

**MEMOIRE  
POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES  
DE PHARMACIE HOSPITALIERE PRATIQUE ET RECHERCHE**

**Soutenu publiquement le 21/09/2018  
Par M. Barus Romain**

**Conformément aux dispositions du Décret du 10 septembre 1990  
tient lieu de**

**THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

---

**LES TROUBLES NEUROCOGNITIFS INDUITS PAR UNE PRISE  
CHRONIQUE MEDICAMENTEUSE**

---

**Membres du jury :**

**Président :**

Pr DECAUDIN Bertrand, Pharmacien, PU-PH, CHRU Lille

**Assesseur(s) :**

Dr GAUTIER Sophie, Pharmacien, MCU-PH, CHRU Lille

Dr MARCON Frédéric, Pharmacien, MCU-PH, CHU Amiens

Dr PAUMIER Christophe, Pharmacien, PH, EPSM Armentières



## Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - ☎ : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



### Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

### Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

## Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

## Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

## Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie

Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

## ***Faculté de Pharmacie de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

# Remerciements

## A mon président de thèse

**Monsieur le Professeur Bertrand Decaudin,**

Doyen de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille  
de Lille

Professeur de Pharmacie Clinique à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de  
Lille

Praticien Hospitalier au CHRU de Lille

Pour me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse et pour vos conseils durant mon  
internat, veuillez trouver ici toute l'expression de ma sincère reconnaissance.

## **A mes juges**

### **Madame le Docteur Sophie Gautier**

Maître de conférences en pharmacologie à la faculté de médecine de Lille

Praticien Hospitalier au centre de pharmacovigilance de Lille

Un grand merci d'avoir dirigé ce mémoire de DES et d'avoir guidé ma réflexion sur ce sujet passionnant. Je tiens également à t'adresser tous mes remerciements pour tes conseils précieux, ton analyse toujours pertinente mais aussi ta gentillesse et ta disponibilité. C'est un plaisir de travailler sous ta direction, l'aventure n'est pas terminée !

### **Monsieur le Docteur Frédéric Marçon**

Maître de conférences en Pharmacocinétique et Pharmacie Galénique, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Amiens

Praticien Hospitalier au CHU d'Amiens

Je vous remercie de participer à ce jury et vous témoigne toute ma reconnaissance.

### **Monsieur le Docteur Christophe Paumier**

Praticien Hospitalier à l'EPSM d'Armentières

Le semestre à l'EPSM d'Armentières fut un tournant de mon internat et une forte expérience sur le plan professionnel et personnel, c'est pourquoi solliciter tes compétences pour ce jury m'a semblé une évidence. Merci d'avoir accepté avec enthousiasme d'y participer.

## **Je tiens également à remercier,**

Le Professeur Régis Bordet, un grand merci d'avoir eu l'idée de ce sujet de mémoire de DES. Je tiens également à vous adresser toute ma reconnaissance pour votre bienveillance, pour votre confiance et vos conseils avisés.

Tous mes collègues du centre régional de pharmacovigilance de Lille mais aussi mes collègues du laboratoire de pharmacologie, merci pour votre bonne humeur quotidienne et vos conseils avisés. Je tiens à remercier Johana qui a toujours été disponible, à l'écoute et de très bon conseil dans la rédaction de ce manuscrit.

Toutes les équipes qui m'ont accueilli dans le cadre de mon internat et m'ont fait découvrir autrement cette belle région. Je remercie en particulier la pharmacie du CH de Calais et celle de l'EPSM d'Armentières.

Toutes ces personnes rencontrées dans le Nord Pas-de-Calais qui ont rendu ces quatre années d'internat inoubliables : à Guillaume, Erwan, Henri, Sofia, Louis-Etienne rencontrés à Calais ; aux internes de la pharmacie centrale du CHRU et plus particulièrement Thomas, à ceux rencontrés lors des cours de DES, mais aussi aux rencontres plus récentes comme Théo et Mathieu.

Tous mes amis de Toulouse, pharmaciens, médecins, sage-femme/ingénieur ou encore psychologue : Anne-Sophie, Manon, Florent, Léa, Raphaël, Charlotte et Philippe. Quel bonheur d'avoir vécu ensemble nos années étudiantes. Des souvenirs inoubliables, entre révisions, soirées, weekends et vacances mémorables.

Anthony, à nos années de colocation et de révisions, tu es devenu un véritable ami. Merci d'être toujours présent à mes côtés.

Louis, compagnon de toutes mes aventures depuis le lycée Lapérouse, un grand merci pour toutes ces années.

Ma belle-famille, pour leur soutien, à Hélène, André, Claire, Ivica et Isaac.

Mes grands-parents et ma mamie, merci pour tout ce que vous m'avez transmis.

Ma mère, pour ton amour, ton soutien de tous les instants, tu as toujours cru en moi, depuis la première année, dans les bons comme dans les mauvais moments. Merci d'être là pour moi.

Mes frères, Matthias et Pierrick, pour leurs encouragements et leurs présences.

Judith, ma compagne de tous les jours. Tu m'as soutenu et aiguillé dans bien des moments autant personnels que professionnels. Merci d'être dans ma vie.

Mon père, j'aurai aimé te présenter ce travail, toi qui était fier de mes études...

<b>REMERCIEMENTS.....</b>	<b>1</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>7</b>
<b>LISTE DES FIGURES .....</b>	<b>7</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>8</b>
<b>1. INTRODUCTION.....</b>	<b>9</b>
1.1.    DEFINITION DES TROUBLES NEUROCOGNITIFS.....	9
1.2.    DONNEES D'EPIDEMIOLOGIE .....	10
1.3.    IATROGENIE MEDICAMENTEUSE .....	10
1.4.    OBJECTIFS.....	12
<b>2. MATERIEL ET METHODES .....</b>	<b>13</b>
2.1.    EXPLOITATION DE LA BASE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE .....	13
2.1.1. <i>Schéma de l'étude.....</i>	13
2.1.2. <i>La base nationale de pharmacovigilance française.....</i>	13
2.1.3. <i>Le codage MedDRA et sa structure.....</i>	14
2.1.4. <i>Recueil des données : critères d'inclusion et d'exclusion.....</i>	15
2.2.    REVUE DE LA LITTERATURE .....	17
2.3.    RECUEIL DES INFORMATIONS ET STATISTIQUES.....	19
<b>3. RESULTATS .....</b>	<b>20</b>
3.1.    ANALYSE DESCRIPTIVE DES DONNEES DE LA BNPV.....	20
3.1.1. <i>Cas inclus.....</i>	20
3.1.2. <i>Caractéristiques générales des cas inclus.....</i>	21
3.1.3. <i>Classes médicamenteuses identifiées .....</i>	23
3.1.4. <i>Description des médicaments incriminés et évolution des TNC.....</i>	24
3.2.    REVUE DE LA LITTERATURE ET MONOGRAPHIE DES MEDICAMENTS IDENTIFIES .....	27
<b>4. DISCUSSION .....</b>	<b>29</b>
4.1.    CONFRONTATION AVEC LES ETUDES ANTERIEURES MENEES SUR LA BNPV.....	29
4.2.    ÉVOLUTION DE LA SYMPTOMATOLOGIE A L'ARRET DES TRAITEMENTS.....	30
4.3.    ANALYSE DES MONOGRAPHIES ET DES DONNEES DE LA LITTERATURE.....	32
4.4.    MISE EN PERSPECTIVE DES CAS IDENTIFIES DANS LA BNPV AVEC LES DONNEES DE LA LITTERATURE.....	33
4.4.1. <i>Les antiépileptiques.....</i>	33
4.4.2. <i>Les antinéoplasiques et immunomodulateurs.....</i>	34
4.4.3. <i>Les contraceptifs .....</i>	35

4.4.4.	<i>Les vaccins</i> .....	35
4.4.5.	<i>Les antirétroviraux</i> .....	36
4.4.6.	<i>Les benzodiazépines</i> .....	37
4.4.7.	<i>Les antipsychotiques</i> .....	37
4.4.8.	<i>Les statines</i> .....	38
4.4.9.	<i>Les anticholinergiques</i> .....	38
4.4.10.	<i>Les antalgiques</i> .....	39
4.4.11.	<i>Le baclofène</i> .....	39
4.4.12.	<i>Le finastéride</i> .....	39
4.4.13.	<i>Les autres médicaments</i> .....	40
4.5.	LIMITES .....	40
4.5.1.	<i>La sous-notification des effets indésirables</i> .....	40
4.5.2.	<i>La sur-notification des effets indésirables</i> .....	41
4.5.3.	<i>Les critères de l'étude</i> .....	41
4.5.4.	<i>L'évolution des TNC à l'arrêt du traitement</i> .....	41
4.5.5.	<i>La revue de la littérature</i> .....	42
4.6.	POINTS FORTS .....	43
4.7.	PERSPECTIVES .....	43
<b>5.</b>	<b>REFERENCES</b> .....	<b>44</b>
	<b>ANNEXE</b> .....	<b>61</b>

## Liste des tableaux

Table 1 : Qualité de méthodologie de l'étude modifié à partir du niveau de preuve et gradation des bonnes pratiques de la HAS avril 2013 .....	18
Table 2 : Caractéristiques des patients inclus .....	21
Table 3 : Caractéristiques des PT retrouvés .....	22
Table 4 : Répartition des classes médicamenteuses selon la fréquence et les catégories d'âge .....	23
Table 5 : Description des classes médicamenteuses retrouvées et de l'évolution des TNC en fonction de la décision de poursuite ou non du traitement .....	25
Table 6 : Effets sur la cognition des médicaments identifiés selon la monographie et la revue de la littérature .....	28

## Liste des figures

Figure 1 : Hiérarchisation du codage MedDRA .....	14
Figure 2 : Termes HLT et PT inclus pour la recherche de cas .....	15
Figure 3 : Termes HLT et PT exclus pour la recherche des cas .....	16
Figure 4 : Flow chart de la sélection des cas de l'étude .....	20
Figure 5 : Répartition du nombre de cas en fonction de l'âge .....	21

## Liste des abréviations

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ATD : Antidépresseurs

AP : Antipsychotiques

BHE : Barrière hémato-encéphalique

BNPV : Base nationale de pharmacovigilance

BZD : Benzodiazépines

CO : Contraceptifs oraux

CRPV : Centres régionaux de pharmacovigilance

FDA : Food and Drug Administration

EI : Effets indésirables

HLT : High Level Term

HLGT : High Level Group Term

IC : Intervalle de confiance

IPP : Inhibiteurs de pompes à protons

MedDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities

MFM : Myofasciite à macrophages

MMSE : Mini mental state examination

PT : Preferred Term

TNC : Troubles neurocognitifs

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

# 1. Introduction

## 1.1. Définition des troubles neurocognitifs

La définition la plus récente des troubles neurocognitifs (TNC) est celle donnée par le DSM-V « Diagnostic and statistical manual of mental disorders » en 2013 : «La catégorie TNC recouvre le groupe des troubles dans lesquels le déficit clinique initial concerne les fonctions cognitives, et qui sont acquis plutôt que de nature développementale [...] seuls les troubles dont les symptômes fondamentaux sont de nature cognitive sont inclus dans la catégorie TNC. Les TNC sont des troubles dans lesquels le déficit cognitif n'a pas été présent dès la naissance ou dans la petite enfance, et représentent donc un déclin par rapport à un niveau de fonctionnement antérieurement atteint» (1). L'état confusionnel est défini comme une altération aiguë des fonctions cognitives (attention et fonctions exécutives) (2). Celui-ci affecte préférentiellement les populations gériatriques. D'origine multifactorielle, l'état confusionnel comprend une part non négligeable de iatrogénie médicamenteuse très bien documentée (3) qui ne fait pas l'objet de ce mémoire. Les TNC légers sont caractérisés par un déclin cognitif affectant un ou plusieurs domaines (l'attention, les fonctions exécutives, l'apprentissage et la mémoire, le langage, la perceptivo-motricité et la cognition sociale) (4). Les TNC légers peuvent se rapporter sans s'y astreindre aux troubles cognitifs légers ou «mild cognitive impairment» en anglais (5). Les TNC légers peuvent évoluer ou non en TNC majeurs (5). Les TNC majeurs sont quant à eux définis par un déclin cognitif affectant l'un des domaines décrit ci-dessus, auquel s'ajoute une perte d'indépendance dans les activités de la vie quotidienne (6). Pour être considéré comme induit par un médicament, les TNC doivent répondre à plusieurs critères diagnostiques : « les altérations cognitives ne doivent pas survenir exclusivement pendant une phase d'état confusionnel (délirium) et doivent persister au-delà de la durée habituelle de l'intoxication ou du sevrage aigu. Le médicament impliqué, ainsi que la durée et l'importance de son usage est capable de produire l'altération neurocognitive. L'évolution temporelle des déficits neurocognitifs doit concorder avec la période d'usage et d'abstinence du médicament. Le TNC ne doit pas être imputable à une autre affection médicale ou n'est pas mieux expliqué par un autre trouble mental » (1).

## **1.2. Données d'épidémiologie**

La prévalence des TNC légers est peu documentée mais une étude transversale réalisée en Allemagne a montré que 20,3% (95%IC : 17,8%-23%) des sujets âgés de 60 à 79 ans présentaient des TNC légers (7). Une étude relativement récente de l'équipe de Sachdev et al. a harmonisé les résultats de 11 études de cohortes réalisées en Europe, Asie, Australie et aux Etats-Unis et a montré que la prévalence de troubles cognitifs légers allait de 5 à 36,7% chez les sujets âgés de plus de 60 ans (8).

D'après la méta-analyse de Prince et al., 35,6 millions de personnes seraient atteintes de démences dans le monde (9). La prévalence du nombre de personnes atteintes de démence devrait passer à 65,7 millions en 2030 et augmenter jusqu'à 115,4 millions d'ici 2050 (9). Au Danemark, une étude de cohorte a montré que, sur l'année 2004, le risque de développer des TNC majeurs était de 0,23 pour 1000 personnes par an (10). En France, la cohorte PAQUID a révélé que la prévalence des démences était de 17,8% chez les plus de 75 ans (11).

De nombreux facteurs de risque sont connus pour accélérer le déclin cognitif : le niveau socio-éducatif (12); le mode de vie (12,13) ; l'âge (14) ; les facteurs génétiques (15) ; les facteurs de risques cardiovasculaires (16) ; l'inflammation (17) ; l'apnée du sommeil (18) ; les traumatismes crâniens (19) ou encore les facteurs de risque psychologiques (20).

## **1.3. Iatrogénie médicamenteuse**

A l'heure de la meilleure prise en charge des maladies chroniques, notamment par des traitements médicamenteux mais également à l'heure de la « médication » de la société (21), la iatrogénie médicamenteuse doit être prise en considération dans l'étiologie des TNC (22). C'est à partir des années 1980 que les premiers articles s'intéressant à la relation entre TNC et iatrogénie médicamenteuse ont été publiés (23,24). En effet, de nombreux médicaments sont connus pour induire des TNC, notamment en gériatrie où, 11 à 30 % des syndromes confusionnels et 2 à 12% des cas de démences pourraient être attribuables à la iatrogénie médicamenteuse (25). Une étude a également montré que parmi plus de 300 patients évalués pour des TNC, 35 d'entre eux présentaient des TNC liés à un effet indésirable (EI) médicamenteux (23). L'arrêt ou la modification du traitement en cause était d'ailleurs suivi d'une amélioration cognitive pour tous les patients. D'après Weih et al., 19,9% des patients se présentant dans un centre mémoire ont au moins un médicament pouvant induire des TNC (26). Aux vues de ces différentes études, la iatrogénie médicamenteuse à l'origine de TNC semble surtout s'observer chez des sujets âgés.

En effet, avec l'âge, les paramètres pharmacodynamiques et pharmacocinétiques se trouvent particulièrement modifiés (27). C'est notamment le cas de la métabolisation hépatique dont le but est d'augmenter le degré d'hydrosolubilité du médicament (par des réactions de phase I et de phase II) afin de faciliter son élimination biliaire ou rénale. La métabolisation hépatique tout comme le débit de filtration glomérulaire et par extension, la fonction rénale, diminuent sensiblement avec l'âge ce qui augmente le risque de surdosage des médicaments (28). Le vieillissement physiologique altère également l'intégrité de la barrière hématoencéphalique (BHE), dont le but est de limiter le passage des médicaments dans le système nerveux central (29). Enfin, la neurotransmission cholinergique est aussi affaiblie avec l'âge (30). Tous ces phénomènes, bien que liés à un vieillissement physiologique, exposent potentiellement le système nerveux central d'un patient âgé à une toxicité médicamenteuse accrue.

Cependant, la modulation des fonctions cognitives induites par des médicaments n'est pas réservée uniquement aux sujets âgés et il est important de prendre en compte le potentiel impact des médicaments sur la cognition chez des sujets plus jeunes (32). En effet, l'étude transversale de Nevado-Holgado et al. réalisée chez des patients âgés de 37 à 73 ans, a montré que certains médicaments peuvent affecter positivement ou négativement les fonctions cognitives (32). Par des mécanismes indépendants pour la plupart de leur mécanisme d'action principal, en modulant la neurotransmission chimique (33) ou électrique (34), en déséquilibrant la balance entre cytokines pro et anti-inflammatoires (35) ou encore en interagissant avec des mécanismes sous tendant les processus de formation de lésions typiques de maladies neurodégénératives (36, 37), certains médicaments pourraient, avec une prise chronique, précipiter ou entraîner l'apparition de TNC.

De nombreuses études ont mis en évidence une association entre certaines classes médicamenteuses et le développement de TNC. Parmi les médicaments neurotropes, les benzodiazépines (BZD) (37), les opioïdes (38), les antipsychotiques (AP), les antidépresseurs (ATD) tricycliques (39) ou encore certains antiépileptiques (40) sont à l'origine de TNC. Parmi les médicaments non neurotropes (41), les inhibiteurs de pompes à protons (IPP) (42), les antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> à l'histamine (43), les anti-inflammatoires non stéroïdiens (44), ou certains antiarythmiques (45) sont également concernés. Enfin, il faut également citer les anticholinergiques (antiparkinsoniens, médicaments de l'incontinence urinaire, antispasmodiques, antidépresseurs imipraminiques...) qui comprennent à la fois des médicaments neurotropes et non neurotropes et qui augmentent le risque de TNC (46).

Bien que les bases de données de pharmacovigilance soient un outil particulièrement intéressant pour détecter un signal, c'est-à-dire une relation potentielle entre un médicament et la survenue d'un EI, peu d'études sur les TNC impliquant ces bases de données ont été réalisées à ce jour. Une étude exploitant les bases de pharmacovigilance du Canada et de la Food and Drug Administration (FDA) a montré une forte association entre prise de benzodiazépines sur le long-terme et le risque de démence (47). Seule deux études de disproportionnalité portant sur les TNC (troubles de la mémoire et démences) ont été réalisées en exploitant la base nationale de pharmacovigilance française (BNPV). Les troubles de la mémoire et les démences représenteraient chacun 0,3 % des déclarations de la BNPV (49,50). Les troubles de la mémoire étaient surtout associés à des médicaments neurotropes tels que les benzodiazépines, les antidépresseurs (dont les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine), les antiépileptiques, les antipsychotiques ou encore certains analgésiques (la morphine, le néfopam ou le tramadol) et avec d'autres médicaments non neurotropes comme la ciclosporine et l'isotrétinoïne (48). Les démences médicamenteuses ont notamment été retrouvées avec des médicaments neurotropes (antiépileptiques, antiparkinsoniens, antidépresseurs, anxiolytiques et hypnotiques, antipsychotiques et morphiniques) mais aussi d'autres médicaments non neurotropes comme la vancomycine, l'allopurinol ou l'interféron alfa 2-B (49).

#### **1.4. Objectifs**

Ce travail de thèse comportait deux objectifs : (i) décrire les différentes classes médicamenteuses ou médicaments à l'origine de TNC chroniques graves à partir des données issues de la BNPV ; (ii) réaliser une revue de la littérature pour chaque classe médicamenteuse/médicaments retrouvés à partir de la BNPV.

## **2. Matériel et méthodes**

### **2.1. Exploitation de la base nationale de pharmacovigilance**

#### **2.1.1. Schéma de l'étude**

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive utilisant les données de la BNPV sur la période du 1<sup>er</sup> janvier 2010 au 30 juin 2017. La requête pour obtenir les données de cette base a été réalisée avec l'aide d'Annabelle Page, évaluateur administrateur de la base de données pharmacovigilance Direction de la Surveillance / Pôle Plateforme de réception et d'orientation des signalements, de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) en juillet 2017.

#### **2.1.2. La base nationale de pharmacovigilance française**

Le système de pharmacovigilance français a été établi à la fin des années 1970 (50). Il regroupe 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) qui sont notamment chargés de recueillir et de transmettre les EI sous formes anonymisée à l'ANSM qui les centralise dans la BNPV. Un EI est défini comme une « Réaction nocive et non voulue suspectée d'être due à un médicament survenant dans les conditions d'utilisation conforme ou non conforme aux termes de l'autorisation ou de l'enregistrement du médicament y compris en cas d'usage hors-AMM, de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'interaction, lors d'une prise pendant la grossesse, l'allaitement et lors d'une exposition professionnelle » (51). La BNPV recueille également les EI des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et d'addictovigilance (CEIP-A) ; des titulaires d'AMM et/ou des exploitants d'un médicament par l'intermédiaire de la base européenne de données « EudraVigilance » (51).

### 2.1.3. Le codage MedDRA et sa structure

Tous les EI des cas présents dans la BNPV sont codés selon la terminologie médicale MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)(52). Le codage MedDRA a été proposé pour la première fois en 1994 dans un but d’harmonisation et de standardisation des terminologies médicales des EI (52). Ce codage se base sur une classification hiérarchique où le terme surordonné s’applique à tous les termes subordonnés. Ainsi 4 niveaux hiérarchiques sont appliqués sous formes de liens verticaux dans la terminologie (52). Ils incluent : les groupes de termes de haut niveau « High level group term (HLGT) » ; les groupes de termes de bas niveau « High Level Term (HLT) » ; les termes préférentiels « Preferred Term (PT) » ; les termes de plus bas niveau « Low Level Term (LLT) » (figure 1).

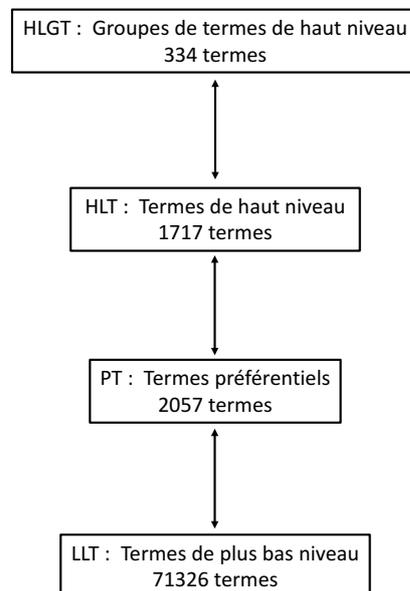


Figure 1 : Hiérarchisation du codage MedDRA

## 2.1.4. Recueil des données : critères d'inclusion et d'exclusion

### 2.1.4.1 Critères d'inclusion

Afin d'exploiter les cas présents dans la BNPV, nous nous sommes servis du codage MedDRA pour établir une requête à partir des termes subordonnés au HLT « déficiences mentales ». Ces termes sont les termes les plus appropriés pour l'extraction et la présentation de données (52). Tous les cas comprenant des EI enregistrés sous le HLT « déficiences mentales » et ne provenant pas des entreprises du médicament ont été sélectionnés. La sélection des termes de plus bas niveau HLT et PT appartenant au HLT « déficiences mentales » et répondant à la définition des TNC a été conduite en accord avec le neuropharmacologue du service (figure 2). Seuls les cas ayant conduit à une atteinte neurocognitive avec une prise de traitement supérieure ou égale à 3 mois et notifiée comme grave (c'est-à-dire entraînant un décès ; une hospitalisation ; une prolongation d'hospitalisation ; une incapacité/invalidité ; un engagement du pronostic vital) ont été inclus.

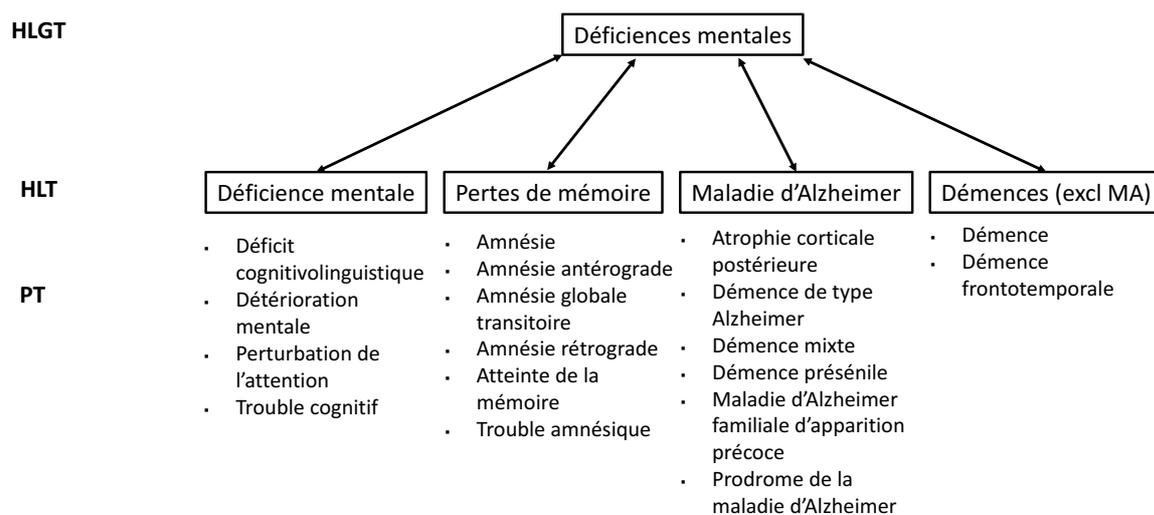


Figure 2 : Termes HLT et PT inclus pour la recherche de cas

### 2.1.4.2 Critères d'exclusion

L'exclusion des termes HLT et PT appartenant au HLGT « déficiences mentales » et ne répondant pas à la définition des TNC a été conduite avec le neuropharmacologue du service (figure 3). Les déclarations concernant des cas non graves ou les cas graves tel que les anomalies congénitales ou les autres situations médicalement significatives ont été exclues. Après analyse du descriptif de chaque cas, les cas ayant présentés des EI de survenue aiguë (induction d'un EI quelques jours après la prise d'un médicament), subaiguë (induction d'un EI inférieur à 3 mois après la prise d'un médicament) et les autres situations cliniquement non pertinentes ont été exclues (manques d'informations sur le cas, doublons, intoxication médicamenteuse volontaire, erreur médicamenteuse, syndrome de sevrage, TNC non imputable directement au médicament). Les syndromes confusionnels, reflétant une altération aiguë des fonctions cognitives n'ont pas été inclus.

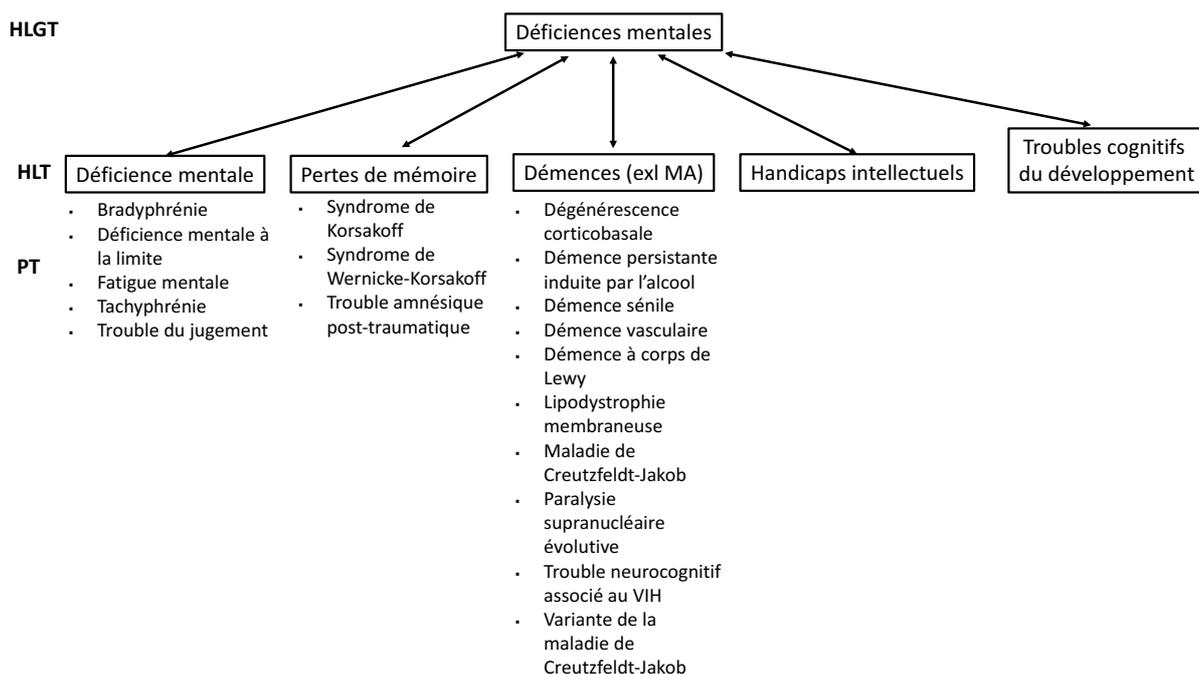


Figure 3 : Termes HLT et PT exclus pour la recherche des cas

## 2.2. Revue de la littérature

Le Vidal® et le Physician's Desk Reference (PDR) ont été consultées pour chaque médicament identifié afin de vérifier la présence ou l'absence d'EI de type TNC (légers ou majeurs). Une recherche exhaustive de la littérature a ensuite été réalisée pour chaque médicament ou classes médicamenteuse retenue. La stratégie de recherche appliquée dans MEDLINE a été la suivante : Neurocognitive disorders/chemically induced[Mesh] OR Neurocognitive disorders/drug effect[Mesh] AND « la classe pharmacothérapeutique recherchée ou le médicament ». Afin d'avoir une recherche la plus exhaustive possible, permettant d'obtenir les articles en cours d'indexation ou non indexés par des termes Mesh, des mots clés ont également été recherchés dans MEDLINE : « cognitive disorders» [Title/Abstract] OR «cognitive impairment» [Title/Abstract] OR «dementia» [Title/Abstract] OR « cognition » [Title/Abstract] AND « classe pharmacothérapeutique recherchée ». La recherche s'est limitée aux cas cliniques, études comparatives, études observationnelles, études multicentriques, essais cliniques contrôlés randomisés, méta-analyses et revues de la littérature. Seuls les articles datant de moins de 10 ans et écrits en anglais, français ou espagnol ont été retenus. Une recherche complémentaire sur les 3 dernières années a été effectuée avec Google Scholar avec les mots clés « cognition », « cognitive disorders », « cognitive impairment » ou « dementia ». Les articles ayant une durée de suivi inférieure à 10 semaines ont été exclus.

Les articles sélectionnés ont ensuite été classés en 3 catégories (effet positif sur la cognition, pas d'effet sur la cognition ou effet négatif sur la cognition) selon la qualité de la méthodologie de l'étude (53) (table 1). Les essais contrôlés randomisés ont été classés selon leur qualité en fonction de leur robustesse évaluée à l'aide de la méthodologie Cochrane (54,55) (annexe 1). Seules les études de qualité de méthodologie les plus élevées ont été incluses dans la revue de la littérature.

**Table 1 : Qualité de méthodologie de l'étude modifié à partir du niveau de preuve et gradation des bonnes pratiques de la HAS avril 2013**

<b>Grade des recommandations</b>	<b>Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature</b>
<b>A</b>	
<b>Preuve scientifique établie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- essais comparatifs randomisés avec faible risque de biais ;</li> <li>- méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ;</li> <li>- analyse de décision fondée sur des études bien menées.</li> </ul>
<b>B</b>	
<b>Présomption scientifique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- essais comparatifs randomisés avec haut risque de biais ;</li> <li>- études comparatives non randomisées bien menées ;</li> <li>- études de cohortes ;</li> <li>- méta-analyse n'incluant pas que des essais comparatifs randomisés.</li> </ul>
<b>C</b>	
<b>Faible niveau de preuve scientifique</b>	
<b>C1</b>	- études cas-témoins.
<b>C2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- études comparatives comportant des biais importants ;</li> <li>- études rétrospectives ;</li> <li>- séries de cas ;</li> <li>- études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).</li> </ul>
<b>C3</b>	- un cas clinique.

### **2.3. Recueil des informations et statistiques**

Les caractéristiques récupérées pour chaque cas étaient :

- Le médicament suspect ;
- L'âge du patient ;
- Le sexe du patient ;
- Les termes de plus bas niveau PT ;
- Le délai de survenue des effets indésirables d'intérêts
- La prise en charge du patient (arrêt du médicament, dosage diminué, action inconnue) et son évolution (nette amélioration, pas d'amélioration ou évolution inconnue).

Les statistiques descriptives ou analytiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R (RStudio 1.1.383, © 2009-2016 RStudio, Inc.). Les résultats quantitatifs ont été exprimés sous forme de moyenne +/- écart type. Les résultats qualitatifs sont exprimés en pourcentage. Le test de Kolmogorov-Smirnov a été réalisé pour vérifier la normalité de la distribution de l'âge de tous les patients inclus. Le test de Shapiro-Wilk a été utilisé pour vérifier la normalité de la distribution de l'âge des hommes et des femmes mais aussi de leur durée d'exposition au traitement. En cas de normalité de distribution et d'égalité des variances (déterminé par le test de Levene) le test de Student a été réalisé. Dans le cas contraire, le test non paramétrique de Wilcoxon a été réalisé.

### 3. Résultats

#### 3.1. Analyse descriptive des données de la BNPV

##### 3.1.1. Cas inclus

Entre le 1<sup>er</sup> janvier 2010 et le 30 juin 2017, 28375 cas ont été enregistrés sur la BNPV. Parmi eux, 2070 cas (7,3% des déclarations) ont été sélectionnés à partir du HLGTT « déficiences mentales » (figure 4). Au total, 129 cas ont été retenus (0,5% des déclarations de la BNPV sur la période). Parmi eux, 78 (0,3% des déclarations de la BNPV sur la période d'étude) ont été inclus dans la description et l'analyse car ils ne concernaient qu'un seul médicament.

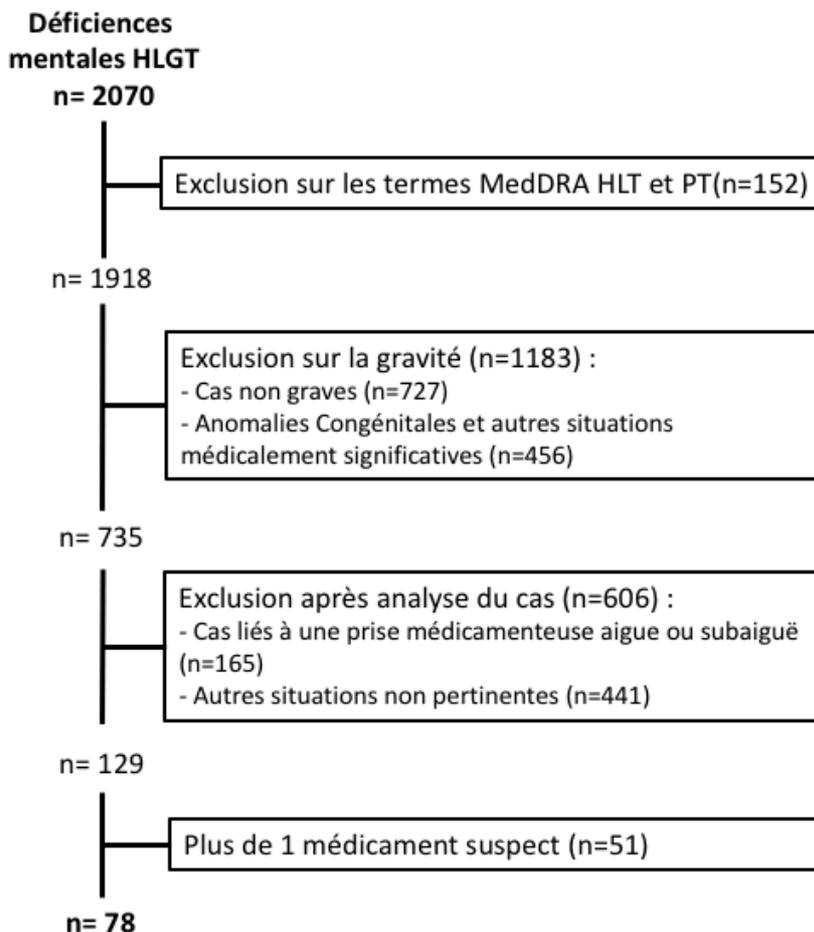


Figure 4 : Flow chart de la sélection des cas de l'étude

### 3.1.2. Caractéristiques générales des cas inclus

Parmi les 78 patients inclus (table 2), la majorité des cas étaient des femmes et le sexe ratio global F/H était de 2,7. Il s'agissait de 3 enfants (< 15 ans), 49 adultes (15-65 ans) et 26 personnes âgées (>65 ans). L'âge médian des patients était de 57 ans (extrêmes 9 à 88 ans). La durée d'exposition (moyenne, de 3,1 ans (ET 6,6)), était connue pour 69 cas sur les 78. Les hommes avaient une durée d'exposition au médicament supérieure à celle des femmes ( $p=0,03$ ).

**Table 2 : Caractéristiques des patients inclus**

	Total n=78	Homme n=21	Femme n=57	p value
Age moyen, années (ET)	55,04 (19,4)	58,5 (16,4)	53,9 (20,2)	ns
Durée d'exposition, années (ET)	3,1 (6,6)	4,58 (10,4)	2,5 (4,4)	0,03

ns : non significatif

La distribution du nombre de cas en fonction de l'âge des patients suivait une distribution normale ( $p=0,72$ ) (figure 5). Le nombre maximal de cas était observé chez les personnes âgées entre 40 et 50 ans et pour celles entre 60 et 70 ans.

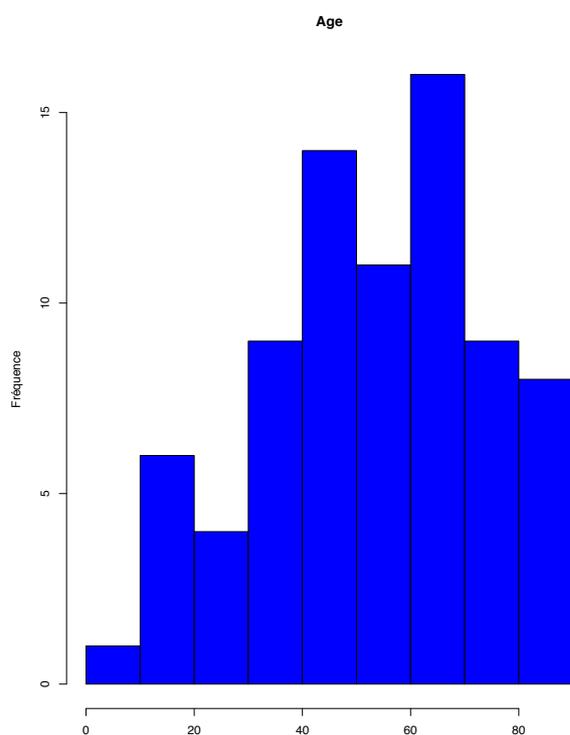


Figure 5 : Répartition du nombre de cas en fonction de l'âge

Les PT les plus souvent codés dans les cas identifiés étaient les troubles cognitifs (34,6%), l'amnésie (23,1%) et l'atteinte de la mémoire (19,2%) (table 3)

**Table 3 : Caractéristiques des PT retrouvés**

<b>PT</b>	<b>n (%)</b>
Trouble cognitif	27 (34,6)
Amnésie	18 (23,1)
Atteinte de la mémoire	15 (19,2)
Perturbation de l'attention	9 (11,5)
Amnésie antérograde	2 (2,6)
Trouble amnésique	2 (2,6)
Démence	1 (1,3)
Démence et démence frontotemporale	1 (1,3)
Démence de type Alzheimer et trouble cognitif	1 (1,3)
Atteinte de la mémoire et trouble cognitif	1 (1,3)
Détérioration mentale	1 (1,3)
<b>Total général</b>	<b>78 (100)</b>

### 3.1.3. Classes médicamenteuses identifiées

Les classes médicamenteuses les plus fréquemment retrouvées étaient celles des antiépileptiques (24,4%), des antinéoplasiques et immunomodulateurs (24,4%), des contraceptifs (19,2%) et la classe des anti-infectieux généraux à usage systémiques (16,7%). D'autres classes pharmacologiques ont également été retrouvées à une fréquence plus faible (notamment les statines, les AP ou les BZD) (table 4).

Les antiépileptiques et les antinéoplasiques et immunomodulateurs étaient retrouvés chez les adultes et les personnes âgées. Les anti-infectieux généraux à usage systémique et les contraceptifs étaient retrouvés chez les adultes. (table 4).

**Table 4 : Répartition des classes médicamenteuses selon la fréquence et les catégories d'âge**

Classes médicamenteuses	Enfants < 15 ans	Adultes 15-65 ans	Personnes âgées > 65 ans	Total
Antinéoplasiques et immunomodulateurs		9	10	19
Antiépileptiques		10	9	19
Contraceptifs		15		15
Anti-infectieux généraux à usage systémique (antiviraux et vaccins)	1	11	1	13
Antipsychotiques	1	1		2
Benzodiazépines			2	2
Hypolipémiants (statines)			2	2
Autres médicaments du système nerveux (tétrabénazine)		1		1
Autres médicaments du système respiratoire (ivacaftor)	1			1
Antialopéciques (inhibiteur de la 5 $\alpha$ réductase)		1		1
Myorelaxants à action centrale (baclofène)			1	1
Médicaments de l'incontinence urinaire			1	1
<b>Total général</b>	<b>3</b>	<b>49</b>	<b>26</b>	<b>78</b>

### **3.1.4. Description des médicaments incriminés et évolution des TNC**

Parmi les antinéoplasiques et immunomodulateurs, 7 cas concernaient des anticorps monoclonaux et 12 cas concernaient des antinéoplasiques ou immunomodulateurs. Parmi la classe des antiépileptiques, le valproate et les sels de valproate étaient les plus représentés avec 9 cas sur les 13 (table 5). Parmi les contraceptifs, le dispositif intra-utérin Mirena® était impliqué dans 14 cas sur 15. Parmi les anti-infectieux généraux à usage systémique, les vaccins viraux et bactériens ont été cités 9 fois sur 13 et 8 d'entre eux contenaient un sel d'aluminium en adjuvant.

Au total, 51 patients (65,4%) ont arrêté la prise du traitement après notification de l'EI. L'arrêt du traitement a conduit à une amélioration des symptômes pour 56,9% des patients (29 cas sur les 51), une absence d'amélioration pour 25,5% des patients (13 cas sur les 51) et une évolution inconnue pour 17,6% des patients (9 cas sur les 51). Pour les 27 patients qui n'ont pas arrêté le médicament (dose inchangée, réduite ou action inconnue) une amélioration n'a été constatée que dans 3 cas sur les 27. L'arrêt des antinéoplasiques et immunomodulateurs a conduit à une nette amélioration dans 7 cas sur les 16. L'arrêt des antiépileptiques conduisait dans la majorité des cas à une amélioration des TNC (11 cas sur les 13). Enfin, l'arrêt/le retrait des contraceptifs permettait une amélioration des TNC dans 50% des cas.

Table 5 : Description des classes médicamenteuses retrouvées et de l'évolution des TNC en fonction de la décision de poursuite ou non du traitement

Classes médicamenteuses	Arrêt		Dose inchangée/ réduite ou action inconnue		Total général
	Nette amélioration	Pas d'amélioration ou évolution inconnue	Nette amélioration	Pas d'amélioration ou évolution inconnue	
<b>Antinéoplasiques et immunomodulateurs</b>	<b>7</b>	<b>9</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>19</b>
antinéoplasiques	1	2		1	4
autres antinéoplasiques	3	1			4
autres antinéoplasiques (AcMc*)		2			2
autres immunosuppresseurs	1	1	1	1	4
immunosuppresseurs (AcMc*)	2	3			5
<b>Antiépileptiques</b>	<b>11</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>5</b>	<b>19</b>
autres antiépileptiques	3			2	5
barbituriques et dérivés				1	1
carbamazépine		1			1
valproate et sels de valproate	8	1	1	2	12
<b>Contraceptifs</b>	<b>5</b>	<b>5</b>		<b>5</b>	<b>15</b>
contraceptifs hormonaux à usage systémique	1				1
dispositifs intra-utérins	4	5		5	14
<b>Anti-infectieux généraux à usage systémique</b>	<b>1</b>	<b>2</b>		<b>10</b>	<b>13</b>
antimycosiques à usage systémique		1			1
antiviraux à action directe	1	1		1	3
vaccins bactériens				1	1
vaccins viraux				8	8
<b>Antipsychotiques atypiques</b>	<b>1</b>			<b>1</b>	<b>2</b>
<b>Benzodiazépines</b>	<b>1</b>		<b>1</b>		<b>2</b>
<b>Hypolipémiants (statines)</b>	<b>1</b>	<b>1</b>			<b>2</b>

Classes médicamenteuses	Arrêt		Dose inchangée/réduite ou action inconnue		Total
	Nette amélioration	Pas d'amélioration ou évolution inconnue	Nette amélioration	Pas d'amélioration ou évolution inconnue	
Autres médicaments du système nerveux (tétrabénazine)	1				1
Antalgiques palier 3				1	1
Autres médicaments du système respiratoire (ivacaftor)		1			1
Antialopéciques (finastéride)		1			1
Myorelaxants à action centrale (baclofène)		1			1
Médicaments de l'incontinence urinaire (chlorure de trospium)	1				1
<b>Total</b>	<b>29</b>	<b>22</b>	<b>3</b>	<b>24</b>	<b>78</b>

\*AcMc : anticorps monoclonaux

### **3.2. Revue de la littérature et monographie des médicaments identifiés**

Des EI de type TNC étaient mentionnés dans le Vidal ou le Physician's Desk Reference pour seulement 32,4% (12/37) des classes médicamenteuses et/ou médicaments identifiés (table 6).

Quasiment 65% (24/37) des médicaments ou classes médicamenteuses identifiés dans la BNPV ont été décrits dans la littérature comme provoquant des TNC chroniques. Cinquante-deux pour cent (13/25) des médicaments n'ayant pas de mention d'EI type TNC dans la monographie ont été décrits dans la littérature pour être à l'origine d'effets délétères sur la cognition. Ceci était notamment le cas pour le finastéride, les vaccins, les antinéoplasiques (dacarbazine, capécitabine, cyclophosphamide et docetaxel), l'everolimus, le lénalidomide, le nivolumab, le pomalidomide et le tocilizumab.

Le lévétiracétam et l'aripiprazole ont été décrits dans la monographie comme pourvoyeur de TNC mais aucun effet délétère sur la cognition n'a été retrouvé dans la littérature.

La tétrabénazine, l'ivacaftor, le posaconazole, le bocéprévir, la ribavirine, le mitotane, le védolizumab et l'ustékinumab n'ont pas été retrouvés dans la monographie ou dans la littérature comme ayant un effet (négatif ou positif) sur les fonctions cognitives (soit 21,6% des médicaments/classes médicamenteuses).

Les données retrouvées dans la littérature sont contradictoires pour certains médicaments (effets positifs et effets négatifs sur la cognition). C'est notamment le cas du fentanyl, de la rispéridone, des statines, du lévétiracétam, des benzodiazépines, des antirétroviraux (HIV), du cyclophosphamide et de l'évérolimus.

**Table 6 : Effets sur la cognition des médicaments identifiés selon la monographie et la revue de la littérature**

Classes médicamenteuses	Décrit dans la monographie*	Effet positif sur la cognition	Absence d'effet	Effet négatif sur la cognition
<b>Antinéoplasiques et immunomodulateurs</b>				
Antinéoplasiques				
dacarbazine	Non	D	D	C3(56)
capécitabine	Non	D	B(57)	B(58)
cyclophosphamide	Non	C2(59)	C1(60)	B(61)
docetaxel	Non	D	D	B(62)
Autres antinéoplasiques				
everolimus	Non	C3(63)	B(64)	C2(65)
mitotane	Non	D	D	D
Autres antinéoplasiques (AcMc)				
cetuximab	Non	B(66)	D	D
nivolumab	Non	D	D	B(67)
Autres immunosuppresseurs				
methotrexate	TNC	D	B(68)	C1(69)
lénalidomide	Non	D	C2(70)	C2(71,72)
pomalidomide	Non	D	D	C3(73)
Immunosuppresseurs (AcMc)				
adalimumab	Non	B(74)	C1(69)	D
védolizumab	Non	D	D	D
tocilizumab	Non	C2(75)	C1(69)	C3(76)
ustékinumab	Non	D	D	D
<b>Antiépileptiques</b>				
Autres antiépileptiques				
topiramate	Troubles de la mémoire	D	D	A(77)
prégabaline	Amnésie, troubles de la mémoire	D	D	A(78)
lévétiracétam	Amnésie	A(79)	B(80)	D
barbituriques et dérivés				
carbamazépine	TNC	B(81)	C1(82)	B(83)
valproate et sels de valproate	Non	D	B(84)	B(85)
	Syndrome démentiel	D	D	B(86)
<b>Contraceptifs</b>				
Contraceptifs hormonaux à usage systémique	Non	C2(87)	C2(88)	D
Contraceptifs intra-utérins	Non	C2(89)	D	D
<b>Anti-infectieux généraux à usage systémique</b>				
Antimycosiques, posaconazole	Non	D	D	D
Antirétroviraux anti HIV	Amnésie	B(90)	C2(91)	C2(92)
Antiviraux anti HCV bocéprévir et ribavirine	Non	D	D	D
Vaccins bactériens et viraux	Non	D	B(93)	C1(94)
<b>Antipsychotiques</b>				
risperidone	Non	B(95)	A(96)	C2(97)
aripiprazole	Troubles de la mémoire	C3(98)	A(96)	D
<b>Benzodiazépines</b>	TNC, amnésie	C1(99)	B(100)	B(101)
<b>Inhibiteurs de l'HMGCoA réductase</b>	Amnésie	B(102)	A(103)	C2(104)
<b>Dyskinésie tardive (tétrabénazine)</b>	Non	D	D	D
<b>Antalgiques (fentanyl)</b>	Amnésie, TNC	B(105)	B(106)	B(38)
<b>Traitements de la mucoviscidose (ivacaftor)</b>	Non	D	D	D
<b>Inhibiteurs de la 5 alpha réductase (finastéride)</b>	Non	D	B(107)	B(108)
<b>Myorelaxants à action centrale (baclofène)</b>	TNC	D	D	C2(109)
<b>Médicament de l'incontinence urinaire (chlorure de trospium)</b>	Non	D	B(110)	D

\*Vidal ou Physician's Desk Reference, A : preuve scientifique établie ; B : présomption scientifique ; C : faible niveau de preuve sous divisé en C1, C2 et C3 ; D : pas de données

## 4. Discussion

Après interrogation de la BNPV, sur la période du 1<sup>er</sup> janvier 2010 au 30 juin 2017, 78 cas (0,3% des déclarations de la BNPV sur la période étudiée) de TNC graves induits par une prise chronique médicamenteuse ont été identifiés. Les cas identifiés concernaient surtout les femmes. Il s'agissait principalement d'adultes et de personnes âgées. Les personnes âgées n'étaient cependant pas la catégorie majoritairement concernée. Les classes médicamenteuses les plus représentées étaient les antiépileptiques, les antinéoplasiques et immunomodulateurs, les contraceptifs (Mirena®) et les antiinfectieux généraux à usage systémique (dont une majorité de vaccins contenant des sels d'aluminium en adjuvant). La monographie mentionnait des effets indésirables de type TNC pour seulement 32% des médicaments identifiés. Cinquante-deux pour cent des médicaments ou classes médicamenteuses non décrits dans la monographie pour induire des TNC l'étaient dans la littérature. Enfin, la revue de la littérature a permis de retrouver des effets négatifs sur la cognition pour plus d'un médicament sur 2 identifiés.

### 4.1. Confrontation avec les études antérieures menées sur la BNPV

Dans notre étude, les TNC étaient surtout observés chez les femmes, ce qui était en accord avec l'étude de Chavant et al. qui a montré que les troubles de la mémoire induits par un traitement médicamenteux étaient plus fréquemment observés chez les femmes. Concernant l'âge médian des cas identifiés, celui-ci était du même ordre que l'âge médian des troubles de la mémoire liés à une prise médicamenteuse (48) mais semblait inférieur à celui des démences médicamenteuses dont l'âge médian est de 66 ans (111). Ceci peut s'expliquer d'une part, par le fait que le PT « démence » était codé pour seulement 3 patients qui présentaient des TNC majeurs alors que le reste des patients présentaient des TNC légers. Et d'autre part, par une sous notification des EI dans les services de gériatrie lié notamment à la difficulté à imputer les TNC au traitement médicamenteux en raison de l'étiologie multifactorielle des TNC.

Tout comme les travaux de Chavant et al. réalisés sur les troubles de la mémoire associés aux médicaments et les travaux de Favrelière et al. (48,49) réalisés sur les démences médicamenteuses, ce travail a permis d'identifier les antiépileptiques, les analgésiques, les antipsychotiques et les benzodiazépines comme pourvoyeurs de TNC. Par contre, malgré les 2 articles de pharmacovigilance précédemment cités (48,49) et une méta-analyse récente qui a montré que les ATD (toutes classes confondues) augmentaient le risque de développer des TNC (112), aucun médicaments de cette classe n'a été identifié dans ce travail. Ceci peut s'expliquer par le fait que nous n'avons inclus que les cas ayant un seul médicament suspect. En ne nous

restreignant pas à ce critère, nous obtenons 5 cas imputables en partie à des antidépresseurs (3 cas incluant des antidépresseurs imipraminiques et 2 cas incluant des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et noradrénaline). Les antinéoplasiques et immunomodulateurs, les contraceptifs (Mirena®), les antiinfectieux généraux à usage systémique (vaccins contenant des sels d'aluminium en adjuvant) n'ont pas été retrouvés dans les 2 études précédentes. Pour le Mirena® et les vaccins contenant des sels d'aluminium, ceci peut s'expliquer par un biais de médiatisation absent au moment de la réalisation des études de Chavant et al. et de Favrelière et al. Enfin, certains médicaments impliqués dans notre étude pour une seule observation (ivacaftor, tétrabénazine, baclofène, chlorure de tropium) n'ont pas été retrouvés dans les études de Chavant et al ou de Favrelière et al.

#### **4.2. Évolution de la symptomatologie à l'arrêt des traitements**

Dans 56,9% des cas (29/51), l'arrêt du médicament suspect a conduit à une nette amélioration des TNC. Ce résultat est différent de celui de l'étude de Larson et al. (23) qui indiquait à l'arrêt du médicament suspect, une amélioration des facultés cognitives pour tous les patients. Ce résultat est cependant proche de celui de Favrelière et al. qui montrait une nette amélioration des démences médicamenteuses dans 57% des cas (49).

L'arrêt des antiépileptiques (dont la majorité concernait le valproate ou l'un de ses sels) conduisait chez 11 patients sur 13 à une amélioration des TNC. Ce résultat est en accord avec celui d'une étude contrôlée randomisée menée chez des patients ayant arrêté une monothérapie antiépileptique qui, après 2 ans sans crise épileptique, montraient une amélioration des fonctions cognitives (113). L'arrêt du valproate a conduit dans 8 cas sur 9 à une nette amélioration des TNC. Le valproate est bien décrit dans sa monographie pour induire un tableau typique de syndrome démentiel, régressant progressivement à l'arrêt du traitement. Ceci est d'ailleurs bien décrit dans la littérature (114).

L'arrêt des antinéoplasiques et immunomodulateurs a conduit à une nette amélioration dans 7 cas sur les 16. Une étude de cohorte réalisée avec un faible effectif a montré, un an après l'arrêt des cures, chez des patientes ayant eu un cancer du sein, une amélioration des fonctions cognitives pour la moitié d'entre elles (115). Cependant, une méta-analyse réalisée chez des patientes ayant eu un cancer du sein, montrait de manière contradictoire que leur score d'agilité verbale et d'agilité visuospatiale étaient toujours altérés 6 mois après la fin de la cure comparé à leur bilan prétraitement ou à des sujets témoins (116). Enfin, une revue de la littérature a indiqué que l'attention, la mémoire ou les fonctions exécutives étaient les domaines les plus

altérés après une chimiothérapie. *In fine*, la rémanence des TNC suite à l'arrêt des chimiothérapies reste à ce jour inconnue (117).

L'arrêt/le retrait des contraceptifs a conduit à une amélioration des facultés cognitives pour une patiente sur deux. Aucune étude sur l'amélioration des fonctions cognitives après le retrait du dispositif Mirena® ou d'un contraceptif oral n'a été retrouvée dans la littérature.

L'arrêt des BZD a conduit pour le patient concerné à une nette amélioration de la symptomatologie. Une méta-analyse montre une amélioration des fonctions cognitives après l'arrêt des BZD au long cours cependant, les anciens utilisateurs de BZD présentaient toujours des altérations de certains domaines cognitifs (notamment la mémoire verbale, la mémoire visuospatiale, l'attention) comparés aux sujets témoins (118).

L'arrêt de l'AP a conduit à une nette amélioration de la symptomatologie chez le patient concerné. Dans la littérature, l'arrêt des AP chez des personnes âgées n'a pas donné lieu à une amélioration ou une détérioration des fonctions cognitives (119,120) .

L'arrêt des statines a conduit pour un patient sur deux à une nette amélioration de la symptomatologie. Ceci est retrouvé dans une étude réalisée sur un bras ouvert constitué d'un arrêt de la statine pendant 6 semaines puis d'une réintroduction de 6 semaines qui a montré une amélioration significative du MMSE à l'arrêt du traitement et une perturbation du MMSE lors de la réintroduction (121). Cependant, il faut noter qu'une récente revue de la littérature conduite par Cochrane n'a pas pu se prononcer quant à l'effet de l'arrêt des statines sur la cognition chez des patients ayant une démence car aucun essai clinique contrôlé randomisé ne répondait aux critères d'inclusions (122).

Concernant le finastéride, une étude a montré que les patients objectivaient des EI type TNC à l'arrêt du traitement (108).

Enfin, aucune information n'a été retrouvée dans la littérature sur l'arrêt du baclofène, de l'ivacaftor, du fentanyl, du chlorure de tropium, de la tétrabénazine, du posaconazole ou du traitement antiviral d'action directe (lédipasvir/sofosbuvir).

Parmi les 51 patients ayant arrêté le traitement, 9 n'ont pas eu d'amélioration (5 cas liés aux antinéoplasiques et immunomodulateurs, un cas lié au sel de valproate, un cas lié au Triumeq® (dolutégravir/abacavir/lamivudine), un antirétroviral à action directe, un cas lié au Mirena®, un cas lié au finastéride). Ceci soulève le fait que certains médicaments pourraient induire des TNC irréversibles. En effet, la rémanence des TNC induits par certains antinéoplasiques pourrait durer plus de 20 ans chez des patientes ayant eu une chimiothérapie pour un cancer du sein (123). Le finastéride pourrait aussi induire des TNC présents plusieurs mois après l'arrêt du traitement comme l'indique une étude transversale menée chez des patients ayant arrêté ce

traitement depuis au moins 3 mois (108). Par contre, aucune étude portant sur des TNC rémanents à l'arrêt du traitement par Mirena®, par un antirétroviral à action directe ou par le valproate de sodium n'a été retrouvé. Néanmoins il se pourrait que certains cas retrouvés dans la BNPV ne s'accompagnent pas d'une amélioration des TNC à l'arrêt du traitement en raison d'un possible manque de recul au moment de l'analyse. En effet, les TNC peuvent mettre un temps plus ou moins long pour régresser puis se normaliser. C'est notamment le cas du valproate de sodium. Son arrêt n'induit une amélioration des fonctions cognitives cliniquement observable qu'après plusieurs semaines voire plusieurs mois (124,125).

### **4.3. Analyse des monographies et des données de la littérature**

Des effets indésirables de type TNC étaient mentionnés dans la monographie pour seulement 37,8% (14/37) des classes médicamenteuses et/ou médicaments identifiées dans ce travail. Ce faible pourcentage peut s'expliquer par le fait que les EI présents dans les monographies sont issus en grande partie des essais cliniques et ne sont pas assez alimentés par les données en vie réelle du médicament. Or, les essais cliniques, dont le but est d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un médicament, sont connus pour avoir leurs limites (21). Ceux-ci sont notamment « trop courts », ne permettant pas de déceler les EI associés à un traitement chronique, « trop schématiques », « trop rigides », « trop réservés aux âges moyens » et « trop peu représentatifs » de la population cible (21). En effet, les patients les plus fragiles et donc les plus susceptibles de présenter un EI ne sont pas inclus. Par ailleurs, le nombre de patients inclus dans les essais cliniques ne permet pas de déceler tous les EI du médicament. Les essais cliniques ne reflètent donc pas le vrai profil de risque du médicament. Les EI recueillis en vie réelle (que ce soit par le biais de la pharmacovigilance ou des études post-AMM « post-authorization safety studies ») s'avèrent donc essentiels pour compléter les connaissances sur un médicament.

Plus d'un médicament sur deux identifiés était décrit dans la littérature comme ayant un effet délétère sur les fonctions cognitives. Les antiépileptiques sont d'ailleurs très bien décrits pour donner des troubles neurocognitifs à la fois dans leur monographie et dans la littérature. Les antinéoplasiques et certains immunosuppresseurs sont bien décrits dans la littérature mais très peu dans leurs monographies. Aux vues de l'augmentation constante du nombre d'articles traitant des troubles neurocognitifs induits par les chimiothérapies, les monographies devraient, dans les prochaines années s'enrichir de ce type d'EI.

Enfin, 22% des médicaments identifiés dans la BNPV ne sont tout simplement ni décrits dans la monographie, ni décrits dans la littérature pour induire des TNC.

Tous ces résultats soulignent et confirment l'intérêt du recueil des données en vie réelle des médicaments, notamment pour détecter de nouveaux signaux potentiels (126).

#### **4.4. Mise en perspective des cas identifiés dans la BNPV avec les données de la littérature**

##### **4.4.1. Les antiépileptiques**

Les antiépileptiques présentent une multitude de classes pharmacologiques différentes et de mécanismes d'action différents. De ce fait, suivant les classes pharmacologiques, leurs effets sur la cognition sont différents. Parmi les antiépileptiques, un des cas identifiés retenait l'imputabilité du lévétiracétam. Cet antiépileptique est d'ailleurs décrit dans sa monographie comme pourvoyeur de TNC mais ce résultat n'a pas été retrouvé dans la littérature. En effet, un essai clinique contrôlé randomisé réalisé chez des patients âgés sains a même montré de meilleurs résultats pour le lévétiracétam comparé au placebo dans des tests évaluant l'attention et la mémoire visuelle (79). La réalisation d'essais contrôlés randomisés chez des patients sains permet de s'affranchir de biais potentiel mais également d'éliminer les facteurs confondants comme la prise d'autres médicaments (78,79). L'étude de Levisohn et al. a quant à elle été réalisée chez des enfants (4 à 16 ans) présentant une épilepsie non contrôlée et prenant d'autres antiépileptiques mais n'a pas montré d'effet négatif du lévétiracétam sur la cognition (80). De nombreuses études épidémiologiques ont montré un effet négatif sur la cognition des autres antiépileptiques identifiés dans ce travail (topiramate, prégabaline, carbamazépine, barbituriques et dérivés, valproate de sodium). Ceci pourrait s'expliquer pour certains d'entre eux, (barbituriques et dérivés, topiramate, valproate de sodium) par le fait qu'ils présentent certains mécanismes d'action communs tel que la potentialisation de la neurotransmission GABAergique (34). Pour le valproate de sodium, la monographie mentionne clairement le risque de développer des TNC d'installation insidieuse et progressive (un tableau complet de syndrome démentiel) régressant progressivement à l'arrêt du traitement. La prégabaline, agit en se liant aux canaux calciques  $\alpha$ -2  $\delta$  et en provoquant une diminution de l'excitabilité neuronale (127). Sa liaison pourrait induire avec une prise chronique, une diminution de l'activité des canaux calciques hippocampiques à l'origine de possibles TNC (128)(129). La carbamazépine, en augmentant le stress oxydant pourrait induire des TNC (130). En effet, la dérégulation du stress oxydant pourrait être impliquée dans la physiopathologie de maladies neurodégénératives (131).

#### 4.4.2. Les antinéoplasiques et immunomodulateurs

Les chimiothérapies cytotoxiques sont maintenant bien décrites dans la littérature pour être à l'origine de TNC, aussi la notion de « chemobrain » est fréquemment retrouvée dans la littérature (132). Le « chemobrain » est défini comme un déclin cognitif lié à la chimiothérapie (133). Le concept de « chemobrain » a été en premier lieu décrit chez des patientes ayant eu un cancer du sein (132). En effet, la durée de survie chez les patientes ayant un cancer du sein est importante, de ce fait, ces patientes sont exposées de manière chronique à des chimiothérapies. Une étude de cohorte a montré que 31% des patients coréens ayant un traitement par chimiothérapie étaient sujets à des TNC (134). Quatorze pour cent des patients ayant survécu à un cancer présenterait des troubles de la mémoire comparé à 8% des personnes interrogé n'ayant pas eu de cancer (135). Une étude de cohorte a montré que la chimiothérapie induisait un déclin cognitif qui s'améliorait 6 mois après l'arrêt du traitement, (136). *A contrario*, une étude cas-témoin a montré que les troubles cognitifs étaient toujours présent plus de 20 ans après les chimiothérapies chez des patientes ayant eu un cancer du sein (123). Cependant, un biais d'information peut s'ajouter à ces études : en effet, l'équipe de Schagen et al. a montré que les patients informés de l'apparition possible de TNC sous chimiothérapie étaient plus enclin à ressentir de tels troubles (137). Enfin, certaines études ne prennent pas en compte d'autres facteurs confondants pour l'évaluation des TNC tels que la fatigue, l'anxiété ou la dépression (138). Les TNC liés au traitement semblent se manifester précocement après l'initiation des cycles de chimiothérapie mais l'interrogation reste réelle quant à la durée de leur rémanence après l'arrêt du traitement. Enfin, l'imputabilité d'un médicament antinéoplasiques ou immunomodulateur peut être difficile à établir puisque dans la majorité des cas, ces médicaments sont inclus dans des protocoles comportant plusieurs lignes de traitements. Plusieurs pistes sont envisagées pour expliquer l'apparition de TNC post-chimiothérapie. Les chimiothérapies pourraient notamment induire un état pro-inflammatoire (61) lié à une augmentation de cytokines pro-inflammatoire (récepteur soluble 2 du TNF) au niveau cérébral (35) ; une augmentation du stress-oxydant (139) ; une altération de la neurogénèse et de la plasticité synaptique (140) ; une altération de la neurotransmission, une altération de l'ADN et de la longueur des télomères ; une réduction de la concentration en œstrogène ou testostérone ; une variabilité de l'expression des pompes d'efflux et de la capacité des chimiothérapies à franchir la BHE (141).

#### **4.4.3. Les contraceptifs**

Quinze cas retenus dans ce travail concernaient des contraceptifs. Parmi ces 15 cas, 14 cas étaient imputables au dispositif intra-utérin Mirena® et le dernier à un contraceptif oral (CO). La quasi-totalité de ces déclarations étaient des déclarations émanant des patientes elles-mêmes. Les troubles de la mémoire objectivées par les patientes n'étaient de ce fait pas confirmées médicalement. Les études incluses dans ce travail n'ont pas montré d'effet négatif des contraceptifs sur la cognition. Warren et al. concluent dans leur revue que les CO pourraient avoir un effet procognitif notamment sur la mémoire verbale mais que le niveau de preuve restait faible (142). Cependant, les études montrant une association positive entre la prise de CO et la cognition peuvent être sujettes à un biais de survie. En effet, 25% des patientes arrêtent la prise de CO dès la première année (87). Les dispositifs intra-utérins Mirena® identifiés dans la base contenaient tous du lévonorgestrel. Une seule étude a été retrouvée dans la littérature sur les dispositifs intra-utérins et sur le risque de TNC. Celle-ci a montré une diminution du risque de TNC avec des dispositifs intra-utérins sans spécification précise sur le type de dispositif utilisé (dispositif médical ou dispositif intra-utérin contenant un principe actif et défini comme un médicament) (89). Il est donc difficile de conclure quant à l'effet exercé par le dispositif intra-utérin contenant du lévonorgestrel sur la cognition.

#### **4.4.4. Les vaccins**

Sur les 9 cas présentant des TNC potentiellement imputables à des vaccins, 8 cas étaient liés à des vaccins contenant des sels d'aluminium (hydroxyde d'aluminium ou phosphate d'aluminium) et 5 cas sur les 8 étaient associés à une myofasciite à macrophages (MFM). La majorité des études retrouvées dans la littérature sur les EI des vaccins ayant donné lieu à une MFM sont issues d'une équipe de chercheurs français (94,143–146). Ces chercheurs ont notamment montré dans une étude cas-témoin comparant des patients ayant une MFM à des patients ayant de l'arthrite et des douleurs chroniques, que la mémoire de travail et la mémoire visuelle immédiate étaient significativement plus altérées chez le groupe MFM (94). Une des limites majeures de ce travail était notamment la faible taille de l'échantillon (11 cas et 11 témoins). D'après cette équipe de recherche, la capacité des vaccins contenant des sels d'aluminium à induire des TNC résiderait dans le fait que l'aluminium pourrait migrer dans le cerveau après injection (146) et exercer sa toxicité notamment en altérant la BHE et en induisant un stress oxydant (147). Cependant, cette même équipe a réalisé une étude rétrospective et a montré que la plupart des patients (68% des cas) ayant eu des injections de vaccins contenant de l'aluminium ne présentaient pas de MFM (148). De plus, une MFM peut ne pas être

seulement induite par l'injection de vaccin contenant des sels d'aluminium (149). Une autre étude suggère que l'apparition de MFM pourrait tout simplement être liée à une susceptibilité génétique à développer ces MFM (150). *In fine*, le comité consultatif pour la sécurité des vaccins concluait en 2005 à un possible lien de causalité entre les vaccins contenant de l'hydroxyde d'aluminium et la présence de MFM au site d'injection (151). Toutefois l'OMS concluait en 2003 que la persistance de macrophages contenant de l'aluminium ne serait pas associée à des symptômes cliniques particuliers (notamment des troubles de la mémoire) (151). Enfin, en 2013, le haut conseil de la santé publique a publié un rapport ne permettant pas de remettre en cause la sécurité des vaccins contenant des sels d'aluminium (152). Pour ce qui est des vaccins sans sels d'aluminium, une étude de cohorte prospective réalisée en Pologne n'a pas montré d'effet négatif sur le développement cognitif d'enfant ayant reçu des vaccins sans adjuvant (93).

#### **4.4.5. Les antirétroviraux**

Un cas identifié concernait un traitement antirétroviral ciblé contre le VIH. L'imputabilité du traitement dans les cas identifiés est difficile à établir. En effet, 60% des patients ayant un syndrome d'immunodéficience acquise lié au VIH présentent des TNC légers (153). La prévalence des démences liés au VIH étaient de 7% dans une étude de cohorte multicentrique (154). Cependant, l'instauration d'un traitement antirétroviral a permis de réduire l'incidence des démences liées au VIH (155) (156). Dans la majorité des cas, l'instauration d'un traitement antirétroviral chez des patients naïfs, améliore les troubles cognitifs induits par le virus (92,158,159) mais ne permet toutefois pas de corriger complètement ces troubles (158). Ces études épidémiologiques montrent donc l'intérêt de la trithérapie antirétrovirale dans la correction des effets délétères sur la cognition induits par le VIH. Cependant, de façon isolée, certains médicaments antirétroviraux de cet arsenal thérapeutique pourraient induire des TNC. C'est notamment le cas de l'éfavirenz, un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse identifié dans ce travail. Une étude transversale a montré que l'éfavirenz était associé à un risque augmenté de TNC (92). De plus, 18 % des patients sous éfavirenz objectivaient des TNC (159). L'éfavirenz exercerait une toxicité par le biais de son métabolite le 8-hydroxy éfavirenz (160). L'éfavirenz et son métabolite pourraient exercer une activité neurotoxique par divers mécanismes : augmentation des cytokines proinflammatoires, altération de l'homéostasie du calcium neuronal ou encore diminution de la concentration en créatines kinases cérébrales (la diminution des concentrations de ces créatines kinases cérébrales est associée à certaines maladies neurodégénératives) (160).

#### **4.4.6. Les benzodiazépines**

Étonnamment, les BZD bien que largement décrites dans la littérature (37) n'ont été retrouvées que dans 2 des 78 cas inclus. Ceci pourrait être lié à des critères d'inclusions trop restrictifs. En effet, si nous prenons les 735 cas retenus après exclusion des termes MedDRA hors champs et des cas non graves ou des autres situations médicalement significatives, 87 cas concernent des BZD ou leurs dérivés. A ce jour, les données de la littérature sur les BZD sont contradictoires et doivent d'ailleurs être interprétées avec précaution, en raison du potentiel biais protopathique auquel elles peuvent être soumises (37). Le biais protopathique peut pousser à la prescription de BZD devant des symptômes d'anxiété qui peuvent être prodromique du syndrome démentiel. Enfin, aucune étude n'a encore montré de lien de causalité formel entre prise de BZD et risque augmenté de démence selon les critères de Bradford Hill (37,161).

#### **4.4.7. Les antipsychotiques**

Seuls 2 cas incluant la prise d'AP ont été identifiés. Ces deux cas incluaient des AP dits atypiques. L'imputabilité des AP dans les TNC des patients schizophrènes est difficile à établir sachant que les TNC sont une des caractéristiques majeures de cette pathologie (162). De plus, une méta-analyse incluant uniquement des essais cliniques contrôlés randomisés a montré que les AP atypiques amélioraient les performances cognitives comparé au placebo ou à l'halopéridol, un AP de première génération (95). Celle-ci a confirmé l'avantage des AP atypiques par rapport aux AP typiques sur la cognition (95). Cependant, il faut noter que chez les sujets sains, l'induction d'un état hypodopaminergique par des AP altérerait la vitesse d'intégration de l'information, l'apprentissage et l'attention (163). Chez les patients ayant une démence, les études sont contradictoires. En effet, la méta-analyse de Wolf et al. n'a pas montré d'impact sur la cognition pour les AP atypiques identifiés dans ce travail (96). Tandis qu'une méta-analyse plus ancienne a montré que la risperidone altérerait le mini mental state examination (MMSE). Toutefois il faut noter que cette altération était minimale (1 point en moins de MMSE pour la risperidone comparé au placebo) et bien que significative, celle-ci ne s'objective pas forcément sur le plan clinique (164). L'équipe de Sakurai et al. a essayé de comprendre comment les AP pouvaient affecter la cognition. Ils ont montré d'une part, que le niveau d'occupation des récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub> par les AP serait lié de façon non linéaire aux fonctions cognitives et plus particulièrement à la vigilance et d'autre part que les sujets qui présentaient une altération de leurs fonctions cognitives avaient un taux d'occupation de leurs récepteurs D<sub>2</sub> supérieur à 77% (165). Enfin, une étude a montré une corrélation négative entre la quantité de récepteurs D<sub>2</sub> bloqué par la risperidone et le score attentionnel (166).

#### **4.4.8. Les statines**

La monographie des statines mentionne un risque d'amnésie et la FDA a émis il y a plusieurs années une alerte sur le fait que les statines pouvaient être à l'origine de TNC réversibles (167). A ce jour, les études épidémiologiques réalisées présentent des résultats contradictoires ne permettant pas de statuer sur un éventuel effet procognitif ou délétère des statines (168). De plus, bien que la majorité des études observationnelles suggèrent un effet protecteur des statines, celui-ci pourrait être soumis à un biais de causalité inverse (168) (les TNC chez les patients diminuent l'adhérence au traitement et par conséquent la motivation du médecin à prescrire des statines ; de ce fait, ces patients sont alors inclus dans les groupes de patients témoins et présentent des TNC). La majorité des études publiées en préclinique suggèrent cependant un effet procognitif des statines lié à leur action pléiotrope, indépendantes de leur mécanisme d'action principal (diminution de la synthèse du cholestérol par inhibition de l'HMGCoA réductase) (169).

#### **4.4.9. Les anticholinergiques**

Dix huit cas identifiés (23% des cas) comprenaient des médicaments ayant une activité anticholinergique (fentanyl, baclophène, rispéridone, oxazépam, clonazépam, sels de valproate et chlorure de trospium). Ces médicaments ont été identifiés de par leurs mécanismes d'actions ou bien à l'aide des échelles d'évaluation de l'effet anticholinergique des médicaments (170). Les anticholinergiques sont bien connus et décrits dans la littérature pour induire ou aggraver des TNC (171). En effet, une étude récente a montré qu'ils augmentaient le risque de développer des TNC chez un sujet âgé ayant un état cognitif normal (172). De plus, ce même auteur a montré que l'augmentation de l'activité anticholinergique des médicaments était corrélée avec l'augmentation du risque de TNC (173). Aucun EI type TNC n'a été retrouvé dans la monographie pour le chlorure de trospium. La revue de la littérature suggère également une absence d'effet de ce médicament sur les fonctions cognitives. En effet, l'étude de cohorte de Esin et al. (110) n'a pas montré de diminution du MMSE pour divers anticholinergiques prescrits en cas d'incontinence urinaire (chlorure de trospium, oxybutinine, toltérodine). Ce résultat est d'ailleurs confirmé par un essai clinique contrôlé randomisé (174). L'action principale du chlorure de trospium réside dans le fait qu'il exerce une activité parasympholytique au niveau des récepteurs vésicaux cholinergiques M1 et M3 (175). L'absence d'effet délétère du chlorure de trospium sur les fonctions cognitives peut s'expliquer par son incapacité à franchir la BHE (176). Il ne peut donc pas exercer d'action antagoniste sur les récepteurs M1 au niveau cérébral qui sont impliqués dans les processus cognitifs (177)

#### **4.4.10. Les antalgiques**

L'effet des antalgiques de palier 3 sur la cognition est controversé. Certaines études ont montré soit un effet négatif (38), soit un effet positif (105) sur la cognition. Le résultat de ces études doit d'ailleurs être interprété avec précaution en fonction de la population étudiée (patients ayant des douleurs liées ou non à des cancers). En effet, certaines études ont été effectuées dans une population de patients cancéreux douloureux et les TNC chez un patient cancéreux peuvent être sujets à de multiples facteurs confondants comme la maladie ou encore le stress émotionnel (105). Ces éléments rendent donc l'interprétation des résultats délicate (38). Enfin, la dose doit aussi être prise en considération, l'étude de cohorte de Dublin et al. (38) a montré une légère augmentation du risque de démence parmi les patients avec les plus fortes doses d'opioïdes. La prise chronique d'opioïdes pourrait induire un état neuroinflammatoire prédisposant à une neurodégénérescence (178). Ceci est confirmé par une étude *in vivo* qui a montré que la morphine induisait une activation microgliale mais également l'apoptose de cellules neuronales (179). Enfin, l'administration chronique d'opioïdes pourrait altérer la plasticité synaptique impliquée dans les processus de mémorisation (180).

#### **4.4.11. Le baclofène**

Un seul cas identifié comportait du baclofène. Une étude transversale subjective basée sur un système de déclaration spontané des EI du baclofène a montré que la désorientation spatio-temporelle était l'un des EI les plus fréquemment déclarés (109). Ceci est d'ailleurs retrouvé en préclinique, en effet, de par son action agoniste des récepteurs GABA<sub>B</sub>, le baclofène peut induire des altérations de la mémoire spatiale mais également de la mémoire de reconnaissance (181,182).

#### **4.4.12. Le finastéride**

Concernant le finastéride, une étude transversale basée sur la réalisation d'un questionnaire d'auto-évaluation a montré que 84% des patients sous finastéride n'avaient pas d'EI au moment du traitement mais que 90% des patients présentaient des EI à l'arrêt du traitement. De plus, la majorité d'entre eux déclaraient des EI de type TNC (108). Une étude de cohorte a quant à elle montré que le risque de démence augmentait dans les 2 premières années de prise du finastéride, mais devenait non significatif avec le temps (> 27 mois de prise) (107). Dans le cas identifié dans la BNPV, le patient prenait du finastéride depuis 3 ans et l'arrêt de celui-ci n'a pas conduit à une amélioration des TNC. Les inhibiteurs de la 5  $\alpha$ -réductase en diminuant la quantité de dihydrotestostérone pourraient d'une part, augmenter la quantité de dépôts amyloïdes (183) et d'autre part, diminuer la régulation de la plasticité neurosynaptique

(184). Ces deux mécanismes pourraient être à l'origine d'une altération des fonctions cognitives.

#### **4.4.13. Les autres médicaments**

Plusieurs médicaments identifiés (la tétrabénazine, l'ivacaftor, le posaconazole, le bocéprévir, la ribavirine, la dacarbazine, le mitotane, le védolizumab, l'ustékinumab) n'ont été retrouvés ni dans la monographie ni dans la littérature comme pourvoyeur ou protecteur de TNC. Ceci peut s'expliquer pour certains par le fait qu'ils sont indiqués dans des pathologies orphelines (ivacaftor, tétrabénazine) ou qu'ils ont été commercialisés récemment (védolizumab) conférant donc peu de recul sur leur utilisation. Trois cas avec le mitotane ont été identifiés dans ce travail. Ce médicament est indiqué dans le traitement du carcinome corticosurrénalien. Cependant, l'hypercortisolisme induit par le carcinome est connu pour altérer les fonctions cognitive (185). Le bocéprévir et la ribavirine sont indiqués dans le traitement de l'hépatite C. Une étude transversale a montré que les patients ayant une hépatite C avec une charge virale positive présentaient de moins bons scores à différents tests cognitifs (concentration et vitesse de mémorisation) comparé à des sujets sains mais aussi à des patients ayant une hépatite C avec une charge virale indétectable. Les 2 cas identifiés avec un traitement antirétroviral pouvaient donc présenter un TNC lié au virus de l'hépatite C. L'ustékinumab est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn modérée à sévère. La monographie ou la littérature ne mentionnait pas de TNC avec ce médicament. Cependant, une étude transversale réalisée chez les patients atteints de la maladie de Crohn a montré que l'activité de la maladie sous-tendrait une inflammation systémique qui peut moduler les performances cognitives (186). Concernant la dacarbazine et le posaconazole, aucune explication n'a pu être trouvée.

### **4.5. Limites**

#### **4.5.1. La sous-notification des effets indésirables**

La première limite majeure de ce travail rencontrée inévitablement dans toute étude de pharmacovigilance est la sous notification des EI. D'après une revue de la littérature, il est estimé que seul 6% des EI sont déclarés (187) en dépit du fait que la notification des EI via le système de pharmacovigilance représente l'un des seuls systèmes de surveillance des médicaments après l'obtention de l'AMM (188). Cette sous-notification s'illustre dans ce travail. Tout d'abord, l'âge des patients inclus s'avère être relativement jeune alors que 19,9% des personnes âgées se présentant dans un centre mémoire ont un médicament pouvant induire des troubles cognitifs (26), nous nous attendions à avoir de nombreuses déclarations concernant

des patients âgés (>65 ans). Ensuite, l'absence des IPP dans les médicaments identifiés reflète également une sous notification sachant que des études de cohortes récentes ont montré un risque augmenté de démence avec la prise au long cours de ces médicaments (42,189,190). Enfin, l'absence des ATD dans les médicaments identifiés, peut être liée à la présence de facteurs confondants (notamment la dépression) rendant l'imputabilité du médicament difficile à établir et de ce fait, ne motivant pas la notification de l'EI via une déclaration de pharmacovigilance. Ces éléments confirment que le réflexe iatrogène c'est-à-dire, la suspicion d'une cause médicamenteuse devant toute pathologie et la déclaration de pharmacovigilance qui s'en suit n'est pas systématiquement réalisée.

#### **4.5.2. La sur-notification des effets indésirables**

A l'inverse, ce travail est le reflet d'une sur-notification des EI, notamment pour le dispositif intra-utérin Mirena® et pour les vaccins contenant des sels d'aluminium. Ceci peut être expliqué pour le Mirena®, par un phénomène de médiatisation massive des EI concernant ce dispositif intra-utérin, phénomène d'une ampleur européenne qui a débuté en mai 2017 en France. Ce biais de médiatisation a induit une augmentation des notifications des EI sans pouvoir écarter un effet nocebo favorisant la sur-notification (191). Par conséquent, il rend difficile l'interprétation des cas et donc l'imputabilité des traitements en l'absence de plus de données de pharmacoépidémiologies (192).

#### **4.5.3. Les critères de l'étude**

Une autre limite est liée aux critères de non inclusion de l'étude. Les situations médicalement significatives n'ont pas été incluses. Ce sont des situations considérées comme grave mais ne répondant pas aux autres critères de gravité. Il est donc possible que nous ayons perdu quelques cas en choisissant de ne pas les inclure. De plus, les cas présentant plus d'un médicament imputable n'ont pas été inclus car ils rendaient l'analyse des cas plus complexe.

#### **4.5.4. L'évolution des TNC à l'arrêt du traitement**

L'étude de l'évolution des TNC à l'arrêt du traitement (amélioration des symptômes pour 29 patients, pas d'amélioration pour 9 patients et 13 patients dont l'évolution n'est pas renseignée) permet de soulever plusieurs points importants. Tout d'abord, le fait que la présence de données manquantes rend l'analyse de l'évolution des TNC difficile à mener. Ensuite, le fait que certains traitements identifiés (antinéoplasiques et immunomodulateurs notamment) pourraient induire des TNC irréversibles à l'arrêt du traitement. Enfin, malgré le fait que le cas soit côté « nette amélioration » à l'arrêt du traitement, il est impossible de savoir si les fonctions

cognitives des patients sont retournées à leur état initial, et si elles ne restent pas un peu altérées en comparaison à des sujets sains. En effet, une méta-analyse a montré que des patients, à l'arrêt des BZD, présentaient une amélioration de leur fonction cognitive mais que celle-ci restait significativement altérée par rapport à des sujets contrôles (193). Ceci est également retrouvé avec les chimiothérapies utilisées dans le traitement du cancer du sein (123). *In fine*, les données de suivi des cas dans la BNPV permettent de savoir si les fonctions cognitives du patient se corrigent à l'arrêt du traitement mais ne permettent pas de savoir si le patient reste altéré par rapport à un sujet contrôle.

#### **4.5.5. La revue de la littérature**

Concernant la revue de la littérature réalisée, plusieurs points faibles sont à évoquer. Tout d'abord, l'hétérogénéité des études incluses les rend incomparables mais cet élément n'était pas limitant pour classer les études selon la qualité de leur méthodologie et l'effet des traitements sur la cognition. Ensuite, les études incluses dans la revue de la littérature peuvent ne pas toutes avoir pour objectif principal ou secondaire la détection d'EI type TNC. Ceci est bien démontré par la méta-analyse d'essais cliniques contrôlés randomisés de Wolf et al. réalisée sur les AE qui ont mis en évidence un biais d'information dans les études qu'ils ont inclus. En effet, une partie des études incluses ne mentionnaient des EI que si ceux-ci dépassaient une certaine fréquence (>3% ou >10% pour 30 de leurs études voir même supérieur à 20% pour l'une d'entre elles) (96). Une étude ayant une haute qualité dans son design ne sera donc pas forcément conçue pour inclure et rapporter tous les EI du médicament et améliorera de ce fait le profil de tolérabilité du médicament testé. De plus, dans les essais cliniques contrôlés randomisés ou les études comparatives, l'absence de différence significative entre un traitement et un placebo n'est pas suffisante pour démontrer l'innocuité du traitement comme le met en exergue l'article de Roiser et al : « absence of evidence is not necessarily evidence of absence » (31). En effet, un résultat non significatif peut juste se traduire par l'incapacité de rejeter l'hypothèse nulle. Il ne la valide pas pour autant et il pourrait être lié à un manque de puissance de l'étude (31). *A contrario*, les études observationnelles (cas-témoin ou cohortes) qui sont conçues par définition, pour mettre en évidence une association entre une exposition à un médicament et la survenue d'un EI, bien que pouvant présenter divers biais, sont d'un réel intérêt dans ce travail. *In fine*, ne serait-il pas plus pertinent pour l'évaluation de l'imputabilité d'un médicament pour un EI donné, de prendre en compte le nombre d'études de cohortes, d'études cas-témoin, de cas cliniques que de se fier à une étude contrôlée randomisée présentant une qualité du design robuste mais dont le but premier n'est pas de mettre en évidence un EI ?

Enfin, les types de tests utilisés pour évaluer les fonctions cognitives varient selon les études incluses. Tous les tests ne sont pas forcément adaptés pour détecter des changements sur les fonctions cognitives (souvent subtils) induits par les médicaments. En effet, certaines études mettent en évidence le fait que le MMSE n'est pas assez sensible pour détecter des TNC légers (194). L'évaluation des TNC basés sur un questionnaire d'auto-évaluation totalement subjectif n'est pas non plus adapté. De plus, un test approprié ne doit pas être trop facilement ou trop difficilement réalisable afin d'être le plus sensible possible (31). Enfin, à l'inverse une différence statistiquement significative ne sera pas forcément observable en clinique (31).

#### **4.6. Points forts**

En dépit des limites évoquées ci-dessus, le point fort de ce travail résidait dans le fait de combiner une analyse de la BNPV sur les TNC induits par une prise chronique médicamenteuse avec, pour chaque médicament ou classe médicamenteuse identifiée, une revue de la littérature proposant un classement des études retrouvées selon leurs effets sur la cognition (négatifs, neutres ou positifs). De plus, une valence pharmacologique a été ajoutée dans la discussion en essayant pour les classes médicamenteuses retrouvées ou les médicaments, de comprendre par quels mécanismes ils pouvaient induire des TNC.

Enfin, l'analyse de la BNPV a permis : (i) de consolider des données déjà connues sur les TNC induits par certaines classes médicamenteuses (antiépileptiques, antinéoplasiques et immunomodulateurs) ; (ii) de mettre en évidence un biais de médiatisation (vaccins contenant des sels d'aluminium, Mirena®), (iii) d'identifier des médicaments pour lesquels nous pourrions réaliser des études de disproportionnalité pour confirmer ou non leur impact sur la cognition (pomalidomide, dacarbazine).

#### **4.7. Perspectives**

Cette étude rétrospective descriptive pourrait être reproduite sur d'autres bases de données telles que la base médico-administrative de l'assurance maladie (le système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie) ou la base européenne de pharmacovigilance (Eudravigilance). Il serait également intéressant d'initier des études de disproportionnalité pour certains médicaments identifiés afin de détecter un signal vers un excès de risque de TNC lors d'une prise chronique de certains médicaments.

## 5. Références

1. American Psychiatric Association. Neurocognitive disorders. In: Diagnostic and statistical manual of mental disorders Fifth edition (DSM-5™). Washington, DC: APA; 2013.
2. Hshieh TT, Inouye SK, Oh ES. Delirium in the Elderly. *Psychiatr Clin North Am.* mars 2018;41(1):1-17.
3. Tannou T, Koeberle S, Masse-Sibille C, Aubry R, Vandell P. Le syndrome confusionnel chez le patient âgé ayant des troubles neurocognitifs. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie.* avr 2018; <https://doi.org/10.1016/j.npg.2018.03.001>
4. Simpson JR. DSM-5 and Neurocognitive Disorders. *J Am Acad Psychiatry Law Online.* 1 juin 2014;42(2):159-64.
5. Sachs-Ericsson N, Blazer DG. The new DSM-5 diagnosis of mild neurocognitive disorder and its relation to research in mild cognitive impairment. *Aging Ment Health.* 2 janv 2015;19(1):2-12.
6. Tay L, Lim WS, Chan M, Ali N, Mahanum S, Chew P, et al. New DSM-V Neurocognitive Disorders Criteria and Their Impact on Diagnostic Classifications of Mild Cognitive Impairment and Dementia in a Memory Clinic Setting. *Am J Geriatr Psychiatry.* août 2015;23(8):768-79.
7. Luck T, Then FS, Schroeter ML, Witte V, Engel C, Loeffler M, et al. Prevalence of DSM-5 Mild Neurocognitive Disorder in Dementia-Free Older Adults: Results of the Population-Based LIFE-Adult-Study. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry.* avr 2017;25(4):328-39.
8. Sachdev PS, Lipnicki DM, Kochan NA, Crawford JD, Thalamuthu A, Andrews G, et al. The Prevalence of Mild Cognitive Impairment in Diverse Geographical and Ethnocultural Regions: The COSMIC Collaboration. *PLoS ONE [Internet].* 5 nov 2015;10(11).
9. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* 1 janv 2013;9(1):63-75.e2.
10. Lescure F-X, Omland LH, Engsig FN, Roed C, Gerstoft J, Pialoux G, et al. Incidence and Impact on Mortality of Severe Neurocognitive Disorders in Persons With and Without HIV Infection: A Danish Nationwide Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 15 janv 2011;52(2):235-43.
11. Ramarosan H, Helmer C, Barberger-Gateau P, Letenneur L, Dartigues J-F. Prévalence de la démence et de la maladie d'Alzheimer chez les personnes de 75 ans et plus : données réactualisées de la cohorte PAQUID. *Rev Neurol.* avril 2003; 159(4):405-411

12. Hugo J, Ganguli M. Dementia and Cognitive Impairment: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Clin Geriatr Med.* août 2014;30(3):421-42.
13. McCullagh CD, Craig D, McIlroy SP, Passmore AP. Risk factors for dementia. *Adv Psychiatr Treat.* 1 janv 2001;7(1):24-31.
14. Hébert R, Lindsay J, Verreault R, Rockwood K, Hill G, Dubois M-F. Vascular Dementia: Incidence and Risk Factors in the Canadian Study of Health and Aging. *Stroke.* 1 juill 2000;31(7):1487-93.
15. Yin Y-W, Li J-C, Wang J-Z, Li B-H, Pi Y, Yang Q-W, et al. Association between apolipoprotein E gene polymorphism and the risk of vascular dementia: a meta-analysis. *Neurosci Lett.* 11 avr 2012;514(1):6-11.
16. Justin BN, Turek M, Hakim AM. Heart disease as a risk factor for dementia. *Clin Epidemiol.* 26 avr 2013;5:135-45.
17. Schmidt R, Schmidt H, Curb JD, Masaki K, White LR, Launer LJ. Early inflammation and dementia: a 25-year follow-up of the Honolulu-Asia Aging Study. *Ann Neurol.* août 2002;52(2):168-74.
18. Chang W-P, Liu M-E, Chang W-C, Yang AC, Ku Y-C, Pai J-T, et al. Sleep Apnea and the Risk of Dementia: A Population-Based 5-Year Follow-Up Study in Taiwan. *PLOS ONE.* 24 oct 2013;8(10):e78655.
19. Fleminger S, Oliver D, Lovestone S, Rabe-Hesketh S, Giora A. Head injury as a risk factor for Alzheimer's disease: the evidence 10 years on; a partial replication. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* juill 2003;74(7):857-62.
20. Yaffe K, Vittinghoff E, Lindquist K, Barnes D, Covinsky KE, Neylan T, et al. Post-Traumatic Stress Disorder and Risk of Dementia among U.S. Veterans. *Arch Gen Psychiatry.* juin 2010;67(6):608-13.
21. Montastruc JL. La Pharmacologie Sociale : une nouvelle branche de la Pharmacologie Clinique. *Thérapie.* 2002;5(57):420-6.
22. Gray SL, Lai KV, Larson EB. Drug-Induced Cognition Disorders in the Elderly: Incidence, Prevention and Management. *Drug Saf.* 1999;21(2):101-22.
23. Larson EB, Kukull WA, Buchner D, Reifler BV. Adverse drug reactions associated with global cognitive impairment in elderly persons. *Ann Intern Med.* août 1987;107(2):169-73.
24. Bowen JD, Larson EB. Drug-Induced Cognitive Impairment. *Drugs Aging.* 1 juill 1993;3(4):349-57.
25. Moore AR, O'Keefe ST. Drug-induced cognitive impairment in the elderly. *Drugs*

Aging. juill 1999;15(1):15-28.

26. Weih M, Scholz S, Reiss K, Alexopoulos P, Degirmenci U, Richter-Schmidinger T, et al. [Usage of drugs with potential adverse effects on cognition in a memory-clinic]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* sept 2009;77(9):523-7.
27. Sera LC, McPherson ML. Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Changes Associated with Aging and Implications for Drug Therapy. *Clin Geriatr Med.* mai 2012;28(2):273-86.
28. Corsonello A, Pedone C, Incalzi RA. Age-related pharmacokinetic and pharmacodynamic changes and related risk of adverse drug reactions. *Curr Med Chem.* 2010;17(6):571-84.
29. Yang T, Sun Y, Lu Z, Leak RK, Zhang F. The impact of cerebrovascular aging on vascular cognitive impairment and dementia. *Ageing Res Rev.* mars 2017;34:15-29.
30. Schliebs R, Arendt T. The cholinergic system in aging and neuronal degeneration. *Behav Brain Res.* 10 août 2011;221(2):555-63.
31. Roiser JP, Nathan PJ, Mander AP, Adusei G, Zavitz KH, Blackwell AD. Assessment of cognitive safety in clinical drug development. *Drug Discov Today.* 1 mars 2016;21(3):445-53.
32. Nevado-Holgado AJ, Kim C-H, Winchester L, Gallacher J, Lovestone S. Commonly prescribed drugs associate with cognitive function: a cross-sectional study in UK Biobank. *BMJ Open.* nov 2016;6(11):e012177.
33. Czubak A, Nowakowska E, Burda K, Kus K, Metelska J. Cognitive effects of GABAergic antiepileptic drugs. *Arzneimittelforschung.* 2010;60(1):1-11.
34. Mula M, Sander JW. Negative Effects of Antiepileptic Drugs on Mood in Patients with Epilepsy. *Drug Saf.* 1 juill 2007;30(7):555-67.
35. Ganz PA, Kwan L, Castellon SA, Oppenheim A, Bower JE, Silverman DHS, et al. Cognitive complaints after breast cancer treatments: examining the relationship with neuropsychological test performance. *J Natl Cancer Inst.* 5 juin 2013;105(11):791-801.
36. Badiola N, Alcalde V, Pujol A, Münter L-M, Multhaup G, Lleó A, et al. The proton-pump inhibitor lansoprazole enhances amyloid beta production. *PloS One.* 2013;8(3):e58837.
37. Pariente A, Gage SB de, Moore N, Bégaud B. The Benzodiazepine–Dementia Disorders Link: Current State of Knowledge. *CNS Drugs.* 1 janv 2016;30(1):1-7.
38. Dublin S, Walker RL, Gray SL, Hubbard RA, Anderson ML, Yu O, et al. Prescription Opioids and Risk of Dementia or Cognitive Decline: A Prospective Cohort Study. *J Am Geriatr Soc.* août 2015;63(8):1519-26.

39. Nagane A, Baba H, Nakano Y, Maeshima H, Hukatsu M, Ozawa K, et al. Comparative study of cognitive impairment between medicated and medication-free patients with remitted major depression: class-specific influence by tricyclic antidepressants and newer antidepressants. *Psychiatry Res.* 15 août 2014;218(1-2):101-5.
40. Park S-P, Kwon S-H. Cognitive effects of antiepileptic drugs. *J Clin Neurol Seoul Korea.* sept 2008;4(3):99-106.
41. Campbell N, Boustani M, Limbil T, Ott C, Fox C, Maidment I, et al. The cognitive impact of anticholinergics: A clinical review. *Clin Interv Aging.* 2009;4:225-33.
42. Tai S-Y, Chien C-Y, Wu D-C, Lin K-D, Ho B-L, Chang Y-H, et al. Risk of dementia from proton pump inhibitor use in Asian population: A nationwide cohort study in Taiwan. *PloS One.* 2017;12(2):e0171006.
43. Boustani M, Hall KS, Lane KA, Aljadhey H, Gao S, Unverzagt F, et al. The association between cognition and histamine-2 receptor antagonists in African Americans. *J Am Geriatr Soc.* août 2007;55(8):1248-53.
44. Wichmann MA, Cruickshanks KJ, Carlsson CM, Chappell R, Fischer ME, Klein BEK, et al. NSAID Use and Incident Cognitive Impairment in a Population-based Cohort. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* juin 2016;30(2):105-12.
45. Marvanova M. Drug-induced cognitive impairment: Effect of cardiovascular agents. *Ment Health Clin.* 29 juin 2016;6(4):201-6.
46. Ruxton K, Woodman RJ, Mangoni AA. Drugs with anticholinergic effects and cognitive impairment, falls and all-cause mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* août 2015;80(2):209-20.
47. Takada M, Fujimoto M, Hosomi K. Association between Benzodiazepine Use and Dementia: Data Mining of Different Medical Databases. *Int J Med Sci.* 2016;13(11):825-34.
48. Chavant F, Favrelière S, Lafay-Chebassier C, Plazanet C, Pérault-Pochat M-C. Memory disorders associated with consumption of drugs: updating through a case/noncase study in the French Pharmacovigilance Database. *Br J Clin Pharmacol.* 1 déc 2011;72(6):898-904.
49. Favrelière S, Lafay-Chebassier C, Alkhidir F, Merlet I, Pérault Pochat M-C. [Drug-induced dementia: a case/non-case study in the French Pharmacovigilance database]. *Thérapie.* déc 2007;62(6):507-11.
50. Vial T. Pharmacovigilance française : missions, organisation et perspectives. *Thérapie.* 1 avr 2016;71(2):135-42.
51. Actualisation des « Bonnes pratiques de pharmacovigilance » - Point d'Information -

- ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 5 juin 2018]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Actualisation-des-Bonnes-pratiques-de-pharmacovigilance-Point-d-Information>
52. Guide d'introduction MedDRA version 20.1, septembre 2017 [Internet]. [cité 9 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/french>
53. Haute Autorité de Santé - Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique - État des lieux [Internet]. [cité 9 mars 2018]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1600564/fr/niveau-de-preuve-et-gradation-des-recommandations-de-bonne-pratique-etat-des-lieux](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1600564/fr/niveau-de-preuve-et-gradation-des-recommandations-de-bonne-pratique-etat-des-lieux)
54. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 18 oct 2011;343:d5928.
55. Higgins JP, Altman DG. Assessing Risk of Bias in Included Studies. In: Fellow JPHSSV, Director SGF, éditeurs. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2008. p. 187-241. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9780470712184.ch8/summary>
56. Katsumata R, Sagawa R, Akechi T, Shinagawa Y, Nakaaki S, Inagaki A, et al. A case with Hodgkin lymphoma and fronto-temporal lobular degeneration (FTLD)-like dementia facilitated by chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol*. avr 2010;40(4):365-8.
57. Freedman RA, Pitcher B, Keating NL, Ballman KV, Mandelblatt J, Kornblith AB, et al. Cognitive function in older women with breast cancer treated with standard chemotherapy and capecitabine on Cancer and Leukemia Group B 49907. *Breast Cancer Res Treat*. juin 2013;139(2):607-16.
58. Vardy JL, Dhillon HM, Pond GR, Rourke SB, Bekele T, Renton C, et al. Cognitive Function in Patients With Colorectal Cancer Who Do and Do Not Receive Chemotherapy: A Prospective, Longitudinal, Controlled Study. *J Clin Oncol*. 1 déc 2015;33(34):4085-92.
59. Bastani P, Kiadaliri AA. Health-related quality of life after chemotherapy cycle in breast cancer in Iran. *Med Oncol*. 1 déc 2011;28(1):70-4.
60. Andryszak P, Wiłkość M, Żurawski B, Izdebski P. Verbal fluency in breast cancer patients treated with chemotherapy. *Breast Cancer Tokyo Jpn*. 2017;24(3):376.
61. Khan MA, Garg K, Bhurani D, Agarwal NB. Early manifestation of mild cognitive impairment in B-cell non-Hodgkin's lymphoma patients receiving CHOP and rituximab-CHOP chemotherapy. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1 déc 2016;389(12):1253-65.
62. Biglia N, Bounous V e., Malabaila A, Palmisano D, Torta D m. e., D'alozzo M, et al.

Objective and self-reported cognitive dysfunction in breast cancer women treated with chemotherapy: a prospective study. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 1 juill 2012;21(4):485-92.

63. Cappellano AM, Senerchia AA, Adolfo F, Paiva PM, Pinho R, Covic A, et al. Successful everolimus therapy for SEGA in pediatric patients with tuberous sclerosis complex. *Childs Nerv Syst*. 1 déc 2013;29(12):2301-5.

64. Krueger DA, Sadhwani A, Byars AW, de Vries PJ, Franz DN, Whittemore VH, et al. Everolimus for treatment of tuberous sclerosis complex-associated neuropsychiatric disorders. *Ann Clin Transl Neurol*. déc 2017;4(12):877-87.

65. Bürker BS, Gullestad L, Gude E, Authen AR, Grov I, Hol PK, et al. Cognitive function after heart transplantation: Comparing everolimus-based and calcineurin inhibitor-based regimens. *Clin Transplant*. 1 avr 2017;31(4).e12927

66. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithauer W, Abubakr YA, Lutz MP, et al. EPIC: Phase III Trial of Cetuximab Plus Irinotecan After Fluoropyrimidine and Oxaliplatin Failure in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 10 mai 2008;26(14):2311-9.

67. Necchi A, Grimm M-O, Retz M, Arranz Arija JA, Bracarda S, Bedke J, et al. Health-related quality of life as a marker of treatment benefit with nivolumab in platinum-refractory patients with metastatic or unresectable urothelial carcinoma from CheckMate 275. *J Clin Oncol*. 20 mai 2017;35(15\_suppl):4526-4526.

68. Duffner PK, Armstrong FD, Chen L, Helton K, Brecher ML, Bell B, et al. Neurocognitive and Neuroradiologic Central Nervous System Late Effects in Children Treated on Pediatric Oncology Group (POG) P9605 (standard risk) and P9201 (lesser risk) Acute Lymphoblastic Leukemia Protocols (ACCL0131): A Methotrexate Consequence? A Report from the Children's Oncology Group. *J Pediatr Hematol Oncol*. janv 2014;36(1):8-15.

69. Chou M-H, Wang J-Y, Lin C-L, Chung W-S. DMARD use is associated with a higher risk of dementia in patients with rheumatoid arthritis: A propensity score-matched case-control study. *Toxicol Appl Pharmacol*. 01 2017;334:217-22.

70. Alegre A, Oriol-Rocafiguera A, García-Laraña J, Mateos M-V, Sureda A, Chamorro CM, et al. Safety, Efficacy, and Quality-of-Life Study of Lenalidomide Plus Dexamethasone In Previously Treated Patients with Multiple Myeloma: The Spanish Experience. *Blood*. 19 nov 2010;116(21):3045-3045.

71. Rollin-Sillaire A, Delbeuck X, Pollet M, Mackowiak M-A, Lenfant P, Noel M-P, et al. Memory loss during lenalidomide treatment: a report on two cases. *BMC Pharmacol Toxicol*.

12 août 2013;14:41.

72. Patel UH, Mir MA, Sivik JK, Raheja D, Pandey MK, Talamo G. Central Neurotoxicity of Immunomodulatory Drugs in Multiple Myeloma. *Hematol Rep* [Internet]. 3 mars 2015 [cité 1 mars 2018];7(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4378207/>
73. Shah J, Niesvizky R, Stadtmauer E, Rifkin RM, Berenson J, Berdeja JG, et al. Oprozomib, Pomalidomide, and Dexamethasone (OPomd) in Patients (Pts) with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Initial Results of a Phase 1b Study (NCT01999335). *Blood*. 3 déc 2015;126(23):378-378.
74. Raftery G, He J, Pearce R, Birchall D, Newton JL, Blamire AM, et al. Disease activity and cognition in rheumatoid arthritis: an open label pilot study. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(6):R263.
75. Miller BJ, Dias J, Buckley P. Poster #T161 AN OPEN-LABEL TRIAL OF ADJUNCTIVE TOCILIZUMAB IN SCHIZOPHRENIA. *Schizophr Res*. 1 avr 2014;153:S347.
76. Kobayashi K, Okamoto Y, Inoue H, Usui T, Ihara M, Kawamata J, et al. Leukoencephalopathy with cognitive impairment following tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis (RA). *Intern Med Tokyo Jpn*. 2009;48(15):1307-9.
77. Zaccara G, Gangemi PF, Cincotta M. Central nervous system adverse effects of new antiepileptic drugs. A meta-analysis of placebo-controlled studies. *Seizure*. juill 2008;17(5):405-21.
78. Salinsky M, Storzbach D, Munoz S. Cognitive effects of pregabalin in healthy volunteers: a double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 2 mars 2010;74(9):755-61.
79. Schoenberg MR, Rum RS, Osborn KE, Werz MA. A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study of the effects of levetiracetam on cognition, mood, and balance in healthy older adults. *Epilepsia*. 2017;58(9):1566-74.
80. Levisohn PM, Mintz M, Hunter SJ, Yang H, Jones J, N01103 Levetiracetam Study Group. Neurocognitive effects of adjunctive levetiracetam in children with partial-onset seizures: a randomized, double-blind, placebo-controlled, noninferiority trial. *Epilepsia*. nov 2009;50(11):2377-89.
81. Satischandra P, Rao SL, Ravat S, Jayalakshmi S, Senapathy A, Shah U, et al. The effect of phenobarbitone on cognition in adult patients with new onset epilepsy: a multi-centric prospective study from India. *Epilepsy Res*. juill 2014;108(5):928-36.
82. Ding D, Zhang Q, Zhou D, Lin W, Wu Q, Sun J, et al. Cognitive and mood effects of phenobarbital treatment in people with epilepsy in rural China: a prospective study. *J Neurol*

Neurosurg Psychiatry. 1 déc 2012;83(12):1139-44.

83. Cumbo E, Ligori LD. Levetiracetam, lamotrigine, and phenobarbital in patients with epileptic seizures and Alzheimer's disease. *Epilepsy Behav* EB. avr 2010;17(4):461-6.
84. Mandelbaum DE, Burack GD, Bhise VV. Impact of antiepileptic drugs on cognition, behavior, and motor skills in children with new-onset, idiopathic epilepsy. *Epilepsy Behav* EB. oct 2009;16(2):341-4.
85. Wesnes KA, Edgar C, Dean ADP, Wroe SJ. The cognitive and psychomotor effects of remacemide and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Behav*. 1 mars 2009;14(3):522-8.
86. Tsai P-S, Liu I-C, Chiu C-H, Huang C-J, Wang M-Y. Effect of valproic acid on dementia onset in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 1 sept 2016;201:131-6.
87. Mordecai KL, Rubin LH, Maki PM. Effects of menstrual cycle phase and oral contraceptive use on verbal memory. *Horm Behav*. 1 juill 2008;54(2):286-93.
88. Beltz AM, Hampson E, Berenbaum SA. Oral contraceptives and cognition: A role for ethinyl estradiol. *Horm Behav*. 1 août 2015;74:209-17.
89. Li F-D, He F, Chen T-R, Xiao Y-Y, Lin S-T, Shen W, et al. Reproductive history and risk of cognitive impairment in elderly women: a cross-sectional study in eastern China. *J Alzheimers Dis JAD*. 2016;49(1):139-47.
90. Robertson KR, Miyahara S, Lee A, Brown TT, Chan ES, Berzins B, et al. Neurocognition with maraviroc compared with tenofovir in HIV. *AIDS Lond Engl*. 24 sept 2016;30(15):2315-21.
91. Mora-Peris B, Stevens E, Ferretti F, Underwood J, Taylor S, Winston A. Evolution of changes in cognitive function after the initiation of antiretroviral therapy. *AIDS Res Ther*. 14 avr 2016;13:20
92. Ciccarelli N, Fabbiani M, Di Giambenedetto S, Fanti I, Baldonero E, Bracciale L, et al. Efavirenz associated with cognitive disorders in otherwise asymptomatic HIV-infected patients. *Neurology*. 19 avr 2011;76(16):1403-9.
93. Mrozek-Budzyn D, Kiełtyka A, Majewska R, Augustyniak M. Measles, mumps and rubella (MMR) vaccination has no effect on cognitive development in children - the results of the Polish prospective cohort study. *Vaccine*. 24 mai 2013;31(22):2551-7.
94. Couette M, Boisse M-F, Maison P, Brugieres P, Cesaro P, Chevalier X, et al. Long-term persistence of vaccine-derived aluminum hydroxide is associated with chronic cognitive dysfunction. *J Inorg Biochem*. 1 nov 2009;103(11):1571-8.

95. Désaméricq G, Schurhoff F, Meary A, Szöke A, Macquin-Mavier I, Bachoud-Lévi AC, et al. Long-term neurocognitive effects of antipsychotics in schizophrenia: a network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* févr 2014;70(2):127-34.
96. Wolf A, Leucht S, Pajonk F-G. Do antipsychotics lead to cognitive impairment in dementia? A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1 avr 2017;267(3):187-98.
97. Han M, Zhang XY, Chen DC, Tan YL, Song CS, Yu YH, et al. Cognitive differences in schizophrenia on long-term treatments with clozapine, risperidone and typical antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol.* mars 2015;30(2):89.
98. Suzuki H, Sekiguchi G. Influence of aripiprazole once monthly on clinical symptoms and cognitive function in two schizophrenia patients: Preliminary results. *Psychiatry Clin Neurosci.* 1 janv 2016;70(1):71-2.
99. Imfeld P, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Benzodiazepine Use and Risk of Developing Alzheimer's Disease or Vascular Dementia: A Case-Control Analysis. *Drug Saf.* oct 2015;38(10):909-19.
100. Gray SL, Dublin S, Yu O, Walker R, Anderson M, Hubbard RA, et al. Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline: prospective population based study. *BMJ.* 2 févr 2016;352:i90.
101. Zhong G, Wang Y, Zhang Y, Zhao Y. Association between Benzodiazepine Use and Dementia: A Meta-Analysis. *PloS One.* 2015;10(5):e0127836.
102. Macedo AF, Taylor FC, Casas JP, Adler A, Prieto-Merino D, Ebrahim S. Unintended effects of statins from observational studies in the general population: systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 22 mars 2014;12:51.
103. Ott BR, Daiello LA, Dahabreh IJ, Springate BA, Bixby K, Murali M, et al. Do statins impair cognition? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gen Intern Med.* mars 2015;30(3):348-58.
104. Evans MA, Golomb BA. Statin-associated adverse cognitive effects: survey results from 171 patients. *Pharmacotherapy.* juill 2009;29(7):800-11.
105. Højsted J, Kurita GP, Kendall S, Lundorff L, de Mattos Pimenta CA, Sjøgren P. Non-analgesic effects of opioids: the cognitive effects of opioids in chronic pain of malignant and non-malignant origin. An update. *Curr Pharm Des.* 2012;18(37):6116-22.
106. Menefee LA, Frank ED, Crerand C, Jalali S, Park J, Sanschagrin K, et al. The Effects of Transdermal Fentanyl on Driving, Cognitive Performance, and Balance in Patients with Chronic Nonmalignant Pain Conditions. *Pain Med.* 1 mars 2004;5(1):42-9.

107. Welk B, McArthur E, Ordon M, Morrow SA, Hayward J, Dixon S. The risk of dementia with the use of 5 alpha reductase inhibitors. *J Neurol Sci.* 15 août 2017;379:109-11.
108. Ganzer CA, Jacobs AR, Iqbal F. Persistent sexual, emotional, and cognitive impairment post-finasteride: a survey of men reporting symptoms. *Am J Mens Health.* mai 2015;9(3):222-8.
109. Auffret M, Labreuche J, Duhamel A, Deheul S, Cottencin O, Bordet R, et al. Proactive Regional Pharmacovigilance System Versus National Spontaneous Reporting for Collecting Safety Data on Concerning Off-Label Prescribing Practices: An Example with Baclofen and Alcohol Dependence in France. *Drug Saf.* 1 mars 2017;40(3):257-62.
110. Esin E, Ergen A, Cankurtaran M, Yavuz BB, Halil M, Ulger Z, et al. Influence of antimuscarinic therapy on cognitive functions and quality of life in geriatric patients treated for overactive bladder. *Aging Ment Health.* 2015;19(3):217-23.
111. Favrelière S, Lafay-Chebassier C, Alkhidir F, Merlet I, Pochat M-CP. Démences médicamenteuses : étude cas/non-cas dans la Banque Nationale de Pharmacovigilance. *Thérapie.* 1 nov 2007;62(6):507-11.
112. Moraros J, Nwankwo C, Patten SB, Mousseau DD. The association of antidepressant drug usage with cognitive impairment or dementia, including Alzheimer disease: A systematic review and meta-analysis. *Depress Anxiety.* mars 2017;34(3):217-26.
113. Lossius MI, Hessen E, Mowinckel P, Stavem K, Erikssen J, Gulbrandsen P, et al. Consequences of antiepileptic drug withdrawal: A randomized, double-blind study (Akershus Study). *Epilepsia.* 1 mars 2008;49(3):455-63.
114. Hassamal S, Waller S, Reese K, Testa C. Reversible Valproic Acid-Induced Parkinsonism and Cognitive Impairment in an Elderly Patient With Bipolar Disorder I. *Turk Psikiyatri Derg Turk J Psychiatry.* 2016;27(3):213-7.
115. Wefel JS, Saleeba AK, Buzdar AU, Meyers CA. Acute and late onset cognitive dysfunction associated with chemotherapy in women with breast cancer. *Cancer.* 15 juill 2010;116(14):3348-56.
116. Jim HSL, Phillips KM, Chait S, Faul LA, Popa MA, Lee Y-H, et al. Meta-Analysis of Cognitive Functioning in Breast Cancer Survivors Previously Treated With Standard-Dose Chemotherapy. *J Clin Oncol.* 10 oct 2012;30(29):3578.
117. Pendergrass JC, Targum SD, Harrison JE. Cognitive Impairment Associated with Cancer: A Brief Review. *Innov Clin Neurosci.* 1 févr 2018;15(1-2):36-44.
118. Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF. Persistence of cognitive effects after withdrawal from long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *Arch Clin Neuropsychol.*

1 avr 2004;19(3):437-54.

119. Thapa PB, Meador KG, Gideon P, Fought RL, Ray WA. Effects of antipsychotic withdrawal in elderly nursing home residents. *J Am Geriatr Soc.* mars 1994;42(3):280-6.

120. Hortwitz GJ, Tariot PN, Mead K, Cox C. Discontinuation of Antipsychotics in Nursing Home Patients With Dementia. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry.* Autumn 1995;3(4):290-9.

121. Padala KP, Padala PR, McNeilly DP, Geske JA, Sullivan DH, Potter JF. The Effect of HMG-CoA Reductase Inhibitors on Cognition in Patients With Alzheimer's Dementia: A Prospective Withdrawal and Rechallenge Pilot Study. *Am J Geriatr Pharmacother.* 1 oct 2012;10(5):296-302.

122. McGuinness B, Cardwell CR, Passmore P. Statin withdrawal in people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 9 sept 2016;9:CD012050.

123. Koppelmans V, Breteler MMB, Boogerd W, Seynaeve C, Gundy C, Schagen SB. Neuropsychological performance in survivors of breast cancer more than 20 years after adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 avr 2012;30(10):1080-6.

124. Slegers MJM, Beutler JJ, Hardon WJ, Berden JHM, Verhave JC, Conemans JMH, et al. Reversible rapidly progressive dementia with parkinsonism induced by valproate in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Am Geriatr Soc.* avr 2010;58(4):799-801.

125. Manckoundia P, Disson-Dautriche A, Rouaud O, Richard D, Tavernier-Vidal B, Pfitzenmeyer P. [Dementia syndrome in an elderly subject related to valproic acid use: a case report]. *Rev Med Interne.* oct 2008;29(10):827-9.

126. Bégaud B, Polton D. Les données de vie réelle, un enjeu majeur pour la qualité des soins et la régulation du système de santé. :105.

127. Bian F, Li Z, Offord J, Davis MD, McCormick J, Taylor CP, et al. Calcium channel alpha2-delta type 1 subunit is the major binding protein for pregabalin in neocortex, hippocampus, amygdala, and spinal cord: an ex vivo autoradiographic study in alpha2-delta type 1 genetically modified mice. *Brain Res.* 23 févr 2006;1075(1):68-80.

128. Jeon D, Kim C, Yang Y-M, Rhim H, Yim E, Oh U, et al. Impaired long-term memory and long-term potentiation in N-type Ca<sup>2+</sup> channel-deficient mice. *Genes Brain Behav.* juin 2007;6(4):375-88.

129. Zaccara G, Gangemi P, Perucca P, Specchio L. The adverse event profile of pregabalin: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Epilepsia.* avr 2011;52(4):826-36.

130. Arora T, Mehta AK, Sharma KK, Mediratta PK, Banerjee BD, Garg GR, et al. Effect of carbamazepine and lamotrigine on cognitive function and oxidative stress in brain during chemical epileptogenesis in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. mai 2010;106(5):372-7.
131. Li J, O W, Li W, Jiang Z-G, Ghanbari HA. Oxidative Stress and Neurodegenerative Disorders. *Int J Mol Sci*. 16 déc 2013;14(12):24438-75.
132. Moore HCF. An overview of chemotherapy-related cognitive dysfunction, or « chemobrain ». *Oncol Williston Park N*. sept 2014;28(9):797-804.
133. Player L, Mackenzie L, Willis K, Loh SY. Women's experiences of cognitive changes or 'chemobrain' following treatment for breast cancer: A role for occupational therapy? *Aust Occup Ther J*. 61(4):230-40.
134. Kim H-J, Barsevick AM, Chan A, Chae J-W. Chemotherapy-Associated Cognitive Impairments in Korean Cancer Patients: Risk Factors and Functional Outcome. *Psychooncology*. 10 mai 2018;
135. Jean-Pierre P, Winters PC, Ahles TA, Antoni M, Armstrong FD, Penedo F, et al. Prevalence of Self-Reported Memory Problems in Adult Cancer Survivors: A National Cross-Sectional Study. *J Oncol Pract*. janv 2012;8(1):30-4.
136. Jansen CE, Cooper BA, Dodd MJ, Miaskowski CA. A prospective longitudinal study of chemotherapy-induced cognitive changes in breast cancer patients. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. oct 2011;19(10):1647-56.
137. Schagen SB, Muller MJ, Boogerd W, Mellenbergh GJ, Dam V, M FSA. Change in Cognitive Function After Chemotherapy: a Prospective Longitudinal Study in Breast Cancer Patients. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 6 déc 2006;98(23):1742-5.
138. Cavanaugh SA, Wettstein RM. The relationship between severity of depression, cognitive dysfunction, and age in medical inpatients. *Am J Psychiatry*. avr 1983;140(4):495-6.
139. Joshi G, Aluise CD, Cole MP, Sultana R, Pierce WM, Vore M, et al. Alterations in brain antioxidant enzymes and redox proteomic identification of oxidized brain proteins induced by the anti-cancer drug adriamycin: implications for oxidative stress-mediated chemobrain. *Neuroscience*. 31 mars 2010;166(3):796-807.
140. Yang M, Moon C. Neurotoxicity of cancer chemotherapy. *Neural Regen Res*. 15 juin 2013;8(17):1606-14.
141. Ahles TA, Saykin AJ. Candidate mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes. *Nat Rev Cancer*. mars 2007;7(3):192-201.
142. Warren AM, Gurvich C, Worsley R, Kulkarni J. A systematic review of the impact of

- oral contraceptives on cognition. *Contraception*. août 2014;90(2):111-6.
143. Passeri E, Villa C, Couette M, Itti E, Brugieres P, Cesaro P, et al. Long-term follow-up of cognitive dysfunction in patients with aluminum hydroxide-induced macrophagic myofasciitis (MMF). *J Inorg Biochem*. nov 2011;105(11):1457-63.
144. Gherardi RK, Eidi H, Crépeaux G, Authier FJ, Cadusseau J. Biopersistence and Brain Translocation of Aluminum Adjuvants of Vaccines. *Front Neurol*. 5 févr 2015;6:4.
145. Rigolet M, Aouizerate J, Couette M, Raganathan-Thangarajah N, Aoun-Sebaiti M, Gherardi RK, et al. Clinical features in patients with long-lasting macrophagic myofasciitis. *Front Neurol*. 2014;5:230.
146. Gherardi RK, Aouizerate J, Cadusseau J, Yara S, Authier FJ. Aluminum adjuvants of vaccines injected into the muscle: Normal fate, pathology and associated disease. *Morphologie*. 1 juin 2016;100(329):85-94.
147. Tomljenovic L. Aluminum and Alzheimer's disease: after a century of controversy, is there a plausible link? *J Alzheimers Dis JAD*. 2011;23(4):567-98.
148. Raganathan-Thangarajah N, Le Beller C, Boutouyrie P, Bassez G, Gherardi RK, Laurent S, et al. Distinctive clinical features in arthro-myalgic patients with and without aluminum hydroxyde-induced macrophagic myofasciitis: an exploratory study. *J Inorg Biochem*. nov 2013;128:262-6.
149. Park JH, Na KS, Park YW, Paik SS, Yoo DH. Macrophagic myofasciitis unrelated to vaccination. *Scand J Rheumatol*. 2005;34(1):65-7.
150. Israeli E, Agmon-Levin N, Blank M, Shoenfeld Y. Macrophagic myofasciitis a vaccine (alum) autoimmune-related disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. oct 2011;41(2):163-8.
151. Les vaccins contenant de l'aluminium sont sûrs - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 31 janv 2018]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Les-vaccins-contenant-de-l-aluminium-sont-sûrs-Communiqué>
152. HCSP. Aluminium et vaccins [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2013 juill [cité 30 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=369>
153. Watkins CC, Treisman GJ. Cognitive impairment in patients with AIDS – prevalence and severity. *HIVAIDS Auckl NZ*. 29 janv 2015;7:35-47.
154. McArthur JC, Hoover DR, Bacellar H, Miller EN, Cohen BA, Becker JT, et al. Dementia in AIDS patients: incidence and risk factors. Multicenter AIDS Cohort Study.

Neurology. nov 1993;43(11):2245-52.

155. Bhaskaran K, Mussini C, Antinori A, Walker AS, Dorrucchi M, Sabin C, et al. Changes in the incidence and predictors of human immunodeficiency virus-associated dementia in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ann Neurol.* févr 2008;63(2):213-21.

156. Sacktor N, Lyles RH, Skolasky R, Kleeberger C, Selnes OA, Miller EN, et al. HIV-associated neurologic disease incidence changes:: Multicenter AIDS Cohort Study, 1990-1998. *Neurology.* 23 janv 2001;56(2):257-60.

157. Obiabo YO, Ogunrin OA, Ogun AS. Effects of highly active antiretroviral therapy on cognitive functions in severely immune-compromised HIV-seropositive patients. *J Neurol Sci.* 15 févr 2012;313(1-2):115-22.

158. Ances B, Ellis R. Dementia and Neurocognitive Disorders Due to HIV-1 Infection. *Semin Neurol.* févr 2007;27(1):086-92.

159. Treisman GJ, Soudry O. Neuropsychiatric Effects of HIV Antiviral Medications. *Drug Saf.* 2016;39(10):945-57.

160. Decloedt EH, Maartens G. Neuronal toxicity of efavirenz: a systematic review. *Expert Opin Drug Saf.* nov 2013;12(6):841-6.

161. Brandt J, Leong C. Benzodiazepines and Z-Drugs: An Updated Review of Major Adverse Outcomes Reported on in Epidemiologic Research. *Drugs RD.* 1 déc 2017;17(4):493-507.

162. Green JF, King DJ. Cognitive Functioning in Schizophrenia. *CNS Drugs.* 1 nov 1996;6(5):382-98.

163. Veselinović T, Schorn H, Vernaleken IB, Hiemke C, Zernig G, Gur R, et al. Effects of antipsychotic treatment on cognition in healthy subjects. *J Psychopharmacol (Oxf).* avr 2013;27(4):374-85.

164. Schneider LS, Dagerman K, Insel PS. Efficacy and Adverse Effects of Atypical Antipsychotics for Dementia: Meta-analysis of Randomized, Placebo-Controlled Trials. *Am J Geriatr Psychiatry.* mars 2006;14(3):191-210.

165. Sakurai H, Bies RR, Stroup ST, Keefe RSE, Rajji TK, Suzuki T, et al. Dopamine D2 Receptor Occupancy and Cognition in Schizophrenia: Analysis of the CATIE Data. *Schizophr Bull.* mai 2013;39(3):564-74.

166. Uchida H, Rajji TK, Mulsant BH, Kapur S, Pollock BG, Graff-Guerrero A, et al. D2 receptor blockade by risperidone correlates with attention deficits in late-life schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* déc 2009;29(6):571-5.

167. Research C for DE and. Drug Safety and Availability - FDA Drug Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs [Internet]. [cité 30 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm293101.htm>
168. Power MC, Weuve J, Sharrett AR, Blacker D, Gottesman RF. Statins, cognition, and dementia—systematic review and methodological commentary. *Nat Rev Neurol*. avr 2015;11(4):220-9.
169. Mendoza-Oliva A, Zepeda A, Arias C. The complex actions of statins in brain and their relevance for Alzheimer's disease treatment: an analytical review. *Curr Alzheimer Res*. 2014;11(9):817-33.
170. Mebarki S, Trivalle C. Échelles d'évaluation de l'effet anticholinergique des médicaments. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie*. juin 2012;12(69):131-8.
171. Brefel-Courbon C. [Drugs Effect on Cognition in the Elderly]. *Thérapie*. déc 2015;70(6):523-6.
172. Campbell NL, Lane KA, Gao S, Boustani MA, Unverzagt F. Anticholinergics influence transition from normal cognition to mild cognitive impairment in older adults in primary care. *Pharmacotherapy*. 30 mars 2018;
173. Campbell NL, Perkins AJ, Bradt P, Perk S, Wielage RC, Boustani MA, et al. Association of Anticholinergic Burden with Cognitive Impairment and Health Care Utilization Among a Diverse Ambulatory Older Adult Population. *Pharmacotherapy*. nov 2016;36(11):1123-31.
174. Geller EJ, Crane AK, Wells EC, Robinson BL, Jannelli ML, Khandelwal CM, et al. Effect of Anticholinergic Use for the Treatment of Overactive Bladder on Cognitive Function in Post-Menopausal Women. *Clin Drug Investig*. 1 oct 2012;32(10):697-705.
175. Muhlstein J, Deval B. Anticholinergiques et syndrome d'hyperactivité vésicale. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 1 janv 2008;36(1):90-6.
176. Staskin D, Kay G, Tannenbaum C, Goldman HB, Bhashi K, Ling J, et al. Trospium chloride has no effect on memory testing and is assay undetectable in the central nervous system of older patients with overactive bladder. *Int J Clin Pract*. août 2010;64(9):1294-300.
177. Felder CC, Goldsmith PJ, Jackson K, Sanger HE, Evans DA, Mogg AJ, et al. Current status of muscarinic M1 and M4 receptors as drug targets for neurodegenerative diseases. *Neuropharmacology*. 31 janv 2018;139:449-458.
178. Ramage SN, Anthony IC, Carnie FW, Busuttil A, Robertson R, Bell JE. Hyperphosphorylated tau and amyloid precursor protein deposition is increased in the brains of

- young drug abusers. *Neuropathol Appl Neurobiol.* août 2005;31(4):439-48.
179. Hu X, Li P, Guo Y, Wang H, Leak RK, Chen S, et al. Microglia/Macrophage Polarization Dynamics Reveal Novel Mechanism of Injury Expansion After Focal Cerebral Ischemia. *Stroke.* 1 nov 2012;43(11):3063-70.
180. Bao G, Kang L, Li H, Li Y, Pu L, Xia P, et al. Morphine and heroin differentially modulate in vivo hippocampal LTP in opiate-dependent rat. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* août 2007;32(8):1738-49.
181. McNamara RK, Skelton RW. Baclofen, a selective GABAB receptor agonist, dose-dependently impairs spatial learning in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* févr 1996;53(2):303-8.
182. Tang AC, Hasselmo ME. Effect of long term baclofen treatment on recognition memory and novelty detection. *Behav Brain Res.* janv 1996;74(1-2):145-52.
183. Lv W, Du N, Liu Y, Fan X, Wang Y, Jia X, et al. Low Testosterone Level and Risk of Alzheimer's Disease in the Elderly Men: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Mol Neurobiol.* mai 2016;53(4):2679-84.
184. Pan W, Han S, Kang L, Li S, Du J, Cui H. Effects of dihydrotestosterone on synaptic plasticity of the hippocampus in mild cognitive impairment male SAMP8 mice. *Exp Ther Med.* sept 2016;12(3):1455-63.
185. Bernini G, Tricò D. Cushing's Syndrome and Steroid Dementia. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov.* 1 avr 2016;10(1):50-5.
186. Golan D, Gross B, Miller A, Klil-Drori S, Lavi I, Shiller M, et al. Cognitive Function of Patients with Crohn's Disease is Associated with Intestinal Disease Activity: Inflamm Bowel Dis. *févr 2016;22(2):364-71.*
187. Hazell L, Shakir SAW. Under-Reporting of Adverse Drug Reactions. *Drug Saf.* 1 mai 2006;29(5):385-96.
188. Rawlins MD. Spontaneous reporting of adverse drug reactions. I: the data. *Br J Clin Pharmacol.* juill 1988;26(1):1-5.
189. Gomm W, von Holt K, Thomé F, Broich K, Maier W, Fink A, et al. Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis. *JAMA Neurol.* avr 2016;73(4):410-6.
190. Haenisch B, von Holt K, Wiese B, Prokein J, Lange C, Ernst A, et al. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* août 2015;265(5):419-28.
191. Benedetti F, Lanotte M, Lopiano L, Colloca L. When words are painful: Unraveling the

mechanisms of the nocebo effect. *Neuroscience*. 29 juin 2007;147(2):260-71.

192. Comité technique de pharmacovigilance. Rapport d'expertise 05102017. Mirena, Jaydess, DIU au lévonorgestrel. Octobre 2017. [cité 8 juin 2018]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Mirena-et-Jaydess-information-sur-la-reevaluation-des-donnees-de-securite-de-ces-dispositifs-intra-uterins-au-levonorgestrel-DIU-LNG-Point-d-information>.

193. Barker M. Persistence of cognitive effects after withdrawal from long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *Arch Clin Neuropsychol*. avr 2004;19(3):437-54.

194. Trzepacz PT, Hochstetler H, Wang S, Walker B, Saykin AJ. Relationship between the Montreal Cognitive Assessment and Mini-mental State Examination for assessment of mild cognitive impairment in older adults. *BMC Geriatr*. 7 sept 2015;15:107.

## Annexe

Extrait de la méthodologie Cochrane utilisée pour évaluer le risque de biais

### Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials

<b>RANDOM SEQUENCE GENERATION</b> <b>Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate generation of a randomised sequence.</b>	
Criteria for a judgment of 'Low risk' of bias.	<p>The investigators describe a random component in the sequence generation process such as:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Referring to a random number table;</li> <li>• Using a computer random number generator;</li> <li>• Coin tossing;</li> <li>• Shuffling cards or envelopes;</li> <li>• Throwing dice;</li> <li>• Drawing of lots;</li> <li>• Minimization*.</li> </ul> <p>*Minimization may be implemented without a random element, and this is considered to be equivalent to being random.</p>
Criteria for the judgment of 'High risk' of bias.	<p>The investigators describe a non-random component in the sequence generation process. Usually, the description would involve some systematic, non-random approach, for example:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sequence generated by odd or even date of birth;</li> <li>• Sequence generated by some rule based on date (or day) of admission;</li> <li>• Sequence generated by some rule based on hospital or clinic record number.</li> </ul> <p>Other non-random approaches happen much less frequently than the systematic approaches mentioned above and tend to be obvious. They usually involve judgement or some method of non-random categorization of participants, for example:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Allocation by judgement of the clinician;</li> <li>• Allocation by preference of the participant;</li> <li>• Allocation based on the results of a laboratory test or a series of tests;</li> <li>• Allocation by availability of the intervention.</li> </ul>
Criteria for the judgment of 'Unclear risk' of bias.	Insufficient information about the sequence generation process to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk'.

Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**MEMOIRE de DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES**  
**(tenant lieu de Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie)**  
Année Universitaire 2017/2018

**Nom : Barus**  
**Prénom : Romain**

**Titre du mémoire / thèse : Les troubles neurocognitifs induits par une prise chronique médicamenteuse**

**Mots-clés : Troubles neurocognitifs, iatrogénie médicamenteuse, étude de la base nationale de pharmacovigilance, revue de la littérature**

---

**Résumé :** Les troubles neurocognitifs incluent des troubles légers et des troubles majeurs. Dans le monde, 35,6 millions de personnes seraient atteintes de démences et 20,3% des personnes âgées (> 60 ans) présenteraient des troubles cognitifs légers. La iatrogénie médicamenteuse pourrait être à l'origine de 2 à 12 % des cas de démences suspectés chez les personnes âgées. L'objectif de ce travail était de décrire les différentes classes médicamenteuses à l'origine de troubles neurocognitifs légers ou majeurs, identifiées à partir des observations de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) et de réaliser, pour chacune de ces classes, une revue de la littérature.

Tous les cas enregistrés dans la BNPV entre 2010 et 2017 et comprenant des effets indésirables à type de troubles neurocognitifs (selon la classification MedDRA), observés après un traitement chronique ( $\geq 3$  mois) et considérés comme grave (décès ; hospitalisation ; prolongation d'hospitalisation ; incapacité/invalidité ; mise en jeu du pronostic vital) ont été inclus. Pour chaque médicament ou classe médicamenteuse identifiés, une recherche exhaustive de la littérature a été réalisée sur *Pubmed* et *Google Scholar* selon une méthodologie identique et reproductible. Les articles sélectionnés ont ensuite été classés selon l'effet du médicament ou de la classe médicamenteuse sur la cognition (positif ; négatif ; pas d'effet) et la qualité de leur désign évalué à l'aide de la méthodologie Cochrane.

Sur les 2070 cas identifiés dans la BNPV, 78 ont été retenus selon les critères précédemment cités. L'âge moyen des patients était de 55 ans (écart-type (ET) 19,4). La majorité des patients étaient des femmes (n=57, 73,1%). La durée d'exposition moyenne était de 3,1 ans (ET 6,6). Les classes pharmacologiques les plus souvent suspectées étaient les antiépileptiques (24,4%), les antinéoplasiques et immunomodulateurs (24,4%), les contraceptifs (19,2%) et les anti-infectieux et vaccins (16,7%). Soixante-cinq pour cent des médicaments suspectés dans ces cas étaient décrits dans la littérature pour être à l'origine de troubles neurocognitifs.

Au regard des résultats de cette étude descriptive, des analyses de disproportionnalité pourront être menées, afin de confirmer ou non, le risque de survenue de troubles cognitifs en cas d'exposition au long cours à certains de ces médicaments.

---

**Membres du jury :**

**Président :** Pr Decaudin Bertrand, Pharmacien PU-PH, CHRU Lille

**Assesseur(s) :**

Dr GAUTIER Sophie, Pharmacien, MCU-PH, CHRU Lille

Dr MARCON Frédéric, Pharmacien, MCU-PH, CHU Amiens

Dr PAUMIER Christophe, Pharmacien, PH, EPSM Armentières