du fct mental.
- Cette altération peut toucher:
  - les fonctions cognitives (mémoire, attention, langage, gnosies, praxies, raisonnement, jugement...)
  - les fonctions non cognitives (personnalité, affects, conduites sociales...).
- Entravant l'autonomie dans la VQ, en relation avec une affection cérébrale.

R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

33

## Les Fonctions Cognitives



R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

34

## Classification des démences (I)

- **Démences primaires:**
  - **Dégénératives**
    - MA
    - DFT
    - DCL
    - MPI
    - Maladie de Creutzfeldt-Jakob
    - Autres démences très rares
  - **Vasculaires**
    - ✓ DEMENCE POST-AVC
    - ✓ ETATS LACUNAIRES

R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

35

## Classification des démences (II)

- **Démences secondaires:**
  - Dysthyroïdie
  - Carence en vitamine B12
  - Dyscalcémie
  - Causes toxiques (OH, mds)
  - Maladies infectieuses
  - HPN
- **Démences mixtes:** Dégénératives + Vasculaires

R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

36

## La Maladie d'Alzheimer

- 60% des démences (la + fqte)
- Au moins 50% de non diagnostic...
- Durée de la maladie estimée à 10 ans (8-12 ans)
- Définition histologique/critères cliniques → Probable MA!
- Lésions histologiques: plaque amyloïde, dégénérescence neuro fibrillaire, raréfaction neuronale

R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

37

## Facteurs de risque non modulables

- => **Sexe**  
Sexe féminin risque multiplié par 1,54
- => **Niveau d'éducation**  
< 8 années risque multiplié par 2  
8-11 années risque multiplié par 1,48  
>11 années 1
- => **Facteurs génétiques**  
Risque multiplié de 4 à 8 pour l'allèle ε4 du gène De l'apolipoprotéine E

R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

38

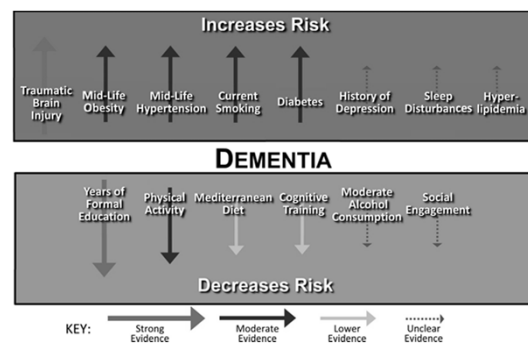
## Facteurs de risque modulables

- **Facteurs aggravants**  
Hypertension artérielle  
Traumatismes crâniens !!!
- **Facteurs protecteurs**  
Alcool ?  
Vitamine E  
Prise de certains médicaments (AINS, Statines) ??  
Maintien d'activités sociales et activités physiques

R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

39

## Facteurs de Risque (démences)

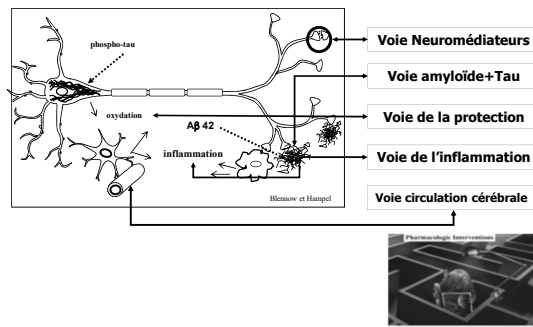


Baumgart et al, Alzheimer's Dement. 2015

R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

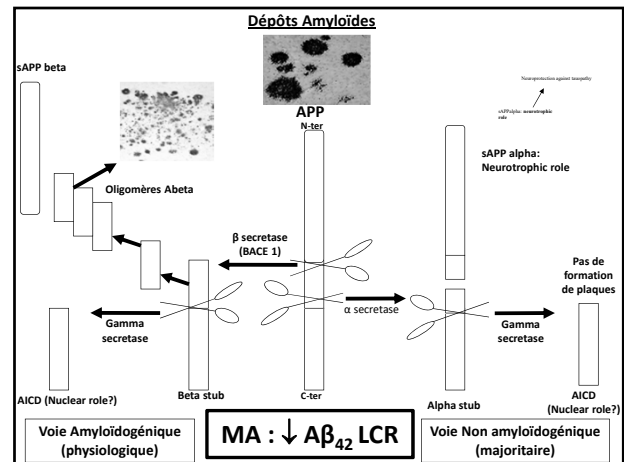
40

## Hypothèses Physiopathologiques



R MAHMOUDI DES Pharmacie, Reims le 14 Mars 2019

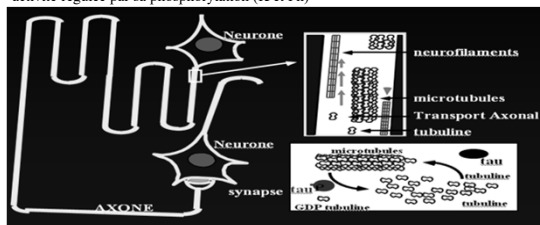
41



## DNF et protéines Tau (Tubulin-Associated Unit)

- Rôle physiologique de Tau
- composant normal du cytosquelette
- rôle de tau dans
  - ✓ la fixation du GTP à la tubuline
  - ✓ l'assemblage de la tubuline en microtubules
  - ✓ la stabilisation du cytosquelette
  - ✓ Croissance axonale et transport intraCell
- activité régulée par sa phosphorylation (K et Ph)

Tau = protéine intraneuronale associée aux microtubules. Très abondante dans le SNC et exprimée de manière prédominante au n des Axones  
Le gène de la protéine tau humaine est localisé sur le chr 17

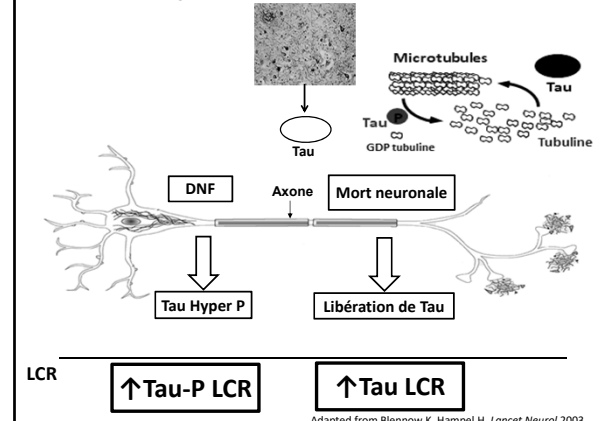


Phosphatase : Enzyme provoquant une déphosphorylation sur un acide nucléique

R MAHMOUDI DES Pharmacie, Reims le 14 Mars 2019

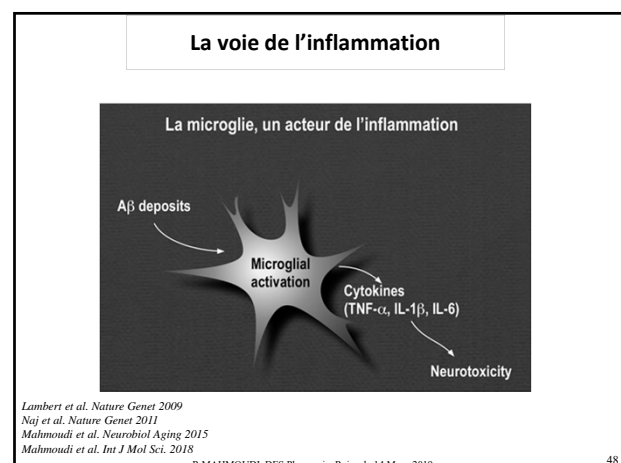
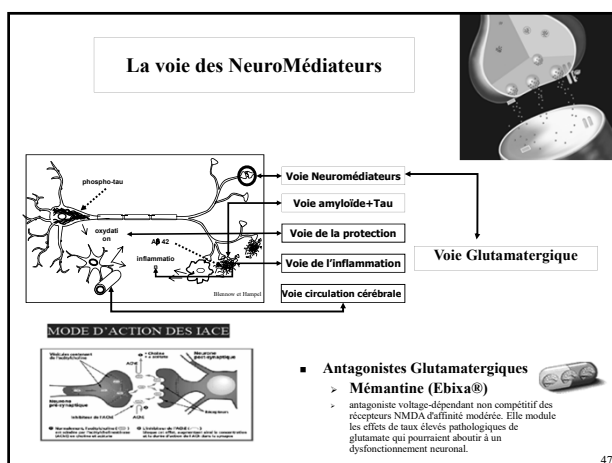
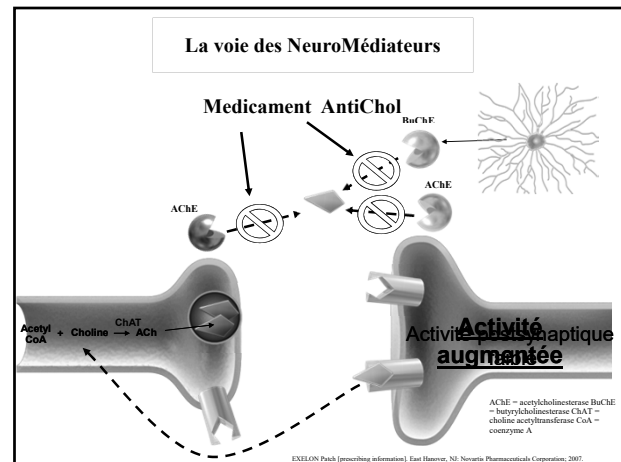
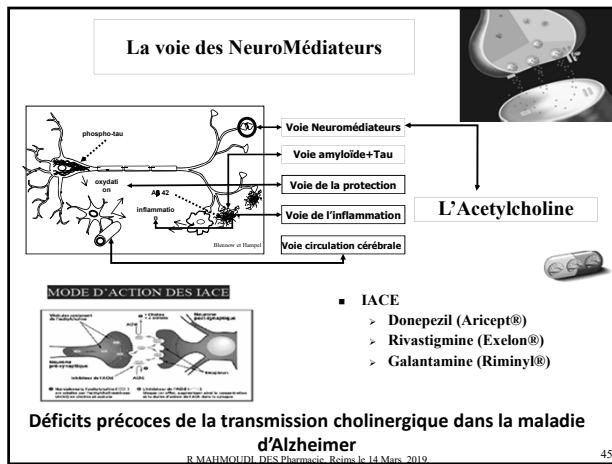
43

## Dégénérescence Neuro Fibrillaire (DNF)

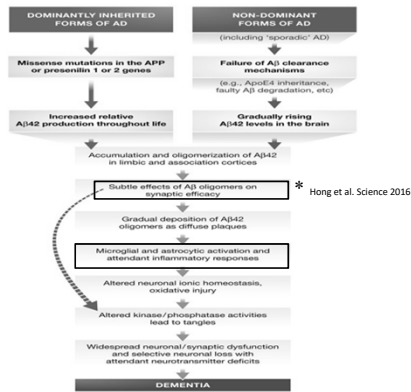


Adapted from Blennow K, Hampel H. Lancet Neurol 2003.

44



### La cascade Amyloïde: 25 ans plus tard

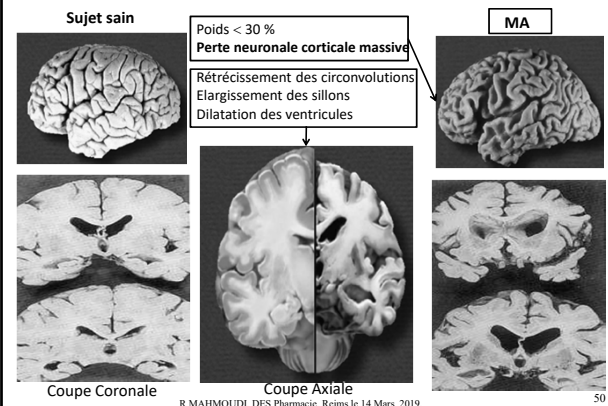


Selkoe DJ, Hardy J.  
The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. EMBO Mol Med. 2016

R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

49

### Maladie d'Alzheimer (aspects macroscopiques)



R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

50

### Modalités diagnostiques de la Maladie d'Alzheimer

- Ne reposent que sur des critères cliniques
- **UNE SEMEIOLOGIE PROGRESSIVE**
  - Phase initiale où dominent les troubles mnésiques
  - Phase d'état où s'exprime le syndrome aphaso-apraxo-agnosique
  - Phase terminale avec « démence » au sens français du mot

R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

51

### Maladie d'Alzheimer (DSM IV)

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

- Apparition de déficits cognitifs multiples:
  - Altération de la mémoire
  - Une ou plusieurs autres déficits cognitifs
    - Aphasie
    - Apraxie
    - Agnosie
    - Perturbation des fonctions exécutives (faire des projets, organiser, ordonner dans le temps, avoir une pensée abstraite..)

R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

52

## Maladie d'Alzheimer (DSM IV)

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

- Avec altération significative du fonctionnement social ou professionnel et représentant un déclin significatif par rapport au niveau antérieur
- Évolution caractérisée par un début progressif et un déclin cognitif continu

R. MAHMOUDI DES Pharmacie, Reims le 14 Mars 2019

53

## Les déficits cognitifs ne sont pas dus:

- À d'autres affections du système nerveux central vasculaires, Parkinson, Huntington, hématomate sous dural, hydrocéphalie à pression normale, tumeur cérébrale .....
- A des affections générales pouvant entraîner une démence: hypothyroïdie, carence en vitamine B12, folates, hypercalcémie, neurosyphilis, VIH
- A des affections induites par une substance toxique (OH, Mdts)
- La perturbation ne relève pas d'une confusion, d'une affection psychiatrique (dépression...)

R. MAHMOUDI DES Pharmacie, Reims le 14 Mars 2019

54

## Recommandations

- MMSE (Mini Mental State Examination de Folstein)
- Test de l'horloge
- Test des 5 mots
- Fluence verbale

R. MAHMOUDI DES Pharmacie, Reims le 14 Mars 2019

55

## MMSE (I)

### Mini Mental State Examination (MMSE) (Version consensuelle du GRECO)

Orientation \_\_\_\_\_ / 10

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.  
Quelle est la date complète d'aujourd'hui ? \_\_\_\_\_

Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posez les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

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 trouvons.

6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?\* ☐
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ? ☐
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?\*\* ☐
9. Dans quelle province ou région est située ce département ? ☐
10. A quel étage sommes-nous ? ☐

56

**MMSE (II)**Apprentissage

/ 3

Je vais vous dire trois mots : je vous voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure.

- |            |    |        |    |          |                          |
|------------|----|--------|----|----------|--------------------------|
| 11. Cigare |    | Citron |    | Fauteuil | <input type="checkbox"/> |
| 12. Fleur  | ou | Clé    | ou | Tulipe   | <input type="checkbox"/> |
| 13. Porte  |    | Ballon |    | Canard   | <input type="checkbox"/> |

Répéter les 3 mots.

Attention et calcul

/ 5

Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?\*

- |     |    |                          |
|-----|----|--------------------------|
| 14. | 93 | <input type="checkbox"/> |
| 15. | 86 | <input type="checkbox"/> |
| 16. | 79 | <input type="checkbox"/> |
| 17. | 72 | <input type="checkbox"/> |
| 18. | 65 | <input type="checkbox"/> |

Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander :  
Voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers ?\*\*

57

**MMSE (III)**Rappel

/ 3

Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandés de répéter et de retenir tout à l'heure ?

- |            |    |        |    |          |                          |
|------------|----|--------|----|----------|--------------------------|
| 11. Cigare |    | Citron |    | Fauteuil | <input type="checkbox"/> |
| 12. Fleur  | ou | Clé    | ou | Tulipe   | <input type="checkbox"/> |
| 13. Porte  |    | Ballon |    | Canard   | <input type="checkbox"/> |

58

**MMSE (IV)**Langage

/ 8

- |   |                                      |                          |
|---|--------------------------------------|--------------------------|
| Montrer un crayon.  | 22. Quel est le nom de cet objet ?*  | <input type="checkbox"/> |
| Montrer votre mouche.   | 23. Quel est le nom de cet objet ?** | <input type="checkbox"/> |
| 24. Ecoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET »*** |                                      | <input type="checkbox"/> |

Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « Ecoutez bien et faites ce que je vais vous dire :

- |  |                          |
|--|--------------------------|
| 25. Prenez cette feuille de papier avec votre main droite, | <input type="checkbox"/> |
| 26. Pliez-la en deux,                                      | <input type="checkbox"/> |
| 27. Et jetez-la par terre. »****                           | <input type="checkbox"/> |

Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractère : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :

- |                                  |                          |
|----------------------------------|--------------------------|
| 28. « Faites ce qui est écrit ». | <input type="checkbox"/> |
|----------------------------------|--------------------------|

Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :

- |  |                          |
|--|--------------------------|
| 29. « Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. »***** | <input type="checkbox"/> |
|--|--------------------------|

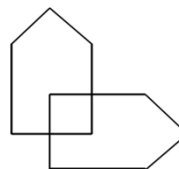
**« FERMEZ LES YEUX »**

59

**MMSE (V)**Praxies constructives

/ 1

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



60

## MMSE (VI)

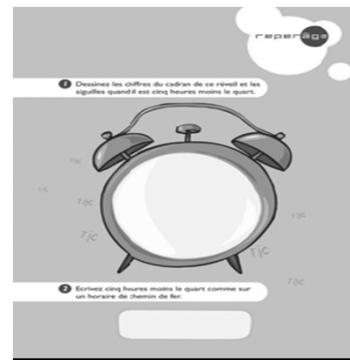
- Permet d'explorer et quantifier les troubles cognitifs
- Normes (26 à 29 selon le niveau d'éducation, - 1 pt après 80 ans)
- Score seuil 23/24 ???
- Sensibilité et spécificité variable selon pathologie ciblée (MA/DFT)
- N'explore pas toutes les fcts cognitives (fcts Exécutives?)
- Effet d'apprentissage
- Stade de sévérité

MMS	Degré de sévérité
3-9	Sévère
10-15	Modérément sévère
16-20	Modéré
21-30	Léger

R. MAHMOUDI, DES Pharmacie, Reims le 14 Mars 2019

61

## Test de l'horloge



62

## Épreuve des 5 mots de Dubois

- Montrer la liste, faire lire la liste, plus consignes  
MUSEE  
LIMONADE  
SAUTERELLE  
PASSOIRE  
CAMION
- TOTAL/10
  - score d'apprentissage sur 5
  - score de mémoire sur 5

R. MAHMOUDI, DES Pharmacie, Reims le 14 Mars 2019

63

## Les troubles du Langage

- Présents dans 40% des F débutantes.
- Progressivement
  - Manque du mot compensé par des périphrases
  - Puis troubles de la compréhension et de l'expression écrite
  - Puis désintégration de l'organisation du langage écrit et oral avec paraphasie
  - Puis mutisme

R. MAHMOUDI, DES Pharmacie, Reims le 14 Mars 2019

64



## Exploration des troubles du Langage

- Nommer des objets usuels (montre, stylo) ou moins usuels (stéthoscope)
- Établir des listes de mot par catégories (fluence verbale)
- Écrire une phrase
- Tests (DO 80...)

R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

65

## Les troubles Praxiques

- **Constants mais d'intensité et d'évolutivité Variables** (habituellement plus tardifs)

### ■ Exploration

- ▶ Praxie réflexive (imiter un geste complexe)
- ▶ Praxie constructive (réaliser un dessin complexe)
- ▶ Praxie idéatoire (mimer un geste du quotidien : planter un clou, se brosser les dents)
- ▶ Praxie idéomotrice (salut militaire, signe d'adieu sur un quai de gare)
- ▶ Praxie bucco-faciale (tirer la langue, claquer sa langue)

R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

66

## Les troubles Gnosiques

- **Habituellement plus tardifs**
  - Anosognosie (reconnaissance de ses propres troubles)
  - Prosopagnosie (reconnaissance des visages)

### ■ Exploration

- Perception des troubles par le malade « Cela vous gêne-t-il ? » => description de l'entourage
- Dénomination de personnages célèbres ou familiers à partir de photos (contexte culturel ++++)
- Tests

R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

67

## Les troubles des fonctions exécutives

- **Difficulté à réaliser** (anticipation, planification, réalisation) **une tâche plus ou moins complexe**
- => Retentissement sur la VQ

### ■ Exploration

- Interrogatoire (patient/entourage)
- Tests (Horloge, TMT A et B, Stroop...)

R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

68

## Les troubles du Jugement

- Difficulté puis incapacité à comprendre des situations abstraites
- Exploration par
  - Situations absurdes
  - Histoire du dernier wagon

R MAHMOUDI DES Pharmacie, Reims le 14 Mars 2019

69

## Les autres troubles

- Les troubles de l'autonomie
  - Explorées selon deux axes:
    - ✓ Les activités instrumentales de la vie quotidienne (IADL)
    - ✓ Les activités de la vie quotidiennes (ADL)
  - Index d'ADL de KATZ (Activity of Daily Living)
  - Index IADL de LAWTON (Instrumental Activity of Daily Living)
  - La Grille AGGIR (Autonomie Gériatrique Groupes Iso-Ressources)

R MAHMOUDI DES Pharmacie, Reims le 14 Mars 2019

70

## IADL de LAWTON (Instrumental Activities of Daily Living)

### Quatre Items:

- ✓ Utiliser le téléphone
- ✓ Utiliser les moyens de transports
- ✓ Gérer ses médicaments
- ✓ Gérer son budget

Score: 0 à 4  
4/4 = Dépendant  
0/4 = Autonome

Lawton, Gerontologist, 1969; 9:179-185

R MAHMOUDI DES Pharmacie, Reims le 14 Mars 2019

71

## IADL de LAWTON (Instrumental Activities of Daily Living)

Echelle d'activités instrumentales de la vie courante (IADL-LAWTON)

Informations données par :

- un membre de la famille :
- un membre de l'équipe :

Entourer la réponse qui correspond le mieux aux capacités du sujet (une seule réponse)

<b>Capacité à utiliser le téléphone</b>	0 = je me sers du téléphone de ma propre initiative, cherche et compose les numéros 1 = je compose un petit nombre de numéros bien connus 1 = je réponds au téléphone, mais n'appelle pas 1 = je suis incapable d'utiliser le téléphone
<b>Capacité à utiliser les moyens des transport</b>	0 = je peux voyager seul(e) et de façon indépendante (par les transports en commun, ou avec ma propre voiture) 1 = je peux me déplacer seul(e) en taxi, pas en autobus 1 = je peux prendre les transports en commun si je suis accompagné(e) 1 = transport limité au taxi ou à la voiture, en étant accompagné(e) 1 = je ne me déplace pas du tout
<b>Responsable pour la prise des médicaments</b>	0 = je m'occupe moi-même de la prise : dosage et horaire 1 = je peux les prendre moi-même, s'ils sont préparés et dosés à l'avance 1 = je suis incapable de les prendre moi-même
<b>Capacité à gérer son budget</b>	0 = je suis totalement autonome (gérer le budget, faire des chèques, payer des factures...) 1 = je me débrouille pour les dépenses au jour le jour, mais j'ai besoin d'aide pour gérer mon budget à long terme (planifier les grosses dépenses) 1 = je suis incapable de gérer l'argent nécessaire à payer mes dépenses au jour le jour

Score total (0 à 4) : ..... / 4  
Score aux 4 IADL = somme item téléphone + transport + médicaments + budget

72

## ADL de KATZ

(Activity of Daily Living)

### ➤ Activities of Daily Living - KATZ (1963)

- I) Toilette
- II) Habillage
- III) Utilisation des W.C.
- IV) Déplacements
- V) Continence
- VI) Alimentation

Score: 0 à 6  
6/6 = Autonome  
0/6 = Dépendant

Katz, J Gerontol. 1970;10(1):20-30

R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

73

## ADL de KATZ

(Activity of Daily Living)

ADL

<b>A - Soins personnels</b> (lavage, baignoire ou douche)	
Ne reçoit aucune aide (entre et sort seul de la baignoire et celle-ci est le moyen habituel de toilette)	1
Reçoit de l'aide pour laver certaines parties du corps (comme le dos ou une jambe)	0.5
Reçoit de l'aide pour laver plus d'une partie du corps	0
<b>B - Habillage</b> (prend les habits de l'annuaire et des bas, cad sous-vêtements, vêtements de dessus et fait manipuler les boutons ou les boutons)	
Prend les vêtements et s'habille complètement sans aide	1
Prend les habits et s'habille sans aide sauf pour les chaussures	0.5
Reçoit de l'aide pour prendre les habits et ou s'habiller ou reste partiellement ou totalement dépendant	0
<b>C - Aller aux toilettes</b> (va aux toilettes, se nettoie et ensuite arrange ses vêtements)	
Va aux toilettes, se nettoie et arrange ses vêtements sans aide (peut s'aider d'un support comme une cuvette, un distributeur, une chaise toilette et peut utiliser un bain ou une chaise percée)	1
Reçoit de l'aide pour aller aux toilettes	0.5
Ne va pas aux toilettes	0
<b>D - Déplacements</b>	
Se couche et se lève du lit aussi bien qu'il s'assoit ou se lève d'une chaise, sans aide (peut s'aider d'un support comme un distributeur ou une chaise)	1
Se couche ou se lève avec aide	0.5
Reste alité	0
<b>E - Continence</b>	
Contrôle parfaitement seul son élimination urinaire et fécale	1
Quelques petits accidents	0.5
N'assure pas seul le contrôle de son élimination urinaire et fécale, ou bien utilisation d'une sonde ou bien incontinence complète	0
<b>F - Alimentation</b>	
Mange sans aide	1
Mange seul mais a besoin d'une aide pour couper la viande ou pour brasser les tartines	0.5
Reçoit une aide pour manger ou est nourri partiellement ou totalement à l'aide d'une sonde ou de solides intraveineux	0

Score: 0 à 6  
6/6 = Autonome  
0/6 = Dépendant

R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

74

## AGGIR

(Autonomie Gériatrique Groupes Iso Ressources)

EVALUATION DEPENDANCE/AUTONOMIE A FAIRE COMPLETER PAR LE MEDECIN

PATIENT EXAMINÉ: ☐ Monsieur ☐ Madame

NOM: \_\_\_\_\_ PRENOM: \_\_\_\_\_

Situation: ☐ Chronique ☐ Temporaire

REPLIR SUIVANT LES CRITERES CI-DESSOUS		S	T	H	C	ou B	A
S = spontanément T = totalement							
H = habituellement C = correctement							
Résultat: A si oui pour 4 adjectifs							
B si oui pour 1 à 3 adjectifs							
C si non pour tous les adjectifs							
1	Cohérence : conserver et/ou se comporter de façon sensée						
2	Orientation : se repérer dans le temps, les moments de la journée et dans les lieux						
3	Toilette : s'habiller, se déshabiller, se présenter						
4	Habillage : s'habiller, se déshabiller, se présenter						
5	Alimentation : manger les aliments préparés						
6	Elimination : assurer l'hygiène de l'élimination						
7	Transferts : se lever, s'asseoir, se coucher						
8	Déplacements à l'intérieur du logement						
9	Avec ou sans canne, distributeur						
10	Déplacements à l'extérieur du logement						
11	A partir de la score d'entrée sans aide						
12	Communication à distance : utiliser les moyens de communication (téléphone, ordinateur...)						

Docteur, merci de vérifier que :  
- la situation chronique ou temporaire est bien renseignée,  
- toutes les cases sont cochées sans retours ni surcharges.

Veuillez, dater, signer et mettre votre tampon professionnel.

A \_\_\_\_\_ LE \_\_\_\_\_ SIGNATURE ET CACHET

R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

75

## AGGIR

(Autonomie Gériatrique Groupes Iso Ressources)

- **GIR1**: confinées au lit ou au fauteuil, perte de l'autonomie mentale, physique ou sociale. Présence indispensable et continue d'intervenants

- **GIR2**: confinées, fonctions mentales non totalement altérées et prise en charge pour la plupart des AVQ

- Fonctions mentales altérées, conservation des capacités motrices

- **GIR3**: conservation de l'autonomie mentale, partiellement de l'autonomie locomotrice mais nécessite aide quotidienne ou pluriquotidienne pour les soins corporels

- **GIR4**: nécessité d'aide pour les transferts, toilette et habillage ou sans problèmes de locomotion mais aide pour les soins corporels et les repas

- **GIR5**: aides ponctuelles pour la toilette, la préparation des repas et le ménage

- **GIR6**: pas de perte de l'autonomie

APA ⇒ GIR 1 à 4

R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

76

## Les Autres troubles : Les Troubles du Comportement

- ❑ Manifestations comportementales aiguës ou chroniques hors « des normes sociales établies »
  - La Norme?
  - Simple majoration des traits de caractère antérieurs?
- ❑ Plusieurs classifications :
  - Symptômes comportementaux et symptômes psychologiques (SCPD) +++
  - Troubles productifs et non productifs
  - TDC perturbateurs ou dangereux ou « symptômes neuroΨ » et TDC déficitaires ou de retrait (dépression, apathie) ++++

R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

77

## Les Troubles PsychoComportementaux

- ❑ Symptômes comportementaux ⇒ Observation du patient (Agité? Opposant?...)
- ❑ Symptômes psychologiques ⇒ Entretien (Dépression)
- ❑ TDC **Déficitaires** ou de retrait (dépression, apathie)
  - + frqt dans la MA,
  - survenue svt précoce dans l'évolution de la maladie
- ❑ TDC **perturbateurs** (opposition, agitation, agressivité, CMA, désinhibition, cris, idées délirantes, hallucinations, troubles du rythme veille/sommeil)
  - ❑ - frqt ????!
- ❑ Retentissement fonctionnel pour le patient et l'entourage.

R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

78

## Les Autres troubles Les Troubles du Comportement

### TDC perturbateurs

Tableau 1. Types de symptômes

Opposition	Attitude verbale ou non verbale de refus d'accepter des soins, de s'alimenter, d'assurer son hygiène, de participer à toute activité.
Agitation	Comportement moteur ou verbal excessif et inapproprié.
Agressivité	Comportement physique ou verbal menaçant ou dangereux pour l'entourage ou le patient.
Comportements moteurs aberrants	Activités répétitives et stéréotypées, sans but apparent ou dans un but inapproprié : déambulations, gestes incessants, attitudes d'agrippement, etc.
Désinhibition	Comportement inapproprié par rapport aux normes sociales ou familiales : remarques grossières, attitudes sexuelles incongrues, comportement impudique ou envahissant.
Cris	Vocalisations compréhensibles ou non, de forte intensité et répétitives.
Idées délirantes	Perceptions ou jugements erronés de la réalité, non critiqués par le sujet. Les thèmes les plus fréquents sont la persécution (vol, préjudice), la non-identification (délire de la présence d'un imposteur ou de sosies), l'abandon, la jalousie.
Hallucinations	Perceptions sensorielles sans objet réel à percevoir, alors que les illusions sont des déformations ou des interprétations de perceptions réelles. Elles sont le plus souvent visuelles.
Troubles du rythme veille/sommeil	Troubles de la durée, de la qualité du sommeil, mais aussi par une inversion du cycle nyctéméral, dépassant le cadre polyphasique du sommeil physiologique de la personne âgée.

R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

79

## Quelle démarche devant des TDC?

- ❑ 3 AXES:
  - Définir le TDC
  - Etiologie (Démences? Σd Conf, Ψ...)
  - PEC



R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

80

## AXE 1- ETAPES 2, 3 et 4

□ **ETAPE 1:** nature des troubles

□ **ETAPE 2 :** Le mode d'apparition

► **Trouble aigu (nouveau) ou chronique (habituel et connu)**

□ le caractère aigu évoque une origine + souvent organique (somatique ou neurologique)

□ **ETAPE 3 :** Mode d'évolution:

Fluctuations? « Sun downing », DCL?, Σd Conf?

□ **ETAPE 4:** Ses répercussions

► **Trouble dérangeant ou non :**

□ le patient le - dérangeant n'est pas le - grave

R.MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

81

## AXE 2: Etiologie (s)?

1/ Autres Démences? ⇒ SCPD

➤ Connue?

➤ Non Connue?

2/ Le SCA +++

3/ Pathologies Ψ?

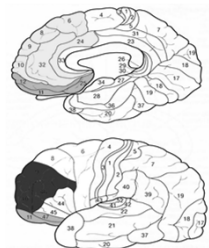
R.MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

82

## Les autres Démences

## Démence Fronto Temporale (DFT)

- 2ème cause de démence dégénérative (12 à 20%)
- Sujet plus jeune (début: 51-58 ans)
- 50% de formes familiales
- Ratio H/F =4/1
- Début comportemental
  - > Désinhibition (orbito frontale)
  - > Apathie (dorso latérale)
- peu de troubles mnésiques
  - > Mémoire épisodique préservée
- pas de troubles de l'orientation spatiale,
- ni des praxies
- Troubles du langage: manque du mot,
- persévération, écholalie



■ Cortex dorso-latéral  
■ Cortex fronto-orbitaire  
□ Cortex frontal interne

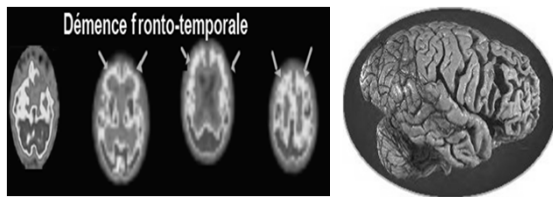
R.MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

84

## DFT Critères diagnostiques

### ■Imagerie:

- >TDM et IRM : atrophie frontale et temporale antérieure, parfois asymétriques
- >SPECT : hypoperfusion antérieure



R.MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

85

## Démence à corps de Lewy

- 7 à 30 % des cas de démences
- Pathologie « intermédiaire » entre Parkinson et Alzheimer
- Intervalle de temps court entre le parkinsonisme (60%) et la démence (Troubles Cognitifs puis Moteurs) → 1 an
- Les troubles mnésiques ne sont pas les 1er signes
- Troubles attentionnels, fonctions exécutifs et visuo spatiaux
- Fluctuations +++
- Hallucinations visuelles
- Un ou plus des symptômes du parkinsonisme

R.MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

86

## Critères de Mc Keith (1996)

révisés en 2005, 2017

- Au moins 2 des 3 caractéristiques majeures suivantes est requise pour le **diagnostic probable**, au moins 1 pour le diagnostic possible
  - Fluctuations cognitives avec variation attention, vigilance
  - Hallucinations visuelles récidivantes, précises
  - Syndrome parkinsonien spontané +++
- Troubles du comportements durant le sommeil paradoxal (Rapid Eye Movement ou REM) qui peuvent précéder le déclin cognitif.\*

\*McKeith et al, *Neurology* 2017

R.MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

87

## Symptômes en faveur du diagnostic de DCL

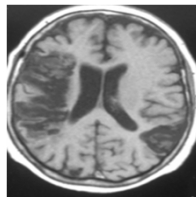
- **Chutes répétées**
- Syncopes
- Pertes de connaissance brèves
- Sensibilité aux neuroleptiques
- Idées délirantes systématisées
- **Hallucinations** autres que visuelles
- Le diagnostic est moins probable si: AVC ou autre affection expliquant le tableau clinique

R.MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

88

## La démence vasculaire

- 10 % des cas de démences
- Début brutal
- Notion AVC
- Signes neuro focaux
- Facteurs de risques cardio-vasculaire
- Imagerie: Hypodensité au TDM



R. MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

89

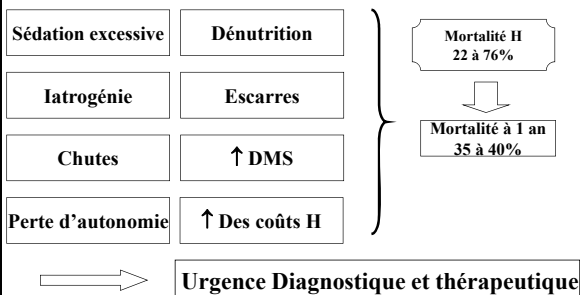
## AXE 2: Etiologie (s)? Le $\Sigma$ d Confusionnel Aigu

- 1/Les critères DSM-IV TR
  - A: Altération de la conscience avec diminution de la capacité à focaliser, maintenir ou changer le sujet de l'attention
  - B: Modification cognitive ou perturbation de la perception qui n'est pas mieux expliquée par une démence préexistante
  - C: Les troubles s'installent sur une courte période de temps et tendent à fluctuer au cours d'une journée
  - D: On peut identifier une cause organique dans l'histoire, l'examen clinique ou les investigations

R. MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

90

## Complications



Witlox J et al. JAMA. 2010; 304: 443-451.  
Inouye SK. N. Engl J Med. 2006; 355:1157-1165.  
Fong TG et al. Nat. Rev. Neurol. 2009; 210-220.  
Potter J et al. Clin. Med. 2006; 6: 303-308.  
McCluskey J. et al. Canadian Medical Association Journal. 2001; 575-583.

R. MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

91

## AXE 2: Le SCA → le distinguer des autres troubles cognitifs

	SCA	MA et $\Sigma$ d apparentés	Maladies $\Psi$ (dépression)
Troubles de la conscience	OUI +++	NON	NON
Début	Rapide (H,S)	Progressif (M, A)	Subaigu (S,M)
Fluctuation	OUI +++	NON sauf DCL, Dvx	NON
TDC	OUI	Possible (stades)	Possible
Réversibilité	OUI	Possible (selon étiologie)	Possible

R. MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

92

## AXE 2: Etiologie (s)? Le Sd Confusionnel Aigu

- Diagnostic différentiel démence
- Très difficile en urgence +++
- Attention un dément peut être confus: Démence = FDR
- 25% des patients confus sont finalement reconnus comme déments,
- 40% des patients déments entrent confus à l'hôpital
- Le SCA peut être un mode d'entrée dans la démence



Evaluation à distance de l'épisode aigu

R.MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

93

## AXE 2: Etiologie (s)? Le Sd Confusionnel Aigu

### PEC: facteurs déclenchants

- Infectieux (infection urinaire, pulmonaire, etc.)
- Médicamenteux (dont le sevrage en BZD)
- Cardiovasculaires (syndrome coronarien)
- Neurologiques (AVC, hématome sous-dural, épilepsie)
- Métaboliques et endocriniennes (DSH, hypoxie, etc)
- Psychiatriques (dépression, stress, deuil, etc)
- Toxiques (OH, monoxyde de carbone, etc.)
- Généraux (chirurgie, anesthésie générale, subocclusion, fièvre, contention, privation sensorielle, etc.)

R.MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

94

## AXE 2: Etiologie (s)? Le Sd Confusionnel Aigu

- **Facteurs de risque = F Favorisants ou prédisposants +++**
- Nombreux
  - A différencier de la cause ORGANIQUE qu'il faut chercher et qui peut parfois être évitée (fièvre, douleur...)
  - Non modifiables (âge, type de chirurgie, fracture, hospitalisation en urgence, terrain alcoolique...)
  - **Modifiables: +++**

R.MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

95

## AXE 2: Etiologie (s)? Le Sd Confusionnel Aigu

- **FDR modifiables**
  - 1) **Troubles cognitifs:**
    - Favoriser l'orientation : protocole d'OTS, tableau des noms de l'équipe, calendrier
    - Favoriser les activités stimulantes sur le plan cognitif : discussion sur les événements, jeux de mots...
  - 2) **Troubles du sommeil:**
    - Favoriser l'endormissement non pharmacologique : boisson chaude, musique, massages du dos
    - Favoriser le sommeil : réduction du bruit, Ø de surveillance systématique nocturne
  - 3) **L'immobilité:**
    - Mobilisation précoce : lever /exercices au lit, réévaluation des perfusions et dispositifs

R.MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

96



## AXE 2: Etiologie (s)? Le Sd Confusionnel Aigu

### • 4) Les troubles visuels:

- Corriger si possible
- vérifier le port des lunettes, l'appoint par loupe éclairante
- S'équiper : téléphone à large touche lumineuse, livres gros caract, sonnette

### 5) Les troubles auditifs:

- Corriger si possible : vérifier le port de prothèse, l'absence de bouchon de cerumen
- S'équiper : communiquer par écrit

### • 6) Déshydratation:

- Surveiller : Poids+++++++, prise orale, ionogramme
- Corriger précocement : notamment par l'encouragement oral

R.MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

97

## AXE 3: PEC

☐ Débuter par des mesures non médicamenteuses à compléter par un trt médicamenteux si ces mesures sont insuffisantes.

### ☐ Mesures non médicamenteuses

Favoriser l'apaisement : lieu approprié (éclairé) et adapté pour éviter le risque de fugue

- Attitude rassurante du personnel soignant
- Éviter l'obscurité totale durant la nuit
- Ne pas utiliser une contention physique en 1<sup>ère</sup> intention

### Préserver la communication :

- Prêter attention aux messages non verbaux (mimiques, gestes, etc.). Maintenir le + possible les appareils auditifs et visuels

R.MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

HAS, Mai 2009

98

## AXE 3: PEC

### Mesures non médicamenteuses

#### Éviter l'isolement :

- Ne pas systématiquement maintenir le patient alité et si possible favoriser la mobilisation physique

#### Plus spécifiquement aux urgences :

- Favoriser la présence de la famille et/ou de l'entourage
- Éviter la multiplicité des intervenants soignants
- Elimination urinaire et fécale : respecter et favoriser le degré d'autonomie fonctionnelle du SA en évitant d'imposer systématiquement au patient des protections
- Évaluer le bénéfice/risque de tous les actes invasifs
- Préférer la pose d'un cathéter veineux obturé à une perfusion « garde-veine »

R.MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

HAS, Mai 2009

99

## AXE 3: PEC

### Mesures non médicamenteuses

☐ La contention physique doit rester **exceptionnelle** et se limiter :

- Aux situations d'urgence médicale après avoir tenté toutes les solutions alternatives
- Afin de permettre les investigations et les traitements nécessaires et tant que le patient est dangereux pour lui-même ou pour autrui (réévaluation 3h)

☐ Une admission directe dans un secteur gériatrique sans passage par les urgences est aussi recommandée chaque fois qu'elle est possible.

R.MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

HAS, Mai 2009

100

### AXE 3: PEC

#### PEC Médicamenteuse

➤ Diagnostic et PEC des facteurs déclenchants ou précipitants et identification des F favorisant.

#### Traitement Symptomatique Médicamenteux

□ Dans quel cas?

- symptômes comportementaux sévères (agitation importante) ou émotionnels (anxiété sévère) ⇒ Souffrance
- symptômes mettant en danger le patient ou autrui ;
- symptômes empêchant des traitements ou des examens indispensables à la prise en charge.

**Aucun médicament n'a obtenu l'AMM pour l'indication « confusion aiguë de la personne âgée »!!!!**

R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

HAS, Mai 2009

101

### Get Home Message SCA

- La confusion aiguë est une urgence médicale qui nécessite un Δc étiologique rapide et une prise en charge médicale.
- Le traitement médicamenteux symptomatique ne doit pas être systématique. Il peut être nécessaire si les mesures non médicamenteuses sont insuffisantes en cas de symptômes :
  - comportementaux sévères (agitation importante) ou émotionnels (anxiété sévère), provoquant chez le patient une souffrance significative;
  - mettant en danger le patient ou autrui ;
  - empêchant des traitements ou des examens indispensables à la PEC.
- Le traitement médicamenteux doit être prescrit sur une durée courte et être régulièrement réévalué.

R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

102

### Prise en charge Démences

#### • ELLE EST MULTIDIMENSIONNELLE

...

- Annoncer du diagnostic
- Établir un plan d'aide (Organiser le RAD, aides financières, techniques et humaines)
- Accompagner la famille
- Sauvegarder les droits
- Coordonner les professionnels
- Rééducation motrice
- Optimiser les autres pathologies
- Traitement symptomatique des troubles cognitifs
- Traiter les troubles du comportement

R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

103

### Prise en charge (II)

#### • Traitement médicamenteux des troubles cognitifs (MA)

- Donepezil (Aricept®)
- Rivastigmine (Exelon®)
- Galantamine (Riminyl®)

#### ■ Traitement des TDC

- Médicaments variables selon le type de troubles
  - ✓ Dépression : IRS...
  - ✓ Agitation : Sédatifs, Neuroleptiques atypiques
  - ✓ Sommeil : Hypnotiques non BDZ
  - ✓ Anxiété : Sédatifs, BDZ à ½ vie courte

#### ■ Importance de la prise en charge non médicamenteuse +++

R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

104

### Recommandations (1)

- ☐ Choix du traitement pharmacologique en fonction
  - du symptôme cible
  - des risques d'effets secondaires / co-morbidités
  - Administration
    - Mono-thérapie
    - Start low-go slow
- ☐ Évaluation régulière du bénéfice
- ☐ Modifier un seul traitement à la fois
- ☐ Informer aidants des effets attendus / secondaires

R. MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

105

### Recommandations (2)

#### Ache +/- Mémantine:

Chez un patient pour lequel la prescription d'un traitement spécifique pour la MA n'a jamais été envisagée, celle-ci doit l'être dans le cadre de la PEC globale de la maladie en prenant en compte le rapport bénéfices/risques et dans le respect des AMM

R. MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

106

### Recommandations (3)

#### Psychotropes:

- ☐ peu d'études contrôlées
- ☐ Indications reposent sur un accord professionnel et sont le + souvent hors AMM
  - Antidépresseurs
  - Antipsychotiques classiques et atypiques
  - Anxiolytiques
  - Hypnotiques
  - Thymorégulateurs

R. MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

107

### Recommandations (4)

#### Les antidépresseurs

- Des épisodes dépressifs caractérisés peuvent se traduire par certains TDC : instabilité émotionnelle, anxiété, impulsivité, agitation ou idées délirantes. Les antidépresseurs sont indiqués dans ce cas ⇒ **antidépresseur sans effet cholinergique +++**
- Eviter ou limiter les coprescriptions, notamment à visée sédatrice, anxiolytique ou hypnotique.

R. MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

108

## Recommandations (5)

### Les antipsychotiques classiques et atypiques:

Actifs sur les signes psychotiques, ainsi que sur l'agitation et l'agressivité qui en découlent.

Les antipsychotiques classiques

⇒ risque + élevé de décès et d'AVC

Usage déconseillé chez les personnes atteintes de MA ou d'une maladie apparentée.

Usage fortement déconseillé dans la DCL +++

Table 3. AP mortality OR (model 3 and model 4)

Drug	OR	95% CI for OR
Haloperidol alone† 120 days	3.89*	6.45-11.45
Haloperidol alone† 0-30 days	11.54*	8.38-15.90
Haloperidol alone† 31-120 days	2.95*	4.25-4.93
Olanzapine alone†	1.27**	1.24-2.53
Risperidone alone†	2.50*	1.76-3.81
Perospirone alone†	1.95	1.51-4.21
Thioridazine alone†	1.95	1.12-3.41
Chlorpromazine alone†	3.02*	1.78-5.14
Mixed	5.32*	3.49-8.10
Mood stabilizers	1.82*	1.32-2.51
Diazepam/clonazepam	1.98*	1.48-2.65
Age	1.06*	1.04-1.08
Sex	2.32*	1.67-3.27

\*p < 0.001, \*\*p < 0.002; †AP dispensed alone with respect to other AP drugs in the study period.

Italy ANZP (2006): 40 981-986

R MAHMOUDI DES Pharmacie, Reims le 14 Mars 2019

109

## Recommandations (6)

### Les antipsychotiques classiques et atypiques:

Si prescription d'un antipsychotique ⇒ durée très limitée et à faible posologie : molécule la + étudiée: rispéridone à une posologie de (0,25 mg à 1 mg/j).

La clozapine (Leponex®) a une indication spécifique pour le « traitement des troubles psychotiques survenant au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson: nécessite une surveillance hématologique stricte (neutropénie+++)

R MAHMOUDI DES Pharmacie, Reims le 14 Mars 2019

110

## Recommandations (7)

### Les anxiolytiques

**BZD:** Prescription limitée aux situations de crise, de courte durée après correction des causes : somatiques, relationnelles, psychologiques ou iatrogéniques. molécules à demi-vie courte et sans métabolite actif.

Si arrêt envisagé ⇒ progressif.

**Les antihistaminiques** de type hydroxyzine (Atarax®) doivent être évités en raison de leur effet anticholinergique.

→ Premed

R MAHMOUDI DES Pharmacie, Reims le 14 Mars 2019

111

## Recommandations (8)

### ► Les hypnotiques

obéit aux mêmes recommandations que celles pour les anxiolytiques et leur usage doit être de courte durée.

Préférer des molécules à durée d'action courte (zopiclone). Risque d'hallucinations hypnagogiques ou diurnes chez les patients traités par zolpidem.

Les hypnotiques qui contiennent dans leur composition un NL (Théralène®, Noctran®, Mépronizine®) ne doivent pas être utilisés dans ce contexte.

### ► Les thymorégulateurs

Données actuellement insuffisantes pour recommander la prescription des thymorégulateurs (sels de lithium, carbamazépine, valproate, divalproate).

R MAHMOUDI DES Pharmacie, Reims le 14 Mars 2019

112

## Le Σd de glissement ???

113

## Σd de glissement ???

Terme employé depuis 1956 suite aux travaux de Thèse de J. Carrié

Concept purement français qui n'est pas reconnu par les Anglo-saxons

SA aux ATCDS médicaux chargés qui, après un épisode somatique aigu dont il se remet à peine, présente brutalement une **AE**G associée à une **opposition aux soins** et d'une **volonté de mourir**

Cet état s'aggrave inexorablement alors qu'aucune étiologie évidente n'est retrouvée (examen clinique/complémentaires).

Pronostic sombre et l'évolution le + souvent mortelle

Question: Dépression ? Pas de consensus

R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

114

## Σd de glissement

Apanage du SA de + **de 80 ans**, souvent **poly-pathologique** (maladies chroniques, antécédents cardiovx, neurologiques, ...) et poly-médicamenté.

Aucune prévalence de sexe ni de mode de vie (domicile, institution, ...) n'a été mise en évidence.

Un des « facteurs de risque » les plus importants est résumé par le concept de **fragilité**.

= Notion universelle et récente, liée à une altération des réponses cellulaires et hormonales, aboutissant à une atteinte cognitive, motrice, sociale, nutritionnelle.

Il s'agit d'un état instable pouvant faire basculer un patient du « vieillissement avec succès » au vieillissement pathologique, par le biais de décompensation de maladies chroniques, de forme sévère de pathologie habituellement bénigne, ou d'évolution vers un SdG.

R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

115

## Σd de glissement

Mode d'installation du SdG en 2 temps.

Un **facteur déclenchant** (somatique ou psychologique) et un **intervalle libre** durant lequel l'événement initial semble guéri ou stabilisé. Le délai d'apparition ne semble pas excéder 1 mois, mais aucune précision quant à la durée minimale n'a été retrouvée dans la littérature.

**Tableau clinique: Triade** symptomatique suivante :

**Anorexie/Adipsie, Troubles sphinctériens** (urinaires et rectaux), TDC

Les examens complémentaires n'auront pour but que d'éliminer les complications et les principaux Δe différentiels : **Dépression, Confusion, Démence, Maladies somatiques**.

Au minimum : NFS, CRP, Ionogramme sanguin, ECBU, RP, +/- TDM cérébral.

R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

116

## Σd de glissement

La PEC curative s'attache aux TRT des complications, à la limitation des médicaments iatrogènes, associé à un encadrement multidisciplinaire (kiné, nursing, nutrition, ...).  
L'avenir réside en l'identification et la prévention des facteurs précipitants comme la fragilité.

### Traitement médical

Réhydratation IV, ATB éventuel, des antidépresseurs et une héparinothérapie préventive des TVP.

Le nursing

La surveillance doit prendre en compte en particulier le bilan liquidien, les fonctions vitales et l'aspiration des sécrétions broncho-pharyngées.

R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

117

## Σd de glissement

### PEC nutritionnelle

#### kinésithérapie

Associe les massages et la mobilisation prudents, l'installation précoce au fauteuil et la remise à la marche.

#### Traitement psychique

Au-delà du traitement anti-dépresseur

#### Prise en charge sociale

Elle requiert une évaluation rapide et efficace, dès l'admission du malade afin d'établir avec la famille un projet de retour harmonieux au domicile ou dans une structure d'hébergement selon le degré de dépendance.

R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

118

## La Dénutrition

## Dénutrition

- **Epidémiologie :**
- La malnutrition Protéino Energétique (MPE) est la forme la + grave de malnutrition, dû à une carence d'apports énergétique et protéinique, responsable de la fragilisation du SA.
- - 2 à 4% des SA vivant à domicile
- - 20 à 75% des SA hospitalisés
- - 10 à 60% des SA vivant en MR (EHPAD)
- - 30 à 60% des SA vivant en USLD
- Elle s'associe à un déficit de la masse musculaire cād une ↓ du poids, d'où :
  - - Fragilisation du SA
  - - Augmentation du risque de chute et des complications de celle-ci
  - - Déficit immunitaire (risque d'infection × par 2 à 6).

R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

120

## Dénutrition

### CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DE DÉNUTRITION

Le diagnostic de dénutrition repose sur la présence d'un ou de plusieurs des critères ci-dessous.

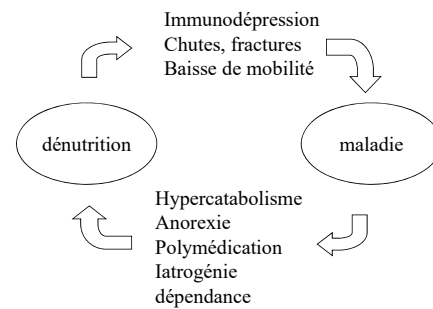
Dénutrition	Dénutrition sévère
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perte de poids : <math>\geq 5\%</math> en 1 mois, ou <math>\geq 10\%</math> en 6 mois</li> <li>• Indice de masse corporelle : <math>IMC &lt; 21</math></li> <li>• Albuminémie<sup>1</sup> <math>&lt; 35</math> g/l</li> <li>• MNA global <math>&lt; 17</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perte de poids : <math>\geq 10\%</math> en 1 mois ou <math>\geq 15\%</math> en 6 mois</li> <li>• <math>IMC &lt; 18</math></li> <li>• Albuminémie <math>&lt; 30</math> g/l</li> </ul>

1. Interpréter le dosage de l'albuminémie en tenant compte de l'état inflammatoire du malade, évalué avec le dosage de la protéine C-réactive.

R. MAHMOUDI, DES Pharmacie, Reims le 14 Mars 2019

121

## Dénutrition



R. MAHMOUDI, DES Pharmacie, Reims le 14 Mars 2019

122

## Dénutrition

### STRATÉGIE DE PRISE EN CHARGE NUTRITIONNELLE

♦ Plus la prise en charge est précoce, plus elle est efficace.

Objectifs de la prise en charge chez la personne âgée dénutrie	Modalités possibles de prise en charge nutritionnelle
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apports énergétiques de 30 à 40 kcal/kg/j</li> <li>• Apports protéiques : 1,2 à 1,5 g/kg/j</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Orale : conseils nutritionnels, aide à la prise alimentaire, alimentation enrichie et compléments nutritionnels oraux (CNO)</li> <li>• Entérale</li> <li>• Parentérale</li> </ul>

R. MAHMOUDI, DES Pharmacie, Reims le 14 Mars 2019

123

**EIM / Iatrogénie/ Psychotropes  
/BZD/ Antichol**

R. MAHMOUDI, DES Pharmacie, Reims le 14 Mars 2019

## Effets Indésirables Médicamenteux: EIM

- ❑ EIM : anciennement défini «**réaction nocive et non voulue à un médicament**, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic, ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique ou résultant d'un mésusage du médicament ».
- ❑ Depuis 2010 : « **réaction nocive et non voulue se produisant lors de la prise d'un médicament** ». Cette définition inclut les erreurs médicamenteuses ou l'inefficacité du médicament.
- ❑ **EIM grave** défini comme «entraînant le **décès**, ou mettant le **pronostic vital** en jeu, ou entraînant **une invalidité** ou une **incapacité** significative, ou **entraînant (prolongeant) une hospitalisation** ou entraînant une anomalie ou malformation congénitale (dans le cas d'un médicament pris par la mère pendant ou avant la grossesse), ou médicalement significatif (considéré comme grave par un médecin, c'est à dire **ayant des conséquences cliniques importantes** mais ne correspondant pas à l'un des autres critères de gravité) »

R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

125

## EIM

- ❑ Prévalence : 4,3 % à **63 %** selon les études (fonction de la population étudiée, du lieu de recueil (ambulatoire/hôp), du mode de recueil et de la définition des EIM).
- ❑ **Modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques +++ Morbidité et mortalité importantes.**
- ❑ Les EIM → hospitalisation dans 10 à 20 % des cas.
- ❑ Méta-analyse d'études observationnelles : risque d'être hospitalisé pour un EIM → **quatre fois plus élevé** chez SA de + de 65 ans / aux sujets jeunes (16,6 % vs 4,1 %).
- ❑ Incidence des EIM chez SA pendant séjour hospitalier : 5,3 % à **30,7 %** selon études.
- ❑ Réel problème de santé dans cette population → Les données (sécurité des médicament) très limitées → **absence d'inclusion des personnes très âgées et polypathologiques dans les essais cliniques**

Maturitas, 2016, J Am Geriatr Soc. 2017, Drugs & Aging, 2012  
Pharm World Sci, 2002

R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

126

## EIM

L'EIM a été anciennement défini comme étant « **une réaction nocive et non voulue à un médicament**, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic, ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique ou résultant d'un mésusage du médicament ».

Depuis 2010, un EIM : « **réaction nocive et non voulue se produisant lors de la prise d'un médicament** ». Cette définition inclut les interactions médicamenteuses, les EIM chez l'enfant après exposition au cours de la grossesse ou de l'allaitement, les erreurs médicamenteuses ou l'inefficacité du médicament.

R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

127

## EIM

Un **EIM grave** est défini comme « entraînant le décès, ou mettant le pronostic vital en jeu, ou entraînant une invalidité ou une incapacité significative, ou entraînant (prolongeant) une hospitalisation, ou entraînant une anomalie ou malformation congénitale (dans le cas d'un médicament pris par la mère pendant ou avant la grossesse), ou médicalement significatif (considéré comme grave par un médecin, c'est à dire **ayant des conséquences cliniques importantes** mais ne correspondant pas à l'un des autres critères de gravité) »

R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

128



## EIM

- ❑ Les EIM sont fréquents chez le sujet âgé.
- ❑ Modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques
- ❑ morbidité et une mortalité importantes.
- ❑ Prévalence des EIM : **4,3 % à 63 %** selon les études.
- ❑ Elle varie en fonction de la population étudiée, du lieu de recueil (en ambulatoire ou à l'hôpital), du mode de recueil et de la définition des EIM.
- ❑ Les EIM conduisent à une hospitalisation dans 10 à 20 % des cas.

R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

129

## EIM

D'après une méta-analyse d'études observationnelles, le risque d'être hospitalisé pour un EIM était **quatre fois plus élevé chez les SA de plus de 65 ans / aux sujets jeunes** (16,6 % vs 4,1 %). L'incidence des EIM chez les SA pendant leur séjour hospitalier varie entre 5,3 % et 30,7 % selon les études. EIM ont un coût élevé. Apretna et al., ont évalué le coût des EIM graves notifiés au centre régional de pharmacovigilance de Bordeaux. Coût total des EIM 115 EIM graves évalués à 610 110 euros, soit un coût moyen d'environ 5305 euros par EIM grave.

R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

130

## EIM

- ❑ Les EIM constituent un réel problème de santé dans cette population.
- ❑ Les données concernant la sécurité des médicaments à partir des essais cliniques sont très limitées en raison de **l'absence d'inclusion des personnes très âgées et polypathologiques**.
- ❑ L'inclusion de ces patients dans les essais cliniques n'est pas obligatoire d'un point de vue réglementaire.

R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

131

## Types EIM

- ❑ Rawlins et Thompson classent les EIM en **2 principales classes** :
  - **Type A (« accentuation »)**

**dépendent de la dose du médicament** et correspondent à une accentuation des effets pharmacologiques connus d'un médicament secondaire à des modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

Les médicaments les + souvent responsables d'EIM de type A sont les antibiotiques, les anticoagulants, la digoxine, les diurétiques, les hypoglycémiantes, les AINS, et les antinéoplasiques.

Les médicaments à marge thérapeutiques étroites

L'ajustement posologique, en particulier pour les médicaments à marge thérapeutique étroite, permet d'éviter la survenue de ces EIM.

- **Type B (« Bizarre »)**

Ces EIM sont **liés à l'individu** et peuvent être d'ordre immunoallergique ou non. Ces EIM nécessitent l'arrêt définitif du **traitement**.

R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

132

## Principaux FDR EIM

### ❑ les facteurs liés au patient lui-même :

- la polymédication (au moins 5)\*
- l'automédication,
- les comorbidités,
- le sexe F, (biais de déclaration!)
- la durée de séjour,
- la consommation d'alcool, (modification de l'absorption, la distribution, et le métabolisme des médicaments).
- une insuffisance rénale, (élimination)
- une insuffisance hépatique, (métabolisme)
- une insuffisance cardiaque, (distribution)
- et un antécédent d'EIM (Facteurs génétiques ???)
- **FDR sociaux**, environnementaux : Isolement social, Dépendance, Changement lieu de vie.

Kanagaratnam, Mahmoudi et al, *Drugs Aging* 2016

133

## Principaux FDR EIM

- L'âge en soi n'est pas un facteur de risque d'EIM.
- L'effet de l'âge sur la survenue des EIM disparaît après ajustement sur la polymédication ou les comorbidités .
- Les SA présentent souvent de nombreuses comorbidités qui ont comme résultat la polymédication ou une ↑ de la durée d'hospitalisation.
- En revanche l'âge semble être un facteur de gravité des EIM

### ❑ les facteurs liés aux médicaments :

- les antipsychotiques,
- les antidiabétiques,
- les anticoagulants,
- les antibiotiques.

Kanagaratnam, Mahmoudi et al, *Drugs Aging* 2016  
Mahmoudi et al, *Am J Geriatr Psychiatry* 2018

R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

134

## Évitabilité des EIM

### ❑ Plusieurs modalités de prescriptions ont été définies pour évaluer la qualité de la prescription médicamenteuse et notamment la iatrogénie évitable :

- l'excès de traitement ou « **overuse** » : prescription d'un médicament à service médical rendu insuffisant ou non indiqué (40% des SA de + de 80 ans)
- la **prescription inappropriée** ou « **misuse** » : prescription dont les risques dépassent les bénéfices attendus
- l'insuffisance de traitement ou « **underuse** » : absence de traitement d'une pathologie dont le médicament a démontré l'efficacité

### ❑ Plusieurs outils :

- Liste de Beers... (*J Am Geriatr Soc.* 2015)
- ACOVE (Assessing care of the vulnerable elder) , MAI (medication appropriateness index) et **START & STOP** : développés pour améliorer la sécurité de la prescription méd et **réduire les EIM**

135

## Les EIM dans une unité spécialisée dans la PEC des sujets atteints de MA et Σd apparentés

**Collaboration :** Service de Gériatrie aigue et médecine interne.  
Centre régional de pharmacovigilance, et pôle recherche et innovation.

**Objectifs :** Décrire les effets indésirables médicamenteux (EIM) selon la gravité et les médicaments suspectés,  
Identifier les facteurs de risque de survenue d'EIM chez des sujets atteints de MA ou Σd apparentés hospitalisés dans une unité spécialisée.

**Schéma expérimental :** Etude prospective, unicentrique (unité spécialisée).

R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

136

### Les EIM dans une unité spécialisée dans la PEC des sujets atteints de MA et Sd apparentés

Adverse drug reactions in elderly patients hospitalized in a specialized care unit for patients with dementia

L. Kanagaratnam (MD, MPH)<sup>a,b</sup>, M. Dramé (PhD, MD, MPH)<sup>a,b,d</sup>, T. Trenque (PhD, MD)<sup>b,d</sup>, J.-L. Novella (PhD, MD, MPH)<sup>b,c</sup>, C. Joachim (MD, MPH)<sup>a</sup>, P. Nazeyrollas (PhD, MD, MPH)<sup>b,e</sup>, P.-O. Lang (PhD, MD, MPH)<sup>f,g</sup>, D. Jolly (PhD, MD, MPH)<sup>a,b</sup>, R. Mahmoudi (MSc, MD)<sup>b,c</sup>

N= 293 (82±8 ans)  
Score MMSE moyen (13±8)  
70 avaient présenté au - un EIM (24%) ; dont 50% graves.  
Les EIM les + fréquents : neurologique, ψ et néphrologique.  
Les médicaments les + souvent suspectés, quelle que soit la gravité des EIM, étaient les psychotropes.  
→ la prescription de psychotrope doit s'accompagner d'une évaluation de l'efficacité et de la tolérance du mdt chez ces patients au cours du traitement.

Adverse effect (MedDRA SOC)	ADR (n=80)	Serious ADR (n=40)
Neuro system disorders	13(16%)	7(17.5%)
Psychiatric disorders	12(15%)	5(12.5%)
End and organ disorders	9(11%)	4(10%)
Metabolism and nutrition disorders	8(10%)	3(7.5%)
Blood and lymphatic system disorders	6(7.5%)	4(10%)
Vascular disorders	6(7.5%)	3(7.5%)
Injury, poisoning and procedural complications	6(7.5%)	5(12.5%)
Cardiac disorders	5(6%)	3(7.5%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	4(5%)	1(2.5%)
Investigations (elevated INR, accidental overdose, elevated transaminases)	4(5%)	-
Gastrointestinal disorders	3(3.75%)	1(2.5%)
Endocrine disorders	2(2.5%)	-
Eye disorders	1(1%)	-
General disorders and administration site conditions	1(1%)	1(2.5%)
Total	80(100%)	40(100%)

MedDRA Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC system organ class, ADR adverse drug reaction, ROR international normalized ratio

### Les EIM dans une unité spécialisée dans la PEC des sujets atteints de MA et Sd apparentés

Drugs Aging (2014) 31:769–776  
DOI 10.1007/s40266-014-0206-0

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

#### Adverse Drug Reactions in Elderly Subjects Hospitalized in a Specialized Dementia Management Unit

Lukache Kanagaratnam · Rachid Mahmoudi · Jean-Luc Novella · Damien Jolly · Moustapha Dramé · Thierry Trenque

- Identifier les facteurs de risque de survenue d'EIM
- Le risque d'EIM grave significativement + élevé :
  - IEC
  - Antiarythmiques
  - neuroleptiques

Table 4 Independent risk factors by multivariate analysis, for the occurrence of an ADR or a serious adverse drug reaction, adjusted for age and sex (n = 293)

Variable	ADR OR (95 % CI)	Serious ADR OR (95 % CI)
Use of ACEi/ARBs	2.07 (1.13–3.77)	2.95 (1.40–6.21)
Use of antipsychotics agents	1.84 (1.01–3.36)	–
Use of antidepressants	1.64 (0.90–2.98)	–
Use of diuretics	1.58 (0.83–3.03)	–
Use of type I, II or IV antiarrhythmics	2.21 (0.96–5.10)	2.71 (1.07–6.88)
Use of neuroleptics	2.04 (1.06–3.92)	2.42 (1.09–5.40)

138

### Les EIM dans une unité spécialisée dans la PEC des sujets atteints de MA et Sd apparentés



The American Journal of Geriatric Psychiatry

Available online 1 September 2016

In Press, Corrected Proof — Note to Users

Regular Research Articles

#### Risk Factors for Adverse Drug Reactions in Older Subjects Hospitalized in a Dedicated Dementia Unit

Lukache Kanagaratnam, M.D., M.P.H.<sup>a</sup>, Moustapha Dramé, M.D., M.P.H., Ph.D.<sup>a,\*</sup>, Jean-Luc Novella, M.D., M.P.H., Ph.D.<sup>a,\*</sup>, Thierry Trenque, M.D., Ph.D.<sup>a,\*</sup>, Clarisse Joachim, M.D., M.P.H.<sup>a</sup>, Pierre Nazeyrollas, M.D., M.P.H., Ph.D.<sup>a,\*</sup>, Damien Jolly, M.D., M.P.H., Ph.D.<sup>a,\*</sup>, Rachid Mahmoudi, M.D., Ph.D.<sup>a,\*</sup>

- Identifier les facteurs de risque associés à la survenue d'EIM à partir d'une EGS

TABLE 2. Bivariate Analysis of the Relation Between Baseline Variables and Occurrence of an Adverse Drug Reaction or a Serious Adverse Drug Reaction

Variables	df	Odds Ratio	95% CI	Wald $\chi^2$	p	df	Odds Ratio	95% CI	Wald $\chi^2$	p
Female sex	1	1.5	0.9–2.7	1.96	0.16	1	1.4	0.7–3.0	0.36	0.56
Age ≥85 years	1	0.7	0.4–1.3	1.26	0.26	1	0.8	0.4–1.7	0.31	0.58
Living in an institution	1	1.6	0.9–2.8	2.64	0.10	1	1.4	0.7–2.9	0.77	0.38
Cholinesterase inhibitors	1	5.6	1.7–18.8	7.97	0.005	1	3.6	0.8–15.5	2.92	0.07
Creatinine clearance										
60–90 mL/min	1	1.7	0.8–3.3	2.18	0.14	1	1.4	0.6–3.4	0.58	0.45
<30 mL/min	1	1.9	0.8–4.4	2.35	0.13	1	1.6	0.6–4.9	0.81	0.37
MMSE score <20	1	1.6	0.7–3.4	1.27	0.26	1	1.7	0.6–5.0	0.88	0.34
Dependent on 21 ADR	1	2.9	1.2–6.9	5.97	0.01	1	2.9	0.8–10.0	2.82	0.08
Dependent on 21 ADR	1	1.9	0.7–4.8	1.77	0.18	1	1.6	0.5–5.7	0.58	0.46
Malnutrition	1	0.9	0.5–1.7	0.10	0.75	1	1.0	0.4–2.3	0.00	0.99
Depression	1	1.3	0.7–2.3	0.53	0.46	1	2.1	1.0–4.4	3.72	0.05
Severe comorbidities	1	1.1	0.6–1.9	0.13	0.72	1	1.4	0.6–2.9	0.63	0.43

139

### Iatrogénie / Psychotropes chez le sujet âgé



Pr Rachid MAHMOUDI

Service de Médecine Interne & Gériatrie, CHU de Reims  
EA 3797- Université Reims Champagne Ardenne .



## Plan

- ❑ Les Psychotropes
- ❑ Particularités du sujet âgé
- ❑ Pourquoi les psychotropes
- ❑ Pourquoi le SA atteint de maladie d'Alzheimer
- ❑ Impact des psychotropes (BZD)

R. MAHMOUDI DES Pharmacie, Reims le 14 Mars 2019

141

## Introduction

- ❑ **Psychotrope** : « qui agit, qui donne une direction » (trope) « à l'esprit ou au comportement » (psycho).
- ❑ Psychotrope induit des modifications de la perception, des sensations, de l'humeur, de la conscience ou d'autres fonctions psychologiques et comportementales.
- ❑ **Classification ATC (Anatomique, Thérapeutique et Chimique)**
  - **Les Psycholeptiques (sédatifs)**
    - Anxiolytiques (BZD),
    - Hypnotiques,
    - Antipsychotiques (NL).
  - **Les psychoanaleptiques (excitants)**
    - Antidépresseurs,
    - Psychostimulants,
    - Anti démentiels.

R. MAHMOUDI DES Pharmacie, Reims le 14 Mars 2019

142

## Particularités du sujet âgé

- ❑ Vieillesse : Modifications pharmacocinétiques et modifications pharmacodynamiques +++

R. MAHMOUDI DES Pharmacie, Reims le 14 Mars 2019

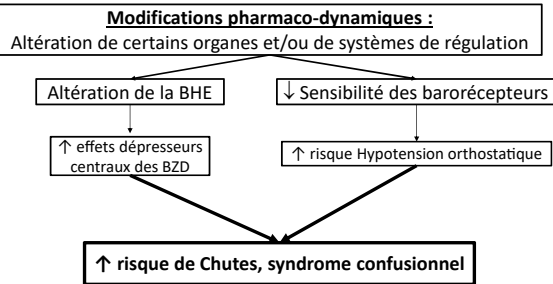
143

## Modifications pharmacocinétiques

<b>Absorption</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ de la sécrétion d'acide gastrique</li> <li>↓ de la vitesse de vidange gastrique</li> <li>↓ de la motilité gastro-intestinale</li> <li>↓ du débit sanguin splanchnique</li> <li>↓ de la surface d'absorption</li> </ul>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">Ralentissement de l'Absorption</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;">           ↑ Vol distribution mol hydrophiles            ↓ Vol distribution mol lipophiles         </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;">           ↑ de la fra libre            (mdts très liés aux protéines sanguines et à index thérapeutique étroit)         </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;">           Baisse des mol à clair hépatique            ↑ biodisponibilité mol à 1<sup>er</sup> passage hépatique         </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;">           ↓ de l'élimination des mds à clair rénale → ↑ ½ vie Plasm         </div>
<b>Distribution</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ de la surface corporelle</li> <li>↓ de l'eau corporelle</li> <li>↓ de la vascularisation des tissus</li> <li>↑ relative de la masse grasseuse</li> <li>↓ de l'albuminémie</li> </ul>	
<b>Métabolisme</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ de la masse hépatique</li> <li>↓ du flux sanguin hépatique</li> <li>↓ du pouvoir métabolique hépatique (&gt; 30% après 70 ans)</li> </ul>	
<b>Élimination</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ du flux sanguin rénal</li> <li>↓ de la filtration glomérulaire</li> <li>↓ de la fonction tubulaire</li> </ul>	

### Modifications pharmaco-dynamiques

❑ Pharmacodynamie = capacité des organes cibles à répondre aux médicaments.



R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

145

### Particularités du sujet âgé

- ❑ Polypathologies : 40 % > 4 maladies (souvent intriquées)
- ❑ Polymédication
- ❑ Atypie sémiologique des pathologies aiguës intercurrentes.
- ❑ Isolement : 61% vivent seul, 13% n'ont pas d'aidant informel
- ❑ 70 % dépendance instrumentale (AVQ), 40 % dépendance pour les AVQ de base
- ❑ 30 % ont des troubles cognitifs ++, 15 % un état dépressif
- ❑ Données (sécurité des médicaments) très limitées  
→ absence d'inclusion des SA polypatho dans les essais cliniques
- ❑ Modifications pharmaco cinétiques et modifications pharmacodynamiques +++  
**Accumulation de Risques**

Gnjidic D, J Clin Epidemiol 2012; Fialová D et al. JAMA 2005; Bayer and Tadd. BMJ 2000.

146

### Quelles conséquences ?



#### Iatrogénie

**Toute réponse néfaste et non recherchée à un médicament survenant à des doses utilisées chez l'homme à des fins de prophylaxie, de diagnostic et de traitement (OMS, 1969)**

→ Exclut les intoxications accidentelles ou volontaires, les toxicomanies, l'incapacité du médicament à atteindre l'objectif souhaité et les conséquences pathologiques de l'absence d'un médicament nécessaire.

- ❑ Prévalence (4,3 % à 63 %).
- ❑ Incidence pendant séjour hospitalier : 5,3 % à 30,7 %.
- ❑ Risque d'être hospitalisé :  
→ 4 X + élevé chez SA > 65 ans / aux sujets jeunes (16,6 % vs 4,1 %).
- ❑ Âge = FDR gravité des EIM +++  
**Accumulation de Risques**

Mahmoudi et al. Maturitas 2016  
Beijer HJ et al. Pharm World Sci 2002  
Tanglisuran B, et al. Drugs & Aging 2012.  
Legrain S et al. Bull Acad Natl Med. 2007.

147

### Psychotropes : le constat

- ❑ Après 70 ans : 1 personne sur 2 consommerait un psychotrope.
- ❑ **Sur-prescription : « over use » :**
  - NL dans les TDC « productifs », fréquents chez les patients atteints de MA ou maladies apparentées.
  - Consommation prolongée des BZD dans les troubles du sommeil et l'anxiété (risques > bénéfices).
- ❑ **Prescription inappropriée ou « misuse » :** (risques > bénéfices)
- ❑ **Sous prescription « under use » :**
  - Antidépresseurs (mise sous traitement, de posologie ou de durée)  
→ ↑ risque suicidaire → ↑ consommation de soins → ↑ mortalité.

HAS, 2007.  
Leendertse AJ et al. Arch Intern Med 2008

R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019.

148

### Psychotropes Inappropriés !

- Etude observationnelle prospective multicentrique : 672 SA admis dans sept hôpitaux Espagnol pendant un an.
- 57,5% des patients (Age médian 81,7 [78.2 – 86.1]) traités avec des psychotropes
  - 44,2% de anxiolytiques,
  - 22,6% d'antidépresseurs
  - 10,8% d'anti-psychotiques.

**Table 3** Prevalence of PIM according to the Beers and STOPP criteria in patients treated with any psychotropic medicine and with the different kind of psychotropic group (weighted percentages)

Criteria	Psychotropics		Anxiolytics or hypnotics-sedatives		Antidepressants		Antipsychotics	
	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No
Beers total	66.1 %	30.7 %	72.3 %	34.2 %	69.8 %	45.6 %	45.6 %	51.7 %
	$p < 0.001$		$p < 0.001$		$p < 0.001$		$p = 0.361$	
Specific criteria for psychotropic medicines	33.0 %	—	27.0 %	—	10.8 %	—	1.1 %	—
Criteria for other medicines	33.1 %	30.7 %	45.3 %	34.2 %	59.0 %	45.6 %	44.5 %	51.7 %
STOPP total	71.4 %	47.7 %	72.3 %	52.6 %	66.2 %	59.9 %	76.3 %	59.5 %
	$p < 0.001$		$p < 0.001$		$p = 0.221$		$p = 0.009$	
Specific criteria for psychotropic medicines	11.3 %	—	8.7 %	—	2 %	—	12.8 %	—
Criteria for other medicines	60.1 %	47.7 %	63.6 %	52.6 %	64.2 %	59.9 %	63.5 %	59.5 %

R MAHMOUDI, DES Pharmacie, Reims le 14 Mars 2019  
X Vidal et al Eur J Clin Pharmacol 2016 149

### Le SA atteint de maladie d'Alzheimer ?

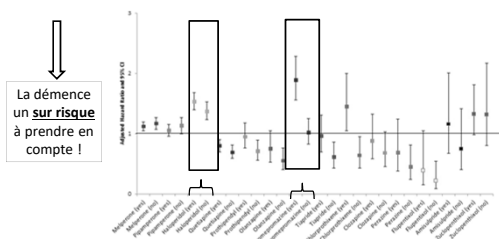
- ☐ Démence :
  - 70 à 80 % des sujets → Psychotropes en institution
  - MA : vulnérabilité aux EIM des TTT ayant une action centrale  
↑ : confusion, chutes...
  - Risque de sur et sous traitement : élevé en raison des difficultés de communication, TDC associés à l'altération cognitive.
- ☐ Psychotropes : iatrogénie +++ (confusion, chutes, déclin cognitif, TDC, mortalité...)
- ☐ Iatrogénie en **grande partie évitable (30-60%)** +++
  - indications non respectées, contre-indications mal évaluées
  - posologies non adaptées
  - traitement de trop longue durée
  - mauvaise observance
  - auto-médication...

Olsson J et al. Clin Drug Investig 2010  
Giron MS et al. J Am Geriatr Soc 2001  
Kanagaratnam et al Drugs Aging 2014

150

### Impact des antipsychotiques sur la mortalité

- ☐ Cohorte: 137,713 sujets
- ☐ Suivi jusqu'au décès
- ☐ Sur risque mortalité haloperidol (aHR:1.45;95% IC :1.35–1.55), levomepromazine (aHR:1.34;1.16–1.54)/ risperidone.

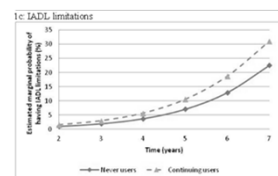


Risque de décès pour les antipsychotiques individuels / Risperidone chez les patients atteints («oui») et sans («non») de démence.

N. Schmidt et al Eur Neuropsychopharmacol 2016. 151

### Elderly Benzodiazepine Users at Increased Risk of Activity Limitations: Influence of Chronicity, Indications, and Duration of Action-The Three-City Cohort.

- Population âgée de 6600 participants,
  - 18,1% ont déclaré utiliser les benzodiazépines à l'inclusion:
  - 5,2% hypnotique (0,6% hypnotique à action prolongée),
  - 6,9% anxiolytique à action courte et 6,0% de anxiolytique à action prolongée.
- Les trois groupes de traitement sont significativement associés aux **probabilités d'avoir des limitations de mobilité** (OR entre 1,31 et 2,26)
- **les anxiolytiques à action longue et courte étaient associées à des limitations de AIVQ** (ou de 1,43 et de 2, respectivement) .



Probabilités marginales pour une femme âgée de 80 ans totalement indépendante et sans aucun autre facteur de risque à J0 de développer une limitation fonctionnelle

Carriere V et al Am J Geriatr Psychiatry 2015

## Quel impact des BZD ?

R. MAHMOUDI, DES Pharmacie, Reims le 14 Mars 2019

## BZD sont elles un FDR de démence (s) ?

### ❑ Etude cas-témoins

- 1,796 sujets ayant une MA suivis pendant au moins 6 ans
- 7,184 témoins appariés sur âge, sexe, durée de suivi

### ❑ Objectif : Étudier la relation entre le risque de MA incidente et l'exposition aux BZD débutées ≥ 5 ans auparavant.

Billoti de Gage et al. *BMJ* 2014

R. MAHMOUDI, DES Pharmacie, Reims le 14 Mars 2019

154

## BZD sont elles un FDR de démence (s) ?

Table 3 | Risk of Alzheimer's disease associated with benzodiazepine use (variables assessed five to up to 10 years before diagnosis) in people with Alzheimer's disease (cases) and controls

	No (%) of cases (n=1796)	No (%) of controls (n=7184)	Univariable odds ratio (95% CI)*	Multivariable odds ratio (95% CI)	
				Model 1†‡	Model 2†‡
Benzodiazepine ever use:					
Non-users	902 (50.2)	4311 (60.0)	1.00	1.00	1.00
Users	884 (49.8)	2873 (40.0)	1.52 (1.37 to 1.69)	1.51 (1.36 to 1.69)	1.43 (1.28 to 1.60)
Benzodiazepine density exposure (No of prescribed daily doses):					
Non-users	902 (50.2)	4311 (60.0)	1.00	1.00	1.00
1-90	234 (13.0)	1051 (14.6)	1.08 (0.92 to 1.27)	1.09 (0.92 to 1.28)	1.05 (0.89 to 1.24)
91-180	70 (3.9)	257 (3.6)	1.33 (1.01 to 1.75)	1.32 (1.01 to 1.74)	1.28 (0.97 to 1.69)
>180	590 (32.9)	1565 (21.8)	1.85 (1.63 to 2.09)	1.84 (1.62 to 2.08)	1.74 (1.53 to 1.98)

- ❑ Consommation de BZD de façon continue → risque de MA incident  
❑ Risque de MA augmenterait avec l'intensité d'exposition aux BZD (> 6 mois).

Billoti de Gage et al. *BMJ* 2014

R. MAHMOUDI, DES Pharmacie, Reims le 14 Mars 2019

155

## BZD sont elles un FDR de démence (s) ?

### ❑ Cohorte prospective de 8,240 individus ≥ 65 ans

### ❑ Multicentrique = Etude des 3 cités

### ❑ Objectifs :

- Etudier l'association entre la consommation de BZD et le risque de démence avec **un focus sur les ½ vies courtes versus longues.**
- Etudier les effets d'autres psychotropes sur le même risque : NL, anxiolytiques autres que BZD, hypnotiques, antidépresseurs et psychostimulants.

Shash et al. *Alzheimer's & Dementia* 2015

156

## BZD sont elles un FDR de démence (s) ?

Table 2  
Association between benzodiazepine and psychotropic medication use at baseline T<sub>0</sub> and dementia in the 3C study adjusted for different confounders<sup>Q3</sup>

	Age, sex, and center adjusted	Multivariable I <sup>a</sup>	Multivariable II <sup>b</sup>
Nonusers (n = 5884) Cases = 496	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)
Benzodiazepines (n = 1246) Cases = 151	1.23 (1.02-1.48)	1.14 (0.94-1.38)	1.10 (0.90-1.34)
Long half-life (n = 209) Cases = 30	1.83 (1.26-2.65)	1.68 (1.16-2.46)	1.62 (1.11-2.37)
Short half-life (n = 987) Cases = 119	1.17 (0.95-1.44)	1.09 (0.88-1.35)	1.05 (0.85-1.30)
Psychotropic medication (n = 617) Cases = 91	1.62 (1.29-2.03)	1.55 (1.23-1.95)	1.47 (1.16-1.86)
Benzodiazepine and psychotropic users (n = 493) Cases = 92	2.18 (1.74-2.74)	1.96 (1.55-2.49)	1.70 (1.32-2.19)

Abbreviation: 3C, three-city.  
<sup>a</sup> Adjusting for age, sex, center, factors body mass index, living status, education, self-perceived health, alcohol consumption, smoking, diabetes, history of hypertension, previous history of cardiovascular or cerebrovascular problems, hypercholesterolemia, cranial trauma, and cognitive status at baseline.  
<sup>b</sup> Adjusting for all variables in model I plus depression, anxiety, and insomnia.

❑ Risque de MA chez consommateurs BDZ ½ vie longue (> 20h) HR: 1,62  
 ❑ Risque de MA chez BDZ + autres psychotropes : HR: 1,7

Shash et al. *Alzheimer's & Dementia* 2015

R MAHMOUDI, DES Pharmacie, Reims le 14 Mars 2019

157

## BZD : FDR ou marqueur de risque ?

### EXPERT OPINION

### Is there really a link between benzodiazepine use and the risk of dementia?

Sophie Billioti de Gage<sup>a</sup>, Annoire Pariente & Bernard Bégaud  
<sup>a</sup> Université de Bordeaux, INSERM, UMS7-Pharmacopidemiologie, Bordeaux, France  
 Expert Opin. Drug Saf. (2015) 14(5)

- ❑ Prescription de BZD permettrait d'identifier les sujets à haut risque de démence
  - Prescription motivée par des symptômes prodromaux : Anxiété, troubles du sommeil...
- ❑ Les BZD pourraient ne pas avoir d'effet direct sur les processus pathologiques de la démence
  - Mais pourraient être un marqueur précoce de déclin cognitif à haut risque.

Marqueur de risque

158

## Et si on arrêtrait l'exposition aux BZD ?

- ❑ Etude cas-témoins
  - 8,434 cas déments et 16,706 témoins appariés sur facteurs de confusion potentiels
  - Objectif : examiner si l'arrêt des BZD diminuait le risque de démence

Wu et al. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011

R MAHMOUDI, DES Pharmacie, Reims le 14 Mars 2019

159

## Et si on arrêtrait l'exposition aux BZD ?

TABLE 2. Dementia Risk by Years of Discontinuation and Different Level of Cumulative Dose

	Cases (n = 8,434), N (%)	Comparison Subjects (N = 16,706), N (%)	Crude OR	95% CI	Adjusted OR <sup>a</sup>	95% CI
BZD user, LOD						
Nonuser	1,015 (12.30)	4,659 (27.80)	1	Referent	1	Referent
Current user	3,113 (36.91)	2,628 (15.73)	5.44	4.97-5.91	2.71	2.46-2.99
Former user, LOD (<1 month)	300 (3.56)	316 (1.89)	4.39	3.68-5.25	2.40	1.98-2.92
Former user, LOD (1-3 months)	359 (4.25)	732 (4.38)	3.49	3.06-3.99	1.93	1.67-2.23
Former user, LOD (3-6 months)	425 (5.04)	737 (4.41)	2.69	2.33-3.10	1.49	1.28-1.74
Former user, LOD (6-12 months)	421 (5.00)	1,154 (6.91)	2.49	2.20-2.82	1.43	1.25-1.64
Former user, LOD (1-2 years)	712 (8.44)	1,617 (9.68)	2.03	1.81-2.28	1.25	1.09-1.40
Former user, LOD (2-3 years)	481 (5.70)	1,154 (6.91)	1.87	1.64-2.13	1.22	1.06-1.40
Former user, LOD (>3 years)	1,178 (14.07)	3,689 (22.06)	1.45	1.31-1.59	1.08	0.98-1.20

p trend<sup>b</sup> <0.001

- ❑ Risque de démence élevé pour les utilisateurs réguliers de BZD
- ❑ Risque de démence diminuait à mesure que la durée de l'arrêt du traitement par BZD augmentait.
- ❑ Au-delà de 3 ans d'arrêt, le risque de présenter une démence devenait non significatif.

Wu et al. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011



## Faut-il pour autant ne pas prescrire de psychotropes ?

R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

161

## Effets du Citalopram sur les symptômes neuropsychiatriques dans la maladie d'Alzheimer

186 participants diagnostiqués Alzheimer probable NINCDS ADRDA  
MMSE : 5 à 28.

TABLE 4. Presence of Symptoms at Baseline Versus Symptom Status at Week 9 in a Study of the Effects of Citalopram on Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Dementia

Symptom Present at Baseline	Total Sample (N=186)				Citalopram Group (N=94)				Placebo Group (N=92)			
	Missing at Week 9		Score Improved ≥50% at Week 9		Missing at Week 9		Score Improved ≥50% at Week 9		Missing at Week 9		Score Improved ≥50% at Week 9	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Delusions (N=78)	6	8	35	46	22	28	3	8	21	54	16	41
Anxiety (N=121)	10	8	60	50	38	31	5	8	35	57	26	43
Irritability/lability (N=157)	14	9	85	54	42	27	6	7	53	64	32	39

- A 9 semaines par rapport à ceux du groupe placebo
- groupe de Citalopram étaient beaucoup moins susceptibles d'avoir
  - des hallucinations (OR= 0,40, IC à 95% = 0,18, 0,91, p = 0,03),
  - de l'anxiété (OR = 0,43, IC à 95% = 0,22, 0,84, p = 0,01)
  - de l'irritabilité/labilité (OR = 0,38, IC à 95% = 0,19, 0,76, p = 0,01).

R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019.  
Léonpacher AK et al. Am J Psychiatry 2016.

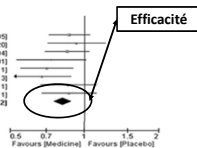
## Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis

### 1.1.2 Atypical antipsychotics vs Placebo

De Deyn et al. 2004	-18.13	15.84	520	-13.7	20.3	129	20.2%	-0.14 [0.34, 0.05]
De Deyn et al. 2005	-11.3	18.81	108	-9.75	18.81	102	10.1%	-0.09 [0.35, 0.25]
Mindz et al. 2007	-15.9	18.18	386	-13	16.4	121	17.7%	-0.16 [0.37, 0.04]
Street et al. 2009	-6.23	2.24	159	-3.7	10.3	47	7.0%	-0.31 [0.64, 0.01]
Street et al. 2008	-16.43	17.22	131	-10.01	18.93	125	12.3%	-0.35 [0.60, -0.11]
Sultzer et al. 2008	-11.6	15.4	85	-4.2	20	142	16.2%	-0.40 [0.87, -0.13]
Sultzer et al. 2008	-7.3	20.2	84	-4.2	20	142	11.0%	-0.15 [0.41, 0.11]
Sultzer et al. 2008	-7	18.1	100	-4.2	20	142	11.4%	-0.15 [0.40, 0.11]
Subtotal (95% CI)			1561			950	100.0%	-0.21 [-0.29, -0.12]

Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.00; Chi<sup>2</sup> = 5.58, df = 7 (P = 0.59); I<sup>2</sup> = 0%

Test for overall effect: Z = 4.65 (P < 0.00001)



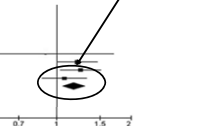
Efficacité

### 1.3.2 Atypical antipsychotics vs Placebo

De Deyn et al. 2004	0	0	0	0	0	Not estimable
De Deyn et al. 2005	0	0	0	0	0	Not estimable
Mindz et al. 2007	0	0	0	0	0	Not estimable
Street et al. 2009	0	0	0	0	0	Not estimable
Street et al. 2008	16	131	17	126	3.0%	0.60 [0.47, 1.70]
Sultzer et al. 2008	71	100	83	142	35.0%	1.21 [1.01, 1.46]
Sultzer et al. 2008	62	85	83	142	33.9%	1.25 [1.03, 1.51]
Sultzer et al. 2008	59	84	83	142	28.1%	1.07 [0.87, 1.32]
Subtotal (95% CI)			410	551	100.0%	1.17 [1.05, 1.31]

Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.00; Chi<sup>2</sup> = 1.89, df = 3 (P = 0.58); I<sup>2</sup> = 0%

Test for overall effect: Z = 2.84 (P = 0.005)



Tolérance

Forest plot of safety of various drugs on adverse events in Alzheimer's disease patients  
Wang J, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015;86:101-109

163

## Anticholinergiques / Charge anti cholinergique et déclin cognitif

R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

## Plan

- ❑ Rôle de AcétylCholine
- ❑ Les anticholinergiques (**charge anticholinergique**)
- ❑ Outils d'évaluation de la charge anticholinergique
- ❑ Anticholinergiques et Maladie d'Alzheimer
- ❑ Conclusion

165

## Rôle de l'AcétylCholine

- ❑ AcétylCholine (ACh) :
  - Principal neurotransmetteur au niveau du SNC et SNP
  - Récepteurs
    - Muscariniques
    - Nicotiniques
- ❑ Rôle :
  - Mémoire
    - ↑ de l'ACh dans l'hippocampe au cours des tâches de mémorisation. Roland et al. *J Neurosci* 2014.
    - Blocage des récepteurs muscariniques hippocampiques altère la mémorisation. Janak et al. *Nature* 2015.
    - Plasticité neuronale au niveau de l'hippocampe. Kutlu et al. *Physiol Behav* 2016.
  - Fonctions exécutives
    - Attention. Ballinger et al. *Neuron* 2016.
    - Flexibilité mentale. Prado et al. *Neurosci* 2016

166

## Maladie d'Alzheimer

- ❑ Maladie d'Alzheimer (MA).
  - Dégénérescence des neurones cholinergiques dans les ganglions de la base
  - ↓ transmission cholinergique vers le cortex
    - **Détérioration des fonctions cognitives**
    - **Rôle important dans le déclin cognitif**
- ❑ Hypothèse cholinergique de la MA. (Bartus et al. *Science*. 1982)
  - ↓ activité cholinergique au niveau cerebral. (Davies and Maloney. *Lancet* 1976)
  - Antagonistes des récepteurs muscariniques miment les troubles mnésiques de la MA. (Drachman et al. *Arch. Neurol.* 1974)

R.MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

167

## Les Antagonistes Cholinergiques

- ❑ Antagonistes cholinergiques
  - Blocage des récepteurs muscariniques : récepteurs transmembranaires couplés à la protéine G
    - **Au niveau du SNC (M1-M5)**
      - M1: rôle primordial dans la médiation des fonctions cognitives
      - M2: processus de mémorisation
      - M4: régulation du turn over d'ACh

R.MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

168

## Les Antagonistes Cholinergiques

### ❑ Exemples de médicaments anticholinergiques :

- Antihistaminiques :
    - **Hydroxyzine** Atarax®
  - Antidépresseurs :
    - ISRS: **Paroxetine** (Deroxat®),
    - **Tricycliques** : Amitriptyline (Laroxyl®), Clomipramine (Anafranil®), Imipramine (Tofranil®),
  - Neuroleptiques :
    - Trazodone (Desyrel®); Olanzapine (Zyprexa®)
  - Anti muscariniques : Oxybutinine (Ditropan®),
  - **BZD +++**
- ❑ Propriétés :
- Affinité augmentée pour les récepteurs muscariniques transmembranaires couplés à la protéine G (fixation compétitive)
  - Blocage de la transmission cholinergique.

R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

169

## Charge anticholinergique

### ❑ Charge anticholinergique (CA):

- Effet cumulé de plusieurs traitements ayant des propriétés anticholinergiques
  - Souvent plusieurs traitements de faible charge
- Certaines molécules ont des propriétés anticholinergiques bien connues (RAI, constipation, xérostomie...) et ± recherchées
  - Ex : Traitements de l'incontinence urinaire
  - D'autres traitements ont des propriétés anticholinergiques méconnues et délétères (**BZD +++**). Collamati et al. Aging clin. Exp. Res 2015
  - Chutes
  - Déclin cognitif, fonctionnel
  - Confusion

Tune et al. J. Clin. Psychiatry. 2001  
Mate et al. Drugs Aging. 2014

R MAHMOUDI DES Pharmacie Reims le 14 Mars 2019

170

## Outils d'évaluation de la CA

Outils d'évaluation de la CA	Avantages	Inconvénients
ACB (Anticholinergic Cognitive Burden)	94 molécules Etudes des EI sur le plan cognitif	Revue systématique de la littérature Population d'étude non définie
ARS (Anticholinergic Risk Scale)	Estimation des EI périphériques et centraux	Seulement 50 molécules
ADS (Anticholinergic Drug Scale)	117 molécules Repose sur une corrélation avec AAS	Pas d'évaluation chez les sujets avec TNC
DBI (Drug Burden Index)	74 molécules Prend en compte l'effet dose +++	Pas de corrélation entre scores DBI et AAS
Cr-AS (Clinician-rated Anticholinergic Score)	Association avec le déclin fonctionnel et la QdV	Seulement 60 molécules
AAS (Anticholinergic Activity Scale)	99 molécules	Pas d'évaluation des EI sur le plan cognitif
Chew's List	107 molécules	Uniquement EI périphériques +++
Duran's List	100 molécules Consensus (Faible CA ou CA élevée)	Outil mal évalué dans la pratique
ABC (Anticholinergic Burden Classification)		Seulement 27 molécules Outil mal évalué dans la pratique
ALS (Anticholinergic Loading Scale)		Seulement 49 molécules

AAS = Activité Anticholinergique Sérique

171

## Evaluation de la CA

Importante variabilité pour une même molécule

DCI	ACB	ARS	ADS	AAS	ALS	Cr-AS	Duran	ABC
AMITRIPTYLINE	3	3	3	4	3	3	2	3
CLOMIPRAMINE	3	0	3	0	0	0	2	3
HYDROXYZINE	3	3	3	0	0	0	2	3
IMIPRAMINE	3	3	3	0	3	3	2	3
OLANZAPINE	3	2	3	3	0	1	1	0
OXYBUTININE	3	3	3	4	2	0	2	3
PAROXETINE	3	1	2	3	2	2	1	0
QUETIAPINE	3	1	2	2	0	2	1	0
MIRTAZAPINE	0	1	1	0	0	0	1	0

ACB : Anticholinergic Cognitive Burden. Boustani M et al. Aging Health 2008.

ARS : Anticholinergic Risk Scale. Rudolph JL et al. Arch Intern Med 2008.

ADS : Anticholinergic Drug Scale. Carnahan RM et al. J Clin Pharmacol 2006.

AAS : Anticholinergic Activity Scale. Ehrt U et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010.

ALS : Anticholinergic Loading Scale. Sittirongnart G et al. Dement Geriatr Cogn Disord 2011.

Cr-AS : Clinician-rated Anticholinergic Score. Han L et al. J Am Geriatr Soc 2008.

Duran Anticholinergic Medication List. Durán CE et al. Eur J Clin Pharmacol 2013.

ABC : Anticholinergic Burden Classification. Ancelin ML et al. BMJ 2006

172

## CA et maladie d'Alzheimer

Etudes	Population	Outils	TNC	Résultats
Dauphinot <i>et al.</i> <i>Alzheimers Res Ther</i> 2017 Transversale	473 sujets Cs de CMRR 80,6 ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>ACB, ADS et ARS</li> <li>Chew's score</li> <li>Cr-AS score</li> <li>MMSE, NPI</li> <li>IADL</li> </ul>	Plainte mnésique TNC majeur	MMSE + bas quand CA élevée (score de Han). NPI + élevé quand ACB, score de Han, et nombre de médicaments AC ↑ CA associée à une ↓ IADL

173

## CA et maladie d'Alzheimer

Etudes	Population	Outils	TNC	Résultats
Carrière <i>et al.</i> <i>Arch Intern Med</i> 2009 Longitudinale	6912 sujets ≥ 65 ans Etude des 3 Cités		Absence de TNC à l'inclusion	A 4 ans: HR = 1,65 (1,00-2,73) d'avoir un TNC majeur chez les consommateurs en continu d'AC HR = 1,94 (1,01-3,72) → MA
Yang <i>et al.</i> <i>PLoS One</i> 2017 Longitudinale	7620 sujets exposés à une CA et 2540 contrôles	<ul style="list-style-type: none"> <li>3 molécules: ✓ Oxybutinine</li> <li>✓ Solifenacine</li> <li>✓ Tolterodine</li> </ul>	Absence de TNC à l'inclusion	A 10 ans : <b>TNC majeur</b> : HR = 2,35 (1,96-2,81) 2,16 (1,81-2,58) 2,24 (1,85-2,73)
Gray <i>et al.</i> <i>JAMA Intern Med</i> 2015 Longitudinale	3434 sujets Suivi en moy 7,3 ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>Total Standardized Daily Dose</li> <li>Cognitive Abilities Screening Instrument</li> </ul>	Absence de TNC à l'inclusion	A 10 ans : <b>effet dose/intensité</b> pour le <b>risque de MA</b>

TSDD = Somme des Doses Quotidiennes Standardisées (SDQS)

174

## CA et maladie d'Alzheimer

Table 3. Association of Incident Dementia and AD With 10-Year Cumulative Anticholinergic Use<sup>a</sup>

Diagnosis, TSDD <sup>b</sup>	Follow-up Time, Person-years	No. of Events	HR (95% CI)	
			Unadjusted <sup>c,d</sup>	Adjusted <sup>e,f</sup>
Dementia				
0	5618	136	1 [Reference]	1 [Reference]
1-90	7704	203	0.96 (0.77-1.20)	0.92 (0.74-1.16)
91-365	5051	172	1.31 (1.04-1.65)	1.19 (0.94-1.51)
366-1095	2636	102	1.39 (1.07-1.82)	1.23 (0.94-1.62)
>1095	4022	104	1.77 (1.40-2.23)	1.54 (1.21-1.96)
AD				
0	5618	112	1 [Reference]	1 [Reference]
1-90	7704	168	0.96 (0.75-1.24)	0.95 (0.74-1.23)
91-365	5051	128	1.21 (0.93-1.58)	1.15 (0.88-1.51)
366-1095	2626	83	1.38 (1.03-1.85)	1.30 (0.96-1.76)
>1095	4022	146	1.73 (1.34-2.24)	1.63 (1.24-2.14)

- SDQS de 1 095 = **trois ans d'exposition** d'un médicament à la dose minimale efficace (ex : oxybutynine 5 mg par jour).
- Médicaments les + utilisés : Anti déprimeurs tricycliques, Anti histaminiques, anti muscariniques (Oxybutynine)

TSDD = Somme des Doses Quotidiennes Standardisées (SDQS)

175

## CA et maladie d'Alzheimer

Etudes	Population	Outils	TNC	Résultats
Campbell <i>et al.</i> <i>Clin Interv Aging</i> 2009 <b>Review</b>	27 études		TNC	↑ significative du risque du déclin cognitif et de confusion
Ruxton <i>et al.</i> <i>Br J Clin Pharmacol</i> 2015 <b>Revue systématique et Méta-analyse</b>	18 études 124286 sujets ≥ 65 ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>ACB</li> <li>ADS</li> <li>ARS</li> <li>DBI</li> </ul>	Avec et sans TNC	Altération cognitive OR = 1,45 (1,16-1,73)

- Augmentation d'une unité à l'ACB → doublement du risque de mortalité (OR 2.06, 95% CI 1.82, 2.33).
- Olanzapine et trazodone → augmentation du risque de chutes (OR 2.16, 95% CI 1.05, 4.44; OR 1.79, 95% CI 1.60, 1.97, respectivement).

176

## Anticholinergic drugs and risk of dementia: case-control study

Kathryn Richardson,<sup>1</sup> Chris Fox,<sup>2</sup> Ian Maidment,<sup>3</sup> Nicholas Steel,<sup>2</sup> Yoon K Loke,<sup>2</sup> Antony Arthur,<sup>1</sup> Phyo K Myint,<sup>4</sup> Carlota M Grossi,<sup>1</sup> Katharina Mattshent,<sup>2</sup> Kathleen Bennett,<sup>2</sup> Noli L Campbell,<sup>4</sup> Malaz Boustani,<sup>1</sup> Louise Robinson,<sup>5</sup> Carol Brayne,<sup>2</sup> Fiona E Matthews,<sup>10</sup> George M Sava<sup>1</sup>

## Etude cas –Témoins

40 770 patients âgés 65-99 venant de recevoir un diagnostic de démence (2006 et 2015),

283 933 témoins sans démence.

Objectif : Estimer l'association entre la **durée** et le **niveau d'exposition** à différentes classes de médicaments anticholinergiques et la démence incidente ultérieure.

Richardson et al. BMJ 2018

## Anticholinergic drugs and risk of dementia: case-control study

Table 2 | Crude and adjusted odds ratios of dementia by prescription of any, defined daily doses (DDD), and total burden of anticholinergics measured with the Anticholinergic Cognitive Burden (ACB) score

Exposure during DEP	No of cases (%)	No of controls (%)	Odds ratio (95% CI)	Adjusted at start of DEP†	Adjusted at end of DEP†
Any use					
None	4295 (10.5)	34 572 (12.8)	1.00	1.00	1.00
1	36 337 (89.4)	237 456 (87.1)	1.156 (1.21 to 1.20)	1.114 (1.07 to 1.15)	1.158 (1.08 to 1.23)
2	18 653 (45.5)	72 002 (26.0)	1.274 (1.24 to 1.30)	1.145 (1.11 to 1.19)	1.115 (1.08 to 1.14)
Number of DDD (ACB score)					
0	4331 (10.4)	34 572 (12.8)	1.00	1.00	1.00
<0.1	3000 (7.4)	20 532 (7.2)	1.148 (1.18 to 1.30)	1.145 (1.11 to 1.22)	1.144 (1.08 to 1.20)
0.1-0.9	266 (0.7)	1531 (5.3)	1.236 (0.97 to 1.59)	1.08 (0.94 to 1.25)	1.07 (0.94 to 1.20)
1-4.9	4253 (10.4)	28 427 (10.3)	1.268 (1.21 to 1.33)	1.128 (1.07 to 1.18)	1.058 (1.04 to 1.15)
5-15.9	8545 (20.8)	54 652 (19.2)	1.288 (1.23 to 1.33)	1.126 (1.07 to 1.17)	1.054 (1.04 to 1.15)
≥16.0	18 653 (45.5)	72 002 (26.0)	1.274 (1.24 to 1.30)	1.145 (1.11 to 1.19)	1.115 (1.08 to 1.14)
0	39 341 (96.5)	274 024 (97.2)	1.00	1.00	1.00
<0.1	794 (2.0)	4301 (1.5)	1.156 (1.04 to 1.28)	1.01 (0.91 to 1.10)	1.02 (0.94 to 1.11)
0.1-0.9	266 (0.7)	1531 (5.3)	1.236 (0.97 to 1.59)	1.08 (0.94 to 1.25)	1.07 (0.94 to 1.20)
1-4.9	4253 (10.4)	28 427 (10.3)	1.268 (1.21 to 1.33)	1.128 (1.07 to 1.18)	1.058 (1.04 to 1.15)
5-15.9	8545 (20.8)	54 652 (19.2)	1.288 (1.23 to 1.33)	1.126 (1.07 to 1.17)	1.054 (1.04 to 1.15)
≥16.0	18 653 (45.5)	72 002 (26.0)	1.274 (1.24 to 1.30)	1.145 (1.11 to 1.19)	1.115 (1.08 to 1.14)
Average ACB score					
0	568 (1.4)	39 064 (13.8)	1.138 (1.10 to 1.17)	1.075 (1.04 to 1.11)	1.06 (1.02 to 1.10)
0.1-0.9	568 (1.4)	39 064 (13.8)	1.138 (1.10 to 1.17)	1.075 (1.04 to 1.11)	1.06 (1.02 to 1.10)
1-4.9	4253 (10.4)	28 427 (10.3)	1.268 (1.21 to 1.33)	1.128 (1.07 to 1.18)	1.058 (1.04 to 1.15)
5-15.9	8545 (20.8)	54 652 (19.2)	1.288 (1.23 to 1.33)	1.126 (1.07 to 1.17)	1.054 (1.04 to 1.15)
≥16.0	18 653 (45.5)	72 002 (26.0)	1.274 (1.24 to 1.30)	1.145 (1.11 to 1.19)	1.115 (1.08 to 1.14)

Association significative entre prescription d'AC et démence quel que soit le score ACB.  
Effet dose-réponse pour les molécules avec score ACB de 2 ou 3.

Richardson et al. BMJ 2018

## Anticholinergic drugs and risk of dementia: case-control study

Table 3 | Adjusted odds ratios of dementia by prescription of an anticholinergic drug by Anticholinergic Cognitive Burden (ACB) score and drug class

Drug class	No of cases (%)	No of controls (%)	Odds ratio (95% CI)	Adjusted at start of DEP†	Adjusted at end of DEP†
ACB score of 1					
Antipsychotic	2387 (5.8)	158 142 (55.7)	1.02 (1.00 to 1.05)	1.02 (1.00 to 1.04)	
Antidepressant	5958 (14.6)	287 407 (10.1)	1.374 (1.32 to 1.42)	1.298 (1.25 to 1.35)	
Anticholinergic	6564 (16.2)	62 097 (2.2)	1.09 (0.92 to 1.28)	1.06 (1.04 to 1.07)	
Cardiovascular	7725 (19.0)	181 895 (64.7)	0.97 (0.94 to 0.99)	0.98 (0.95 to 1.01)	
Gastrointestinal	10 845 (26.6)	71 814 (25.3)	0.97 (0.94 to 0.99)	0.96 (0.93 to 0.99)	
Respiratory	9385 (23.0)	62 782 (22.1)	0.99 (0.97 to 1.01)	0.99 (0.97 to 1.01)	
Other	11521 (28.3)	77 345 (27.2)	0.95 (0.92 to 0.97)	0.95 (0.92 to 0.98)	
ACB score of 2					
Antipsychotic	185 (0.5)	2337 (0.8)	1.01 (0.92 to 1.10)	1.01 (0.92 to 1.10)	
Antidepressant	22 (0.1)	69 (0.0)	1.44 (0.87 to 2.36)	1.31 (0.87 to 2.22)	
Anticholinergic	27 (0.1)	143 (0.0)	1.53 (1.12 to 2.10)	1.32 (0.94 to 1.82)	
Cardiovascular	19 (0.0)	123 (0.0)	0.89 (0.55 to 1.43)	0.83 (0.51 to 1.36)	
Respiratory	19 (0.0)	123 (0.0)	0.89 (0.55 to 1.43)	0.83 (0.51 to 1.36)	
Other	889 (22.4)	5454 (19.8)	1.02 (1.00 to 1.13)	1.00 (0.91 to 1.12)	
ACB score of 3					
Antipsychotic	8874 (21.6)	62 097 (2.2)	1.18 (1.14 to 1.22)	1.14 (1.08 to 1.20)	
Antidepressant	1056 (2.6)	11 601 (4.1)	1.07 (1.03 to 1.10)	1.07 (1.03 to 1.10)	
Anticholinergic	1817 (4.5)	12 057 (4.3)	0.84 (0.80 to 0.88)	0.84 (0.80 to 0.89)	
Cardiovascular	702 (1.7)	21 106 (7.6)	1.45 (1.35 to 1.55)	1.28 (1.14 to 1.45)	
Gastrointestinal	6007 (14.8)	31 195 (11.0)	1.04 (1.02 to 1.06)	1.01 (1.00 to 1.02)	
Respiratory	324 (0.8)	42 847 (15.3)	1.28 (1.14 to 1.45)	1.04 (1.04 to 1.05)	
Other	786 (19.7)	19 411 (6.9)	0.97 (0.97 to 1.13)	0.99 (0.98 to 1.10)	

- Association entre incidence des démences et prescriptions d'antidépresseur et antipsychotique. (Parmi les anticholinergiques avec score ACB de 1)
- Parmi les anticholinergiques avec un score ACB de 3 association entre incidence des démences et prescriptions d'antidépresseurs, d'antiparkinsoniens et de traitements de l'incontinence urinaire.

DEP = Drug Exposure Period (période d'exposition au médicament)

Richardson et al. BMJ 2018

## Anticholinergic drugs and risk of dementia: case-control study

Table 4 | Adjusted odds ratios (OR) of dementia by prescription of anticholinergic drugs, by drug class, and by period before a diagnosis of dementia

Drug class	15-20*		10-15*		5-10*	
	No of cases (n=10 684)	No of controls (n=74 145)	OR† (95% CI)	No of cases (n=23 959)	No of controls (n=166 735)	OR† (95% CI)
Any use						
None	3638	27 905	1.00	5402	44 750	1.00
1	6789	44 564	1.05 (1.00 to 1.10)	11 867	118 973	1.04 (1.02 to 1.06)
2	193	1057	1.07 (0.91 to 1.25)	493	2556	1.14 (1.03 to 1.26)
3	1972	11 321	1.17 (1.10 to 1.24)	5342	30 303	1.15 (1.10 to 1.21)
Any use by drug class						
Antidepressant	155	4303	1.17 (1.10 to 1.25)	3737	17 408	1.14 (1.11 to 1.17)
Antipsychotic	160	913	1.17 (1.00 to 1.42)	377	2034	0.98 (0.86 to 1.11)
Gastrointestinal	273	1158	1.11 (0.97 to 1.27)	3453	637 (0.84 to 1.28)	0.71 (0.64 to 0.79)
Antiparkinsonian	29	144	1.29 (0.83 to 2.01)	104	379	1.54 (1.22 to 1.93)
Respiratory	534	3347	1.07 (0.97 to 1.18)	7415	126 (0.97 to 1.30)	1.27 (1.09 to 1.48)

Risque de démence augmenté sur l'ensemble de ces périodes pour toutes les molécules ayant un score ACB de 3, et restait notamment présent pour des expositions remontant de 15 à 20 ans avant le diagnostic (OR 1,17 [IC95% : 1,10-1,24]), en particulier pour les antidépresseurs (1,19 [1,10-1,29]).

Richardson et al. BMJ 2018

**thebmj** RESEARCH

**Anticholinergic drugs and risk of dementia: case-control study**

Table 4 | Adjusted odds ratios (OR) of dementia by prescription of anticholinergic drugs, by drug class, and by period before a diagnosis of dementia

Exposure period (years before index date)

Drug class	15-20*		OR† (95% CI)	10-15†		OR† (95% CI)	≤ 10‡		OR† (95% CI)
	No of cases (n=10484)	No of controls (n=74145)		No of cases (n=23959)	No of controls (n=166735)		No of cases (n=40770)	No of controls (n=283933)	
<b>Any use</b>									
Prescriptions (ACB score)									
None	3638	27 905	1.00	5602	44 720	1.00	4492	38 579	1.00
1	6789	44 564	1.05 (1.00 to 1.10)	17 867	118 973	1.04† (1.02 to 1.10)	35 722	242 210	1.04† (1.02 to 1.09)
2	193	1057	1.07 (0.91 to 1.25)	493	2556	1.14† (1.03 to 1.26)	1054	5734	1.11† (1.03 to 1.18)
3	1972	11 321	1.17† (1.10 to 1.24)‡	262	3030	1.15† (1.10 to 1.20)	12 338	72 335	1.17† (1.10 to 1.24)‡
<b>Any use by drug class</b>									
Prescriptions (ACB score)									
None	3638	27 905	1.00	5602	44 720	1.00	4492	38 579	1.00
Anaesthetic	3638	22 914	1.06 (1.01 to 1.11)	9771	62 234	1.05† (1.02 to 1.08)‡	21 756	143 993	1.05† (1.04 to 1.06)‡
Antidepressant	262	1429	1.08 (0.99 to 1.17)‡	1813	24 365	1.19† (1.11 to 1.28)‡	5813	25 566	1.19† (1.12 to 1.26)‡
Antipsychotic	932	4032	0.99 (0.92 to 1.07)‡	2507	15 429	1.04 (0.99 to 1.09)	6392	39 642	1.03 (1.00 to 1.07)
Cardiovascular	3672	23 851	1.02 (0.97 to 1.08)	11 785	79 119	0.99 (0.95 to 1.03)	27 256	187 816	0.99† (0.97 to 1.01)‡
Gastrointestinal	1863	12 023	0.97 (0.92 to 1.02)‡	4447	28 709	0.98 (0.94 to 1.02)	8404	55 964	0.99† (0.97 to 1.01)‡
Respiratory	990	4458	0.96 (0.89 to 1.03)‡	2913	18 767	1.01 (0.97 to 1.05)	7784	52 560	0.98 (0.95 to 1.01)‡
Other	1200	8200	0.95 (0.88 to 1.02)‡	1364	7081	0.95 (0.91 to 1.00)‡	2087	10 224	0.93† (0.89 to 0.97)‡

† En fin, antidépresseurs avec score ACB de 1, notamment les ISRS, associés à un sur-risque de démence, mais l'association était surtout retrouvée pour des expositions proches de l'apparition de la démence.  
‡ Pas d'association pour les autres molécules disposant d'un score ACB de 1. Richardson *et al. BMJ* 2018

**Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions 3 (2017) 471-479**

**ELSEVIER** Alzheimer's & Dementia

**Featured Article**

**Midlife anticholinergic drug use, risk of Alzheimer's disease, and brain atrophy in community-dwelling older adults**

Yi-Fang Chuang<sup>a,b,c,d</sup>, Palchamy Elango<sup>a</sup>, Christopher E. Gonzalez<sup>a</sup>, Madhav Thambisetty<sup>a,b,c</sup>

The associations between long-term anticholinergic use and risk of mild cognitive impairment or Alzheimer's disease using Cox proportional hazards model (N = 722)

Group	Model 1		Model 2		Model 3	
	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value
Nonusers	1.00		1.00		1.00	
Possible AC users	1.61 (1.05-2.41)	.031	1.07 (0.66-2.46)	.829	1.63 (1.02-2.60)	.04
Definite AC users	6.91 (3.54-13.4)	.001	6.91 (3.54-13.2)	.001	6.95 (3.53-13.2)	.002

Longitudinal changes in brain volumes in nonusers, possible AC users, and definite AC users

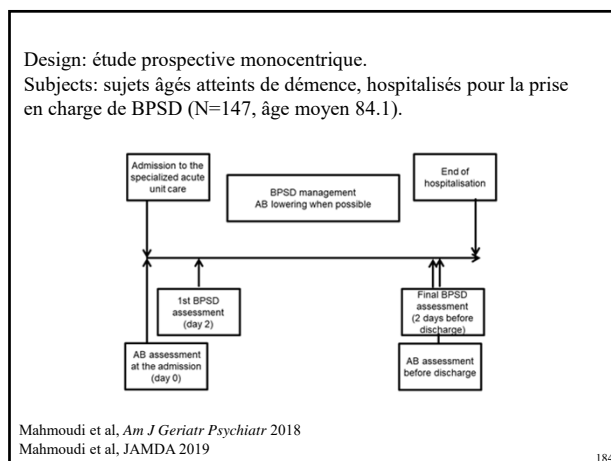
Atrophy rate (cm <sup>3</sup> /year)	Nonusers (N = 56)		Possible AC users (N = 21)		Definite AC users (N = 16)		P value
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
Total brain volume	-7.2 (0.2)	1.33	-5.34 (0.40)	1.13	-7.66 (0.55)	0.13	0.46
Total white matter volume	-3.9 (0.16)	0.58	-4.65 (0.27)	0.58	-5.71 (0.40)	0.001	0.001
Total gray matter volume	-2.15 (0.22)	0.53	-2.43 (0.37)	0.53	-2.17 (0.50)	0.93	0.93
Subcortical gray matter volume	-1.15 (0.05)	0.15	-1.35 (0.05)	0.15	-1.29 (0.11)	0.001	0.001

**Long-term exposure to medications with mild AC activity during midlife is associated with increased risk of AD and accelerated brain atrophy.**

Alzheimer's Dement, 2017

**CA et troubles du comportement (réduction de la CA) ?**

183



**The American Journal of Geriatric Psychiatry**  
Available online 14 August 2017  
In Press, Corrected Proof

**Regular Research Articles**  
**Reduction of the Anticholinergic Burden Makes It Possible to Decrease Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia**

Yacine Jardi M.D., M.Sc. <sup>a,\*, R. B. Vigneron Nonnonhou M.D. <sup>a</sup>, Luksha Kanagaratnam M.D., Ph.D. <sup>b, c</sup>, Laurie Anne Bartholon M.D. <sup>a</sup>, Sarah Badr M.D. <sup>a</sup>, Vivien Noël C.P. <sup>a</sup>, Jean-Luc Novella M.D., Ph.D. <sup>a, c</sup>, Rachid Mahmoudi M.D., Ph.D. <sup>a, c</sup></sup>

**La réduction de la CA → diminution significative du score fréquence X gravité du NPI-ES ( $OR_{adjusted} = 3.5$ ; CI 95% = 1.6–7.9;  $p = 0.002$ )**

**La réduction de la CA → diminution significative du score retentissement ( $OR_{adjusted} = 9.9$ ; CI 95% = 3.6–27.3;  $p < 0.0001$ )**

Mahmoudi et al, *Am J Geriatr Psychiatry* 2018

## CA et Troubles du comportement

Characteristic	Value	Characteristic	Value
Age, yr, mean ± standard deviation	84.4 ± 5.3	BPSD prevalence according to NPI-NH	
Female sex	85 (64.8)	Delusions	31 (24.8)
Place of residence		Hallucinations	21 (16.8%)
Home	54 (43.2)	Agitation/aggression	49 (39.2%)
Nursing home	57 (45.6)	Depression/delirium	47 (36.8%)
Nursing home	57 (45.6)	Anxiety	57 (45.6%)
Charlson Comorbidity Index	14 (11.2)	Insomnia/sleep	0 (0%)
Mild (1–2)	39 (31.2)	Agitation/aggression	25 (20.0%)
Moderate to severe (3–5)	86 (68.8)	Depression/delirium	5 (4.0%)
ADL-2	94 (75.2)	Insomnia/sleep	51 (42.4%)
MMSL mean ± standard deviation	13.2 ± 5.2	Aberrant motor behavior	47 (37.6%)
Diagnosis of dementia		Sleep and nighttime behavior disorders	42 (33.6%)
AD	71 (56.8)	Appetite and eating changes	33 (26.4%)
Vascular	17 (13.6)	Baseline AB = (frequency × severity) score	
Lewy body dementia	5 (4.0)	Quartile 1 (0–48)	90 (72.0%)
Mixed	32 (25.6)	Quartile 2 (49–96)	39 (31.2%)
At risk of depression (Mini-GDS ≥ 1; Cornell's 10)	70 (56.5)	Quartile 3 (97–144)	4 (3.2%)
At risk of undernutrition and malnourished	45 (38.5)	Quartile 4 (145–192)	1 (0.8%)
Duration of hospitalization, days mean ± standard deviation	11.18 ± 5.1	Baseline AB = (ID) score	
		Quartile 1 (0–17)	75 (60.0%)
		Quartile 2 (18–35)	32 (25.6%)
		Quartile 3 (36–52)	13 (10.4%)
		Quartile 4 (53–70)	5 (4.0%)

**Flowchart:** Admission to the geriatric unit (NPI-NH) → BPSD management (frequency, severity) → End of hospitalization

Mahmoudi. *Am J Geriatr Psychiatry* 2018

## CA et Troubles du comportement

- Objectif 2 : déterminer le seuil à partir duquel une réduction de la charge anticholinergique (CA) favoriserait une diminution cliniquement significative des BPSD (fréquence, gravité et retentissement).
- Methods: La CA a été évaluée par trois échelles : l'Anticholinergic Drug Scale (ADS), l'Anticholinergic Cognitive Burden scale (ACB), et l'Anticholinergic Risk Scale (ARS).
- L'amélioration cliniquement significative des BPSD a été définie par une **réduction de 4 points au score frequency × severity (FxS) du Neuro-Psychiatric Inventory-Nursing Home (NPI-NH). Le seuil de réduction de la CA correspondant à une diminution cliniquement significative des BPSD a été déterminé par une régression linéaire multiple.**

Mahmoudi. *JAMDA* 2019

## CA et Troubles du comportement

Table 2 : Decrease in BPSD according to the reduction (in one-point increments) in AB as assessed by the ADS, ACB and ARS

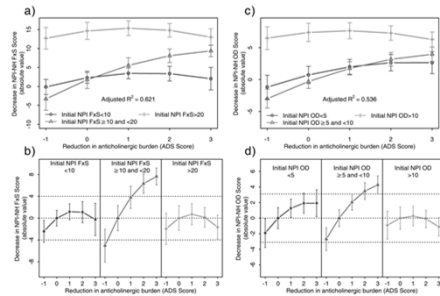
	Decrease in frequency X severity (FxS) score, points (95%CI)			Decrease in occupational disruptiveness (OD) score, points (95%CI)		
	Initial score < 10	Initial score ≥ 10	Initial score ≥ 20	Initial score < 5	Initial score ≥ 5	Initial score ≥ 10
ADS	1 1.17 (0.28; 2.62)	3.79 (1.76; 5.83)	0.70 (-1.220; 2.63)	1.27 (0.10; 2.44)	2.05 (1.01; 3.09)	0.26 (-0.98; 1.51)
	2 1.09 (-0.86; 3.04)	<b>6.34 (4.54; 8.14)</b>	0.16 (-1.64; 1.95)	1.91 (0.62; 3.2)	3.47 (2.41; 4.54)	-0.10 (-1.23; 1.02)
	3 -0.24 (-3.20; 2.72)	7.63 (6.08; 9.19) <sup>†</sup>	-1.64 (-3.83; 0.54)	1.92 (0.20; 3.63)	<b>4.26 (3.11; 5.41)<sup>††</sup></b>	-1.10 (-2.28; 0.07)
ACB	1 1.37 (0.04; 2.76)	3.00 (1.32; 4.68)	1.13 (-0.64; 2.91)	1.29 (0.20; 2.37)	2.14 (1.19; 3.08)	0.56 (-0.48; 1.60)
	2 1.37 (-0.35; 3.09)	4.63 (3.22; 6.05)	0.89 (-0.89; 2.67)	1.81 (0.64; 2.98)	3.51 (2.19; 4.84)	0.35 (-0.61; 1.32)
	3 -0.01 (-2.39; 2.37)	4.89 (3.53; 6.24)	-0.72 (-3.27; 1.81)	1.57 (-0.02; 3.16)	4.12 (3.07; 5.17)	-0.62 (-1.76; 0.52)
ARS	1 1.38 (0.21; 2.56)	2.33 (1.29; 3.37)	0.69 (-0.56; 1.93)	1.38 (0.21; 2.56)	2.33 (1.29; 3.37)	0.69 (-0.56; 1.93)
	2 1.51 (0.22; 2.80)	3.41 (2.35; 4.47)	0.12 (-1.00; 1.25)	1.51 (0.22; 2.80)	3.41 (2.347; 4.47)	0.12 (-1.003; 1.25)
	3 0.39 (-1.325; 2.11)	3.24 (2.09; 4.38)	-1.69 (-2.87; -0.51)	0.39 (-1.325; 2.11)	3.24 (2.09; 4.38)	-1.69 (-2.87; -0.51)

Selon l'ADS, une **réduction de la CA de 2 points** chez les sujets ayant des BPSD d'intensité modérée était associée à une **diminution cliniquement significative du score FxS du NPI-NH (6.34 ; 95% CI 4.54-8.14)** et une **réduction de 3 points** était associée à une **diminution cliniquement significative du score retentissement (4.26 ; 95% CI 3.11-5.41).**

R MAHMOUDI, DES Pharmacie, Reims le 14 Mars 2019.

Mahmoudi. *JAMDA* 2019

## CA et Troubles du comportement



a) Diminution globale du NPI FxS durant l'hospitalisation ;  
b) Diminution du NPI FxS en fonction du niveau initial de BPSD ;  
c) Diminution globale du NPI OD durant l'hospitalisation ;  
d) Diminution du NPI OD en fonction du niveau initial de BPSD.

Variables included in the models: age, sex, level of ADL, type of dementia, stage of dementia, probability of depression, level of comorbidities according to Charlson Comorbidity Index, nutritional status and anticholinergic burden as assessed by the ACB.

Mahmoudi. JAMDA 2019

189

## Quelques exemples

Drugs,	N (%)	ACB (points)	Drug strategy
Alprazolam	69 (55.2)	1	Switch to oxazepam
Furosemide	37 (29.6)	1	Continuation
Paroxetine	32 (25.6)	3	Switch to citalopram or escitalopram
Morphine	26 (20.8)	1	Continuation
Warfarin	20 (16.0)	1	Continuation
Risperidone	20 (16.0)	1	Continuation if psychotic symptoms
Oxybutynin	18 (14.4)	3	<b>Stop</b>
Haloperidol	14 (11.2)	1	<b>Stop</b>
Atenolol	13 (10.4)	1	Continuation
Amitriptyline	12 (9.6)	3	<b>Switch to citalopram or escitalopram</b>

ACBS: Anticholinergic Cognitive Burden Scale

Mahmoudi. Am J Geriatr Psychiatry 2018

## Comment mieux faire ?

## Principes généraux

- ☐ Tenir compte de l'ensemble des FDR = lutte contre la iatrogénie
- ☐ Bilan clinique et biologique :
  - Poids, profil nutritionnel
  - TA, Fc, hypotension ?
  - Fonction rénale / Fonction hépatique
- ☐ Choix du traitement pharmacologique en fonction
  - D'un diagnostic précis
  - Des risques d'effets secondaires / co-morbidités / co-médications
- ☐ Administration :
  - Mono-thérapie (éviter association)
  - Start low-go slow (doses réduites : ½)
- ☐ Évaluation régulière du bénéfice
- ☐ Modifier un seul traitement à la fois
- ☐ Informer aidants des délais d'action/ effets attendus / secondaires

192



### Savoir identifier les médicaments potentiellement inappropriés (outils )

- ❑ **Liste de BEERS :**
  - NL = classe thérapeutique la + représentée.
  - Beaucoup de mdt non commercialisé en France et inversement
- ❑ **Liste de LAROCHE :** Consensus d'experts ayant proposé une nouvelle liste de MPI aux SA ≥ 75 ans, en tenant compte des pratiques médicales françaises.
- ❑ **STOPP and START : Optimiser la prescription**
  - **Minimiser les risques d'EIM**
  - Arrêter les médicaments avec bénéfice-risque défavorable (**sur-médication**) → **STOPP (Screenig Tool of Older Person's Prescriptions)**
  - Commencer un traitement avec bénéfice-risque favorable (**sous-médication**) → **START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment)**

Beers. *J Am Geriatr Soc* 2015.  
Laroche ML et al. *Eur J Clin Pharmacol* 2007.  
Lang PO et al. *Can J Public Health* 2009

193

### Conclusion

- ❑ Prescrire sur des bases diagnostiques certaines
- ❑ Evaluer Bénéfices/ Risques en tenant compte des co-morbidités et des co-médications.
- ❑ Se limiter aux **traitements utiles** et d'efficacité démontrée
- ❑ Savoir repérer les PPI (outils)
- ❑ **Respect du « low and slow » +++**
- ❑ Savoir remettre en cause régulièrement prescriptions

194