BORDEAUX
Centre Hospitalier
Charles Perrens

2RP
Centre Référent
de Réhabilitation Psychosociale

Bienvenue sur REHABase
la cohorte de réhabilitation psychosociale des centres référents
(c) OpenClinica, Open Source for Clinical Research

Psychological Medicine

Impact of anticholinergic load on functioning and cognitive performances of persons with psychosis referred to psychosocial rehabilitation centers

Hélène Verdoux[1,2], Clélia Quiles[2], Laura Bon[3], Isabelle Chéreau-Boudet[4], Julien Dubreucq[5], Lucia Fiegi[6], Nathalie Guillard-Bouhet[7], Catherine Massoubre[8], Julien Plasse[3] and Nicolas Franck[3,9]

Psychol Med. 2020 May 22;1-9.
doi: 10.1017/S0033291720001403.
Online ahead of print.

Lundi 12 octobre 2020

Dr Clélia QUILES, MD. PhD.

2RP
Centre Référent de Réhabilitation Psychosociale

BORDEAUX
Centre Hospitalier Charles Perrens

Bienvenue sur REHABase
la cohorte de réhabilitation psychosociale des centres référents
(c) OpenClinica, Open Source for Clinical Research

Psychiatry Research 281 (2019) 112543

Contents lists available at ScienceDirect

Psychiatry Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/psychres

Functioning and cognitive characteristics of clozapine users referred to psychosocial rehabilitation centers: A REHABase cohort study

Hélène VERDOUX[a,b,*], Clélia QUILES[b], Sophie CERVELLO[c], Julien DUBREUCQ[d], Laura BON[c], Catherine MASSOUBRE[e], Romain POMMIER[e], Emilie LEGROS-LAFARGE[f], Nemat JAAFARI[g], Nathalie GUILLARD-BOUHET[g], Isabelle CHÉREAU-BOUDET[h], Geoffroy COUHET[b], Julien PLASSE[c], Nicolas FRANCK[c,i]

Jeudi 19 décembre 2019

Dr Clélia QUILES, MD. PhD.

Functioning and cognitive characteristics of clozapine users referred to psychosocial rehabilitation centers: A REHABase cohort study

Résultats

Of the 675 patients with schizophrenia spectrum disorder attending a French national network of psychosocial rehabilitation centers, one out of ten used clozapine. Compared to users of other antipsychotics, clozapine users had been more frequently hospitalized in psychiatry and presented less frequently with psychoactive substance use. Functional measures did not differ between the two groups. Regarding cognitive measures, clozapine users had poorer short-term verbal memory performance than users of other antipsychotics and did not differ on executive performance.

Functioning and cognitive characteristics of clozapine users referred to psychosocial rehabilitation centers: A REHABase cohort study

Discussion

- Optimisation du traitement
- Sujets traités par clozapine :
  - 31 % traités également par anxiolytiques
  - 9 % traités également par anticholinergiques

- Altérations cognitives mnésiques et attentionnelles de ces molécules ++++
- Et autres effets secondaires

Recommandations de bonnes pratiques pour la prescription de ce traitement, guidelines

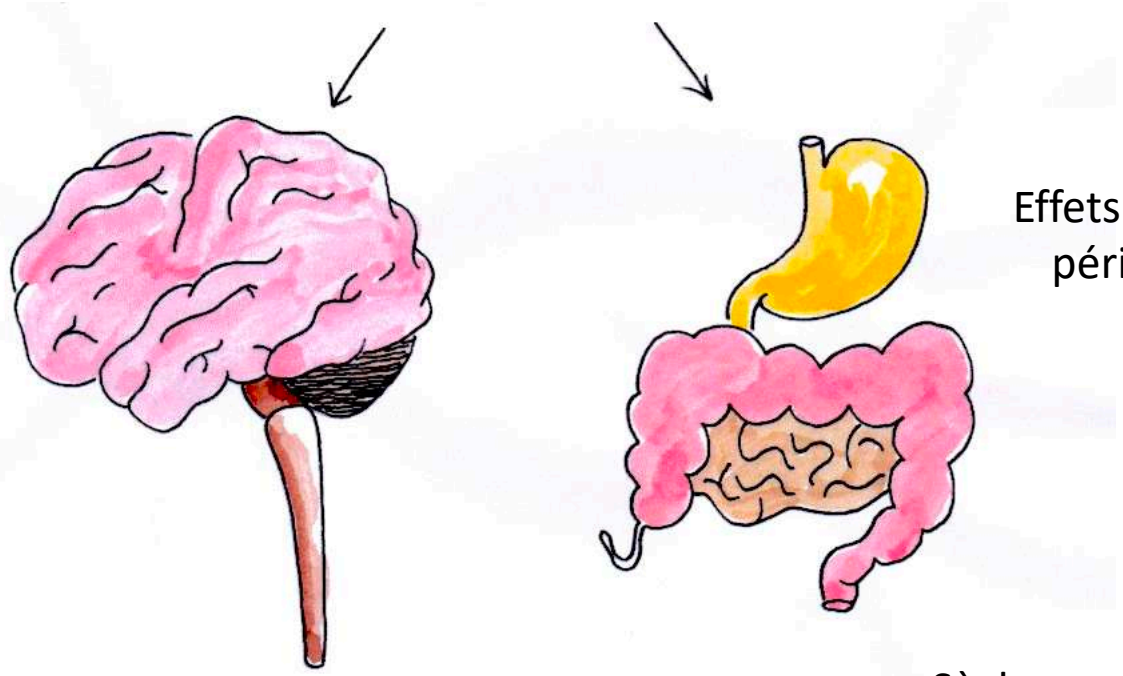
Introduction

Anticholinergiques

Effets secondaires centraux

↓

Syndrome confusionnel, altérations cognitives



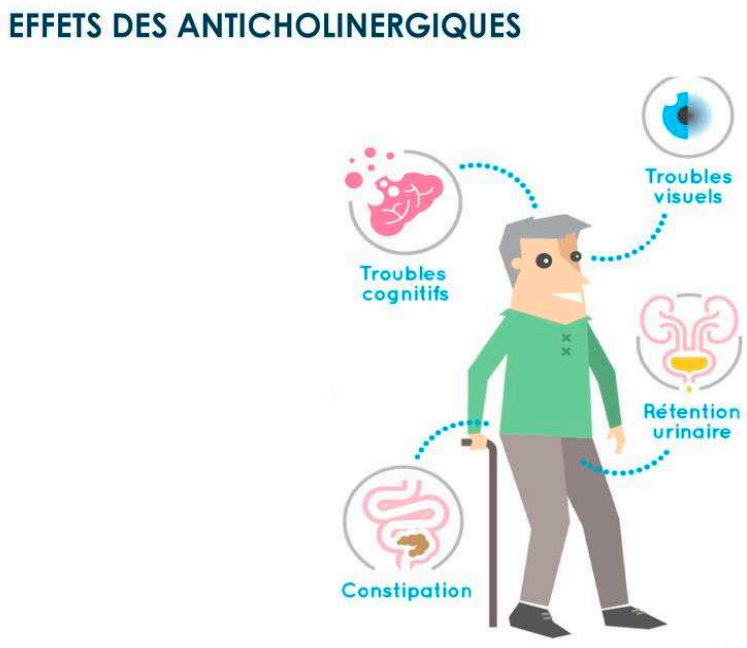
Effets secondaires périphériques

↓

Sècheresse buccale, vision trouble, rétention urinaire constipation

Impact of anticholinergic load
on functioning and cognitive performances
of persons with psychosis referred to psychosocial rehabilitation centers

Introduction



Périphérique

(Cicala, Barbieri, Spina, & de Leon, 2019; Cohen, 2017; Nielsen, Munk-Jorgensen, Skadhede, & Correll, 2011; Ogino, Miyamoto, Miyake, & Yamaguchi, 2014; Rudolph, Salow, Angelini, & McGlinchey, 2008; Salahudeen, Duffull, & Nishtala, 2015)

Impact sur le fonctionnement au quotidien

Central

(Ancelin et al., 2006; Campbell et al., 2009; Rudolph et al., 2008)

Introduction

- Sujets souffrant de schizophrénie
  - Exposés à des charges anticholinergiques importantes
  - Conséquence de l'utilisation fréquente des antiparkinsoniens
  - Mais également à la consommation de nombreux psychotropes à effets anticholinergiques

Introduction

- **Qualité de vie**
  - Littérature abondante sur l'impact négatif de la consommation d'anticholinergiques chez les sujets âgés
  - Peu d'études chez les sujets souffrant de schizophrénie
  - European Schizophrenia Cohort *(Bebbington et al., 2009)*
    - Antipsychotiques avec activité anticholinergique importante
      - Associés à une moins bonne qualité de vie physique et psychique

Introduction

- **Altérations cognitives**
  - Association entre forte charge anticholinergique et altérations cognitives largement documentée
  - D'autant plus à prendre en compte chez les sujets souffrant de schizophrénie
    - Qui présentent des altérations cognitives
    - Elles mêmes associées à un retentissement sur le fonctionnement au quotidien
  - Dans quelle mesure la charge anticholinergique pourrait entraver les soins de réhabilitation psychosociale ?

Introduction

- 3 études sur ce sujet
  - 1. Essai contrôlé randomisé *(Vinogradov et al., 2009)*
    - 55 sujets souffrant de schizophrénie
    - Amélioration cognitive « Remédiation cognitive » vs « jeu vidéos »
    - Charge anticholinergique élevée (activité anticholinergique du sérum) négativement associée à l'amélioration cognitive dans le groupe intervention

Introduction

- 3 études sur ce sujet
  - 2. Essai contrôlé randomisé *(Joshi et al., 2019)*
    - 46 sujets souffrant de schizophrénie
    - Entraînement cognitif : moindre amélioration de la mémoire verbale chez les sujets soumis à haute charge anticholinergique

Introduction

- 3 études sur ce sujet
  - 3. Etude observationnelle
    - 70 sujets admis en unité médico légale
    - Participation à des programmes de réhabilitation psychosociale
    - Moins de bénéfices chez les sujets soumis à haute charge anticholinergique
    - Cette corrélation négative est médiée par de moindres performances cognitives chez le sujets soumis à haute charge anticholinergique

Introduction

- Faibles effectifs
- Populations sélectionnées (acceptent de participer à l'étude ou unité médico légale)
- Peu de données sur l'impact de la charge anticholinergique chez les sujets souffrant de schizophrénie bénéficiant de soins de réhabilitation psychosociale

Objectif

The aim of the current study was to explore the associations between anticholinergic load of psychotropic treatment and functioning or cognitive performances of persons with schizophrenia spectrum disorders engaged in psychosocial rehabilitation.

Méthode

Critères d'inclusion

Patients inclus dans REHABASE avant NOVEMBRE 2019
Diagnostic DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013) de trouble du spectre de la schizophrénie (schizophrénie, trouble schizoaffectif, trouble schizophréniforme, trouble délirant persistant, trouble psychotique non spécifié) établi par l'entretien clinique du psychiatre
Global Assessment of Functioning (GAF) < 61
Informations sur les traitements psychotropes disponibles dans la base de données lors de l'évaluation initiale

Méthode

The study obtained the authorizations required under French legislation (French National Advisory Committee for the Treatment of Information in Health Research, 16.060bis; French National Computing and Freedom Committee, DR-2017-268).

Méthode

Clinical and functioning measures		
GAF scale	Clinician rated global measure of psychological, social, and occupational functioning (score 1–100, high score indicates better functioning).	American Psychiatric Association, 2000
Clinical Global Impression severity (CGI-S) scale	Clinician-rated severity of illness (score 1–7; high score indicates greater severity).	Guy, 1976
STage Of Recovery Instrument (STORI)	50-item self-administered questionnaire assessing the stage of recovery for 10 groups of 5 items (*Moratorium, Awareness, Preparation, Rebuilding, Growth*). The stage with the highest total is rated as the person's stage of recovery (score 1–5; high score indicates better recovery).	Andresen et al., 2006, French version by Golay & Favrod (unpublished)

Méthode

Clinical and functioning measures		
Schizophrenia Quality of Life-18 (S-QoL18)	18-item self-administered questionnaire (score 0–100; high score indicates better QoL).	Boyer et al., 2010
Warwick-Edinburgh Mental Well-Being Scale (WEMWEBS)	14-item self-administered questionnaire assessing individual's state of mental well-being (score 14–70; high score indicates better well-being).	Tennant et al., 2007, French version Trousselard et al., 2016
Medication Adherence Rating Scale (MARS)	10-item self- administered questionnaire (score 0–10, high score indicates better adherence).	Thompson et al., 2000, French version Misdrahi et al., 2004

Méthode

The digit span of the Wechsler Adult Intelligence scale 3rd edition (WAIS-III)
(Wechsler, 1997)

- Number of sequence in the correct order (forward digit recall) for verbal short-term memory
- and in reverse order (backward digit recall) for verbal working memory
- score 1–19, high score indicates better memory performance).

The Rappel Libre/Rappel Indicé 16 Test (RL/RI 16)
(Van der Linden, 2004)

- 3 free and cued recall of the list of 16 words
- immediate free and cued recall scores: number of correct words (score 0–48)
- Another round of free and cued recall after 20 min giving delayed free and cued recall scores (score 0–16)
- high score indicates better memory performance

Impact of anticholinergic load on functioning and cognitive performances of persons with psychosis referred to psychosocial rehabilitation centers

Méthode

D2-Revised (D2-R)

(Brickenkamp & Zillmer, 1998).

- CC measures the global capacity of concentration (high score indicates better performance)
- CCT measures processing speed (high score indicates better performance)
- E % (lower score indicates better performance).

Test des commissions

(Martin, 1972) modified version (Fournier et al., 2015)

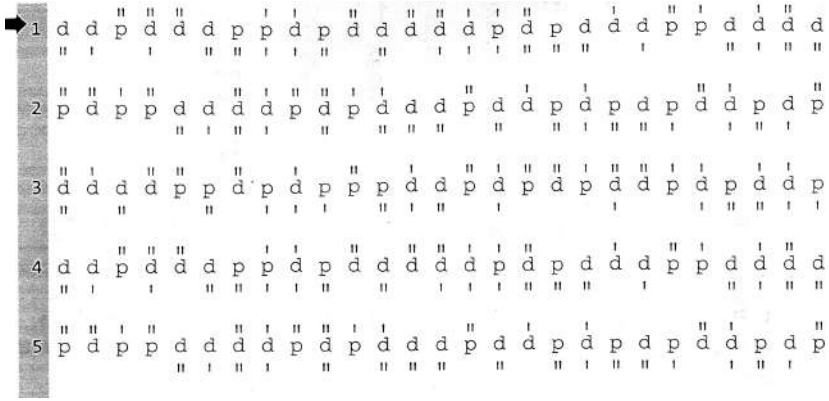
- Two scores are obtained:
- "completion time" assessing the time (mn) taken to complete the itinerary;
- "total error score" assessing the numbers of errors (logical errors, useless detour and schedule respect).

Impact of anticholinergic load
on functioning and cognitive performances
of persons with psychosis referred to psychosocial rehabilitation centers

Méthode

Test du D2

Brickenkamp, R., & Zillmer, E. (1998).



Mémoire des chiffres

Règle d'arrêt : Echec à 2 essais d'un même item. Pour ordre direct et ordre inverse, administrer les 2 essais d'un même item, même si l'essai 1 est réussi. Administrer ordre inverse, même si le sujet a échoué à ordre direct.

Ordre direct Essai / Réponse	Note à l'essai	Note à l'item (0, 1 ou 2)	Ordre inverse Essai / Réponse	Note à l'essai	Note à l'item (0, 1 ou 2)
1 1 – 7			1. *1* 2 – 4		
2 6 – 3			*2* 5 – 7		
1 5 – 8 – 2			2. *1* 6 – 2 – 9		
2 6 – 9 – 4			*2* 4 – 1 – 5		
1 6 – 4 – 3 – 9			3. *1* 3 – 2 – 7 – 9		
2 7 – 2 – 8 – 6			*2* 4 – 9 – 6 – 8		
1 4 – 2 – 7 – 3 – 1			4. *1* 1 – 5 – 2 – 8 – 6		
2 7 – 5 – 8 – 3 – 6			*2* 6 – 1 – 8 – 4 – 3		
1 6 – 1 – 9 – 4 – 7 – 3			5. *1* 5 – 3 – 9 – 4 – 1 – 8		
2 3 – 9 – 2 – 4 – 8 – 7			*2* 7 – 2 – 4 – 8 – 5 – 6		
1 5 – 9 – 1 – 7 – 4 – 2 – 8			6. *1* 8 – 1 – 2 – 9 – 3 – 6 – 5		
2 4 – 1 – 7 – 9 – 3 – 8 – 6			*2* 4 – 7 – 3 – 9 – 1 – 2 – 8		
1 5 – 8 – 1 – 9 – 2 – 6 – 4 – 7			7. *1* 9 – 4 – 3 – 7 – 6 – 2 – 5 – 8		
2 3 – 8 – 2 – 9 – 5 – 1 – 7 – 4			*2* 7 – 2 – 8 – 1 – 9 – 6 – 5 – 3		
1 2 – 7 – 5 – 8 – 6 – 2 – 5 – 8 – 4			Total Ordre inverse (Note maximum = 14)		
2 7 – 1 – 3 – 9 – 4 – 2 – 5 – 6 – 8					
Total Ordre direct (Note maximum = 16)					

Méthode

Rappel libre rappel indicé 16
Van der Linden, M. (2004).

RL/RI-16 : modèle de protocole pour la version de base

Nom : Prénom : Age : Date :

			Rappel 1		Rappel 2		Rappel 3		Rappel différé	
Catégorie	**Item**	**RIM**	**RL1**	**RI1**	**RL2**	**RI2**	**RL3**	**RI3**	**RLD**	**RID**
poisson	hareng									
vêtement	gilet									
jeu	domino									
fleur	jonquille									
profession	dentiste									
fruit	groseille									
métal	cuivre									
inst.mus.	harpe									
oiseau	mésange									
arbre	tilleul									
sport	judo									
légume	céleri									
danse	valse									
maladie	rougeole									
meuble	tabouret									
science	géographie									
	Rép. correctes									
	Score total (RL + RI)									
	Faux									
	Doubles									

(18-19) Test des Commissions révisé (Fournet et al., 2015)

	Porter les chaussures chez le cordonnier
	Prendre un carton de papier pour l'imprimante (3kg)
	Porter un pantalon au pressing
	Porter un colis à la poste (5kg)
	Payer la taxe d'habitation à l'hôtel de ville
	Acheter un pain (à partir de 11h)
	Prendre un ami à la gare (le train arrive à 12h30)
	Acheter des cigarettes
	Acheter du jambon
	Récupérer les lunettes
	Acheter du beurre (Crémerie)

Test des Commissions révisé (Fournet et al., 2015)

Méthode

Salahudeen *et al. BMC Geriatrics* (2015) 15:31
DOI 10.1186/s12877-015-0029-9

BMC Geriatrics

RESEARCH ARTICLE Open Access

Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review

Mohammed Saji Salahudeen, Stephen B Duffull and Prasad S Nishtala*

In the current study, we used the composite-rating scale developed by Salahudeen et al., ranking the anticholinergic activity of 195 drugs derived from seven published scales

Score : low, moderate, or high (score range: 1–3)

Analyses statistiques 1

- STATA® 13.
- Analyses multivariées : régression multiple
  - Permettant d'obtenir un OR avec intervalle de confiance 95 %
  - Pour rechercher une association entre
    - La charge anticholinergique
      - Catégorisation : « low (< 3) High (> ou = 3) » selon la médiane
    - Et les performances fonctionnelles et cognitive
      - Catégorisation « low v. high » selon la médiane pour chaque score
  - Explore si les sujets soumis à une charge anticholinergique élevée sont plus à risque de présenter un faible fonctionnement et de faibles performances cognitives en comparaison aux sujets soumis à une faible charge cognitive.
- En ajustant sur les facteurs confondants (age, gender, educational level (<12 vs. ≥ 12 ys), diagnostic of schizophrenia vs other non affective psychotic disorders, duration of illness (<5, 5–10, >10 ys), number of psychiatric hospitalizations (<2, 2–3, >3), CGI score, current use of alcohol or cannabis

Analyses statistiques 2

- Variables ordinales / Dichotomisation
- Exploration en variables continues
- Régression linéaire multiple
- Exploration de l'association entre charge anticholinergique et scores de fonctionnement / performances cognitives, considérées comme des variables continues
- Mêmes variables d'ajustement

Résultats

2584 sujets inclus dans la cohorte REHABase en novembre 2019

1017 (39,9%) présente un trouble du spectre de la schizophrénie

1012 (99.5%) ont leur profil renseigné sur la prise de psychotrope

Impact of anticholinergic load
on functioning and cognitive performances
of persons with psychosis referred to psychosocial rehabilitation centers

Résultats

Table 1. Characteristics of patients ($n = 1012$)

	N (%)
Demographic characteristics[a]	
Gender, male	752 (74.3%)
Age (mean, S.D.)	32.8 (0.3)
Education level ⩾12 years	532 (53.7%)
Always single	837 (84.1%)
Living independently[b]	444 (44.8%)
Currently employed	83 (8.4%)
Clinical characteristics[a]	
Schizophrenia strictly defined[c]	698 (69%)
Illness duration	
<5 years	281 (31%)
5–10 years	192 (21.2%)
>10 years	434 (47.9%)
Number of psychiatric hospitalizations	
<2	278 (30.9%)
2–3	327 (36.3%)
>3	296 (32.9%)
Lifetime history of suicide attempt	261 (27%)
Current cannabis use[d]	179 (18.4%)
Current alcohol use[d]	188 (19.4%)

[a]Numbers lower than total number of subjects are due to missing data.
[b]Living alone or in couple with his/her own residence *v.* 'other'.
[c]Schizophrenia *v.* other psychotic disorders.
[d]Any current use of substance as assessment of substance use disorder criteria was not standardized.
[e]Lithium and anticonvulsants with marketing authorization for mood disorders.
[f]Benzodiazepines and hydroxyzine.
[g]Trihexyphenidyl, biperiden, and tropatepine.
[h]Rated using Salahudeen et al.'s and Durán et al.'s scales (see text and Table 2).
[i]Interquartile range.

Impact of anticholinergic load
on functioning and cognitive performances
of persons with psychosis referred to psychosocial rehabilitation centers

Résultats

Table 1. Characteristics of patients ($n = 1012$)

Psychotropic treatment	
At least one psychotropic drug	981 (96.9%)
Antipsychotics (AP)	963 (95.2%)
First generation AP	303 (29.4%)
Second generation AP	753 (74.4%)
Antidepressant	254 (25.1%)
Conventional mood stabilizers[e]	121 (12%)
Anxiolytics/hypnotics[f]	347 (34.3%)
Antiparkinsonian drugs[g]	122 (12.1%)
Psychotropic drugs with anticholinergic effects[h]	
At least one drug with score ⩾1	952 (94.1%)
Median number of drugs (IQR[i], range)	2 (1–3; 0–8)
Median total anticholinergic score (IQR, range)	2 (1–4; 0–15)

[a]Numbers lower than total number of subjects are due to missing data.
[b]Living alone or in couple with his/her own residence *v.* 'other'.
[c]Schizophrenia *v.* other psychotic disorders.
[d]Any current use of substance as assessment of substance use disorder criteria was not standardized.
[e]Lithium and anticonvulsants with marketing authorization for mood disorders.
[f]Benzodiazepines and hydroxyzine.
[g]Trihexyphenidyl, biperiden, and tropatepine.
[h]Rated using Salahudeen et al.'s and Durán et al.'s scales (see text and Table 2).
[i]Interquartile range.

Impact of anticholinergic load
on functioning and cognitive performances
of persons with psychosis referred to psychosocial rehabilitation centers

Résultats

Table 2. Scores of psychotropic drugs with anticholinergic activity

Low activity (score = 1)[a] *N* (%)		Moderate activity (score = 2) *N* (%)		High activity (score = 3) *N* (%)	
At least one drug	**826 (81.6)**	**At least one drug**	**273 (27)**	**At least one drug**	**335 (33.1)**
Risperidone	165 (16.3)	Olanzapine	142 (14)	Clozapine	104 (10.2)
Paliperidone	124 (12.2)	Loxapine	105 (10.4)	Cyamemazine[a]	102 (10.1)
Diazepam	88 (8.7)	Paroxetine	47 (4.6)	Tropatepine	83 (8.2)
Aripiprazole	75 (7.4)	Alimemazine	27 (2.3)	Trihexyphenidyl	34 (3.4)
Haloperidol	75 (7.4)	Carbamazepine	4 (0.4)	Levomepromazine	19 (1.9)
Quetiapine	74 (7.3)	Methadone	3 (0.2)	Clomipramine	15 (1.5)
Oxazepam	66 (6.5)			Amitriptyline	5 (0.5)
Venlafaxine	58 (5.7)			Chlorpromazine	5 (0.5)
Alprazolam	50 (4.9)			Biperiden	4 (0.3)
Valpromide/divalproate	34 (3.4)			Amoxapine	1
Lorazepam	33 (3.3)				
Lithium	26 (2.6)				
Mirtazapine	21 (2.1)				
Fluoxetine	18 (1.8)				
Escitalopram	13 (1.3)				
Citalopram	2 (0.2)				

[a]Rated using Salahudeen et al.'s scale except for baclofen and cyamemazine rated using Durán et al.'s scale (see text).

Résultats

2584 sujets inclus dans la cohorte REHABase en novembre 2019

1017 (39,9%) présente un trouble du spectre de la schizophrénie

1012 (99.5%) ont leur profil renseigné sur la prise de psychotrope

911 (90 %) avec données fonctionnelles

625 (61,8 %) avec données cognitives

Table 3. Functioning and cognitive characteristics associated with total anticholinergic score: multivariate regression analyses

		Total anticholinergic load score[a]		
	Median (IQR)[b]	Low <3 *N* (%)	High ⩾3 *N* (%)	OR (95% CI)[b]
Functioning measures[c]				
'High' = reference category				
Global Assessment of Functioning ($n = 671$)	58 (50–65)	159 (45.2)	175 (54.9)	1.11 (0.74–1.65); $p = 0.61$
Stages of Recovery Instrument ($n = 339$)	4 (2–5)	56 (34.4)	87 (49.4)	1.70 (1.05–2.76); $p = 0.03$
Schizophrenia Quality of Life 18 ($n = 383$)	53 (41–64)	86 (44.6)	101 (53.2)	1.26 (0.81–1.97); $p = 0.31$
Warwick-Edinburgh Mental Well-Being Scale ($n = 425$)	43 (37–50)	85 (39.9)	114 (53.8)	1.55 (1.02–2.33); $p = 0.04$
Medication Adherence Rating Scale ($n = 326$)	7 (6–8)	51 (32.5)	81 (47.9)	2.14 (1.29–3.53); $p = 0.003$
Cognitive measures[c]				
'High' = reference category				
Digit span: verbal short-term memory ($n = 413$)	9 (7–10)	100 (48.3)	100 (48.5)	0.90 (0.60–1.37); $p = 0.62$
Digit span: verbal working memory ($n = 413$)	8 (6–10)	91 (44.0)	87 (42.2)	0.84 (0.55–1.3); $p = 0.44$
RL/RI 16: immediate free recall ($n = 288$)	30 (25–34)	58 (43.0)	80 (52.3)	1.33 (0.80–2.23); $p = 0.27$
RL/RI 16: immediate cued recall ($n = 288$)	46 (42.5–48)	57 (42.2)	67 (43.8)	1.01 (0.60–1.70); $p = 0.97$
RL/RI 16: delayed free recall ($n = 286$)	11.5 (9–13)	56 (41.8)	87 (57.2)	1.69 (1.01–2.85); $p = 0.05$
RL/RI 16: delayed cued recall ($n = 286$)	16 (15–16)	44 (32.8)	53 (34.9)	1.07 (0.62–1.85); $p = 0.81$
D2-R CC: concentration capacity ($n = 242$)	109 (83–130)	63 (50.8)	58 (49.2)	0.78 (0.43–1.39); $p = 0.39$
D2-R CCT: processing speed ($n = 242$)	124.5 (99–145)	58 (47.8)	63 (53.4)	1.14 (0.64–2.02); $p = 0.66$
D2-R E%: precision in data processing ($n = 242$)	10 (5–18)	61 (49.2)	62 (52.4)	1.01 (0.58–1.75); $p = 0.98$
Multiple errands test: total error score ($n = 369$)	3 (2–4)	102 (55.7)	118 (63.4)	1.41 (0.90–2.23); $p = 0.13$
Multiple errands test: completion time ($n = 371$)	7 (4–9)	105 (56.8)	88 (47.3)	0.67 (0.43–1.04); $p = 0.07$

[a]Rated using Salahudeen et al.'s and Durán et al.'s scales (see text and Table 2) and categorized according to the median.
[b]OR (95% CI) estimating the likelihood that persons exposed to 'high'-anticholinergic load are more prone to present with poor functioning or poor cognitive performance compared to those exposed to 'low' load. All ORs are adjusted for age, gender, education level, illness duration, number of psychiatric hospitalizations, CGI score, alcohol use, cannabis use, schizophrenia *v.* other psychotic disorders.
[c]For each scale, median (interquartile range) are calculated for subsamples without missing data on variables of interest (including adjustment variables). Functioning and cognitive measures are categorized as 'high' *v.* 'low' according to the median in these samples. The frequencies of persons with 'low' functioning or cognitive measures are given in the columns 'high'- and 'low'-anticholinergic score.

Résultats

- Analyses de sensibilité

N = 890

  - Analyses limitées aux personnes non traitées par antiparkinsoniens (trihexyphenidyl, biperiden, tropatepine)

The strength of the association between anticholinergic load and delayed-episodic memory was reduced (OR = 1.43, 95% CI 0.82–2.50, $p = 0.21$) whereas those of other associations were unchanged (stage of recovery: OR = 1.77, 95% CI 1.04–2.98, $p = 0.03$; mental well-being: OR = 1.49, 95% CI 0.96–2.30, $p = 0.07$; medication adherence: OR = 2.27, 95% CI 1.33–3.89, $p = 0.003$; multiple errands test completion time: OR = 0.59, 95% CI 0.37–0.96, $p = 0.03$).

Résultats

- Analyses de sensibilité
  - Analyses limitées aux personnes non traitées par CLOZAPINE
  - N = 908

The strengths of the associations were unchanged (stage of recovery: OR = 1.78, 95% CI 1.04–3.01, $p = 0.03$; mental well-being: OR = 1.56, 95% CI 1.0–2.43, $p = 0.05$; medication adherence: OR = 2.23, 95% CI 1.31–3.79, $p = 0.003$; delayed-episodic memory: OR = 1.74, 95% CI 0.99–3.07, $p = 0.05$); multiple errands test completion time: OR = 0.60, 95% CI 0.38–0.95, $p = 0.03$).

Résultats

- Analyses de sensibilité
  - Ajustements des associations avec les performances cognitives sur la prise d'anxiolytiques et hypnotiques

The strength of the association with poor delayed-episodic memory increased (OR = 2.06, 95% CI 1.18–3.6, $p = 0.01$), whereas that of the association with completion time at the multiple errands test decreased (OR = 0.74, 95% CI 0.46–1.17, $p = 0.19$).

Online Supplementary Table 1. Functioning and cognitive characteristics associated with total anticholinergic score[1]: multivariate linear regression analyses

	Mean (SD)	Adjusted b (95%CI)[2]
Functioning measures[3]		
Global Assessment of Functioning n=671	56.0 (14.0)	-0.01 (-0.33; 0.34) p=0.97
Stages of Recovery Instrument n=339	3.5 (1.5)	-0.04 (-0.11; 0.03) p=0.21
Schizophrenia Quality of Life 18 n=383	52.4 (17.4)	-0.37(-1.12; 0.38) p=0.34
Warwick-Edinburgh Mental Well-Being Scale n=425	43.2 (9.6)	-0.50 (-0.91; -0.08) p=0.02
Medication Adherence Rating Scale n=326	6.9 (2.0)	-0.03 (-0.12; 0.07) p=0.57
Cognitive measures[3]		
Digit span: verbal short-term memory n=413	8.62 (2.69)	0.001 (-0.11; 0.11) p=0.97
Digit span: verbal working memory n=413	8.15 (2.72)	-0.03 (-0.15; 0.07) p=0.55
RL/RI 16: immediate free recall n=288	29.28 (6.76)	-0.04 (-0.09; 0.01) p=0.16
RL/RI 16: immediate cued recall n=288	44.18 (4.96)	-0.02 (-0.07; 0.04) p=0.55
RL/RI 16: delayed free recall n=286	11.06 (2.85)	-0.03 (-0.08; 0.02) p=0.23
RL/RI 16: delayed cued recall n=286	15.12 (1.98)	-0.04 (-0.09; 0.004) p=0.07
D2-R CC: concentration capacity n=242	106.05 (34.87)	0.01 (-0.04; 0.06) p=0.70
D2-R CCT: processing speed n=242	122.39 (35.12)	0.01 (-0.04; 0.06) p=0.68
D2-R E%: precision in data processing n=242	13.77 (13.73)	-0.02 (-0.07; 0.03) p=0.49
Multiple errands test: total error score n=369	2.99 (1.94)	0.02 (-0.02; 0.07) p=0.21
Multiple errands test: completion time n=371	7.28 (3.91)	-0.05 (-0.09; -0.01) p=0.04

Regression coefficient (95% confidence interval) adjusted on age, gender, education level, illness duration, number of psychiatric hospitalizations, CGI score, alcohol use, cannabis use, schizophrenia vs. other psychotic disorders.

Discussion

- Principaux résultats :
  - Sur 1012 sujets souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie dans REHABASE :
    - La moitié se voient prescrire au moins deux psychotropes avec une charge anti cholinergique
    - Un sur trois se voient prescrire au moins un psychotrope avec une forte charge anticholinergique

Discussion

- Principaux résultats
  - Les sujets exposés à un score élevé de charge anticholinergique (>3) présentent :
    - Un stage de rétablissement moins avancé
    - Un bien être mental plus altéré
    - Une adhésion au traitement plus faible

Discussion

- Principaux résultats
  - Les sujets exposés à un score élevé de charge anticholinergique (>3) présentent :
    - Une mémoire épisode verbale plus faible
    - Une tendance à réaliser le test de fonctions exécutives (commissions) plus rapidement

Discussion

- Interprétation des résultats
  - La plupart des études existantes portent sur les antiparkinsoniens uniquement
  - La fréquence de leur prescription peut aller de 5,7 (étude danoise) à 27,4 % (étude chinoise)
  - Dans notre étude : 12 % des sujets traités par antiparkinsoniens
  - 9 % des sujets traités par clozapine ont un antiparkinsonien

Discussion

Antiparkinsoniens : partie émergée de l'iceberg

Discussion

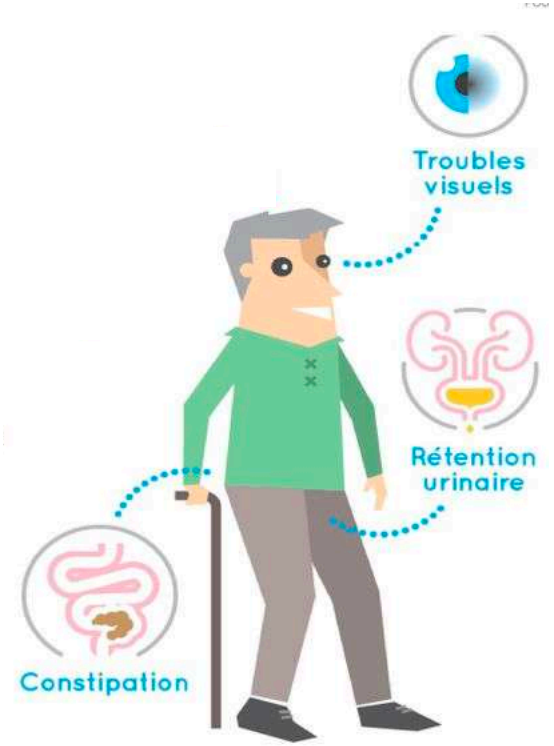
- Optimiser les prescriptions
  - Plus de la moitié des sujets se voient prescrire au moins deux psychotropes avec activité anticholinergique
  - Loxapine et Cyamémazine sont particulièrement ciblées
  - Habitude en France : association avec le traitement antipsychotique d'un neuroleptique à action sédative / anxiolytique ; preuves limitées d'un bénéfice *(Huhn et al. 2019)*

Discussion

- Effets anticholinergiques périphériques : plaintes fréquentes (sècheresse buccale, vision trouble, constipation)

- Peu d'études sur leur impact sur le fonctionnement au quotidien

(Bebbington et al, 2009)



Discussion

Charge anticholinergique élevée

- Bien être mental plus faible
- Moins bonne adhésion au traitement

Lien causal ! *Sévérité de la maladie = proxy*

Discussion

- Mais :
  - Pas de modification après exclusion des sujets traités par clozapine, et par antiparkinsoniens
  - Qui sont des reflets de la sévérité de la maladie et des posologies d'antipsychotiques

Discussion

Charge anticholinergique élevée

- Mémoire épisodique verbale plus faible
- Temps de réalisation du test de fonctions exécutives plus rapide

Discussion

Association renforcée après ajustement sur les anxiolytiques
Reflet plus spécifique de l'action anticholinergique sur la mémoire

Charge anticholinergique élevée

Mémoire épisodique verbale plus faible

Temps de réalisation du test de fonctions exécutives plus rapide

Discussion

Association plus faible après ajustement sur les antiparkinsoniens
Facteurs confondants sévérité ?
Impact négatif des fortes posologies d'antipsychotiques ?

Charge anticholinergique élevée

Mémoire épisodique verbale plus faible

Temps de réalisation du test de fonctions exécutives plus rapide

Discussion

Charge anticholinergique élevée

Mémoire épisodique verbale plus faible

Temps de réalisation du test de fonctions exécutives plus rapide

Résultats similaires déjà retrouvés
(Strauss et al 1990)
Moins de symptômes extrapyramidaux :
réalisation plus rapide

Discussion

- Limites
  1. Traitements non psychotropes non pris en compte (peu de renseignements dans la base de données)
  2. Population de réhabilitation psychosociale : pas entièrement représentative de la population psychiatrique générale
  3. Moins de sujets pour la recherche de l'association fonctionnement au quotidien et performances cognitives (pas toujours complétés dans la base de données)
  4. Non prise en compte de la sévérité des symptômes positifs / négatifs et des posologies de traitement
  5. Pas de consensus dans la littérature sur la manière de mesure la charge anticholinergique

Discussion

- Importance d'inclure la notion de charge anticholinergique dans la plan de soin
- Optimisation à envisager
  - Arrêt des antiparkinsoniens
  - Dans l'impossibilité, informer des effets secondaires possibles et de stratégies pour y faire face

Conclusion

L'amélioration des connaissances des psychiatres sur l'impact délétère de la charge anticholinergique est donc cliniquement pertinente et d'intérêt pour l'amélioration des soins de réhabilitation psychosociale.

Conclusion

2RP
Centre Référent
de Réhabilitation Psychosociale

BORDEAUX
Centre Hospitalier
Charles Perrens

Bienvenue sur REHABase
la cohorte de réhabilitation psychosociale des centres référents
(c) OpenClinica, Open Source for Clinical Research

Merci de votre attention

Psychological Medicine

Impact of anticholinergic load on functioning and cognitive performances of persons with psychosis referred to psychosocial rehabilitation centers